I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 20 mg tremelimumabot tartalmaz milliliterenként.
25 mg tremelimumabot tartalmaz 1,25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
300 mg tremelimumabot tartalmaz 15 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A tremelimumab egy humán anti-citotoxikus T-lymphocyta antigén 4 (CTLA-4) immunglobulin G2 IgG2a monoklonális antitest, amit rekombináns DNS-technológiával, rágcsáló myeloma sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes vagy gyakorlatilag mentes oldat. Az oldat pH-ja megközelítőleg 5,5 és az ozmolaritása körülbelül 285 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tremelimumab AstraZeneca durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinálva olyan metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinonomában (NSCLC) szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknek daganata nem hordoz szenzibilizáló epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) mutációt vagy anaplasztikus-limfóma-kináz- (ALK) pozitív mutációt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tremelimumab AstraZeneca-val történő kezelést a daganatos megbetegedések kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Tremelimumab AstraZeneca javasolt adagját az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A Tremelimumab AstraZeneca javasolt adagja

Javallat	A Tremelimumab AstraZeneca javasolt adagja	Terápia időtartama
Metasztatikus NSCLC	Platinaalapú kemoterápia időtartama alatt:	Legfeljebb 5 adag.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

	1500 mg[b] durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával[c] kombinációban 75 mg[a] 3 hetente (21 naponként) 4 cikluson (12 héten) keresztül. <u>Platinaalapú kemoterápia után:</u> 1500 mg[c] durvalumab 4 hetente és pemetrexed fenntartó[c,d] kezelés szövettani eredmény alapján 4 hetente. Az ötödik 75 mg Tremelimumab AstraZeneca adagot [e,f] a 16. héten, a durvalumab 6. dózisával együtt kell beadni.	A betegek 5 adagnál kevesebb, 1500 mg durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált Tremelimumab AstraZeneca-kezelést is kaphatnak, ha betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás lép fel.

[a] A Tremelimumab AstraZeneca esetében, 34 kg vagy kisebb testtömegű, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél, 1 mg/ttkg Tremelimumab AstraZeneca-nak megfelelő testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, amíg a testtömeg meg nem haladja a 34 kg-ot. A durvalumab esetében, 30 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél 20 mg/ttkg durvalumabnak megfelelő testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.
[b] A Tremelimumab AstraZeneca durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban történő alkalmazása esetén ellenőrizze az adagolással kapcsolatos információkat a durvalumab alkalmazási előírásában.
[c] A Tremelimumab AstraZeneca durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban történő alkalmazása esetén ellenőrizze az adagolással kapcsolatos információkat a nab-paklitaxel, gemcitabin, pemetrexed és karboplatin vagy ciszplatin alkalmazási előírásában.
[d] A platinaalapú kemoterápia során pemetrexeddel és karboplatinnal/ciszplatinnal kombinált kezelésben részesülő nem laphámsejtes karcinómában szenvedő betegek esetében fontolja meg a pemetrexed fenntartó kezelést.
[e] Az adag(ok) későbbi beadása esetén a Tremelimumab AstraZeneca ötödik adagja a 16. hét után is beadható a durvalumabbal együtt.
[f] Ha a betegek kevesebb, mint 4 ciklus platinaalapú kemoterápiát kapnak, a fennmaradó Tremelimumab AstraZeneca ciklusokat (legfeljebb 5-öt) a platinaalapú kemoterápia utáni szakaszban kell beadni.

A durvalumabbal kombinációban beadott Tremelimumab AstraZeneca dózisának emelése vagy csökkentése nem javasolt. A kezelés felfüggesztése vagy a kezelés leállítása az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján szükségessé válhat (lásd a 2. táblázatot).

Az immunmediált mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.4 pont). Ellenőrizze a durvalumab alkalmazási előírását is.

2. táblázat: A durvalumabbal kombinációban adott Tremelimumab AstraZeneca-kezelés módosítása és terápiás javallatok

Mellékhatás	Súlyosság[a]	Terápia módosítása	Kortikoszteroid terápia, egyéb javallatok hiányában[b]
Immunmediált pneumonitis/interstitialis tüdőbetegség	2. fokozatú	Kezelés felfüggesztése[c]	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. vagy 4. fokozatú	Kezelés leállítása	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Mellékhatás	Súlyosság[a]	Terápia módosítása	Kortikoszteroid terápia, egyéb javallatok hiányában[b]
Immunmediált hepatitis	GPT vagy GOT > 3 - ≤ 5 × ULN vagy az összbilirubin > 1,5 - ≤ 3 × ULN	Kezelés felfüggesztése[c]	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	GPT vagy GOT > 5 - ≤ 10 × ULN	A durvalumab-kezelés felfüggesztése és a Tremelimumab AstraZeneca-kezelés leállítása	
	Egyidejűleg a GPT vagy GOT > 3 × ULN és az összbilirubin > 2 × ULN[d]	Kezelés leállítása	
	GPT vagy GOT > 10 × ULN vagy az összbilirubin > 3 × ULN		
Immunmediált colitis vagy diarrhoea	2. fokozatú	Kezelés felfüggesztése[c]	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. vagy 4. fokozatú	Kezelés leállítása	
Bélperforáció	BÁRMELY fokozatú	Kezelés leállítása	Bélperforáció gyanúja esetén azonnali sebészeti konzultáció szükséges
Immunmediált hyperthyreosis, thyreoiditis	2–4. fokozatú	Kezelés felfüggesztése a klinikai állapot stabilizálódásáig	Tüneti kezelés, lásd 4.8 pont
Immunmediált hypothyreosis	2–4. fokozatú	Módosítás nem szükséges	Pajzsmirigyhormon -pótlás elkezdése, a klinikai állapot függvényében
Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség vagy hypophysitis/hypopituitarismus	2–4. fokozatú	Kezelés felfüggesztése a klinikai állapot stabilizálódásáig	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése és hormonpótlás, a klinikai állapot függvényében
Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus	2–4. fokozatú	Módosítás nem szükséges	Inzulinkezelés elkezdése, a klinikai állapot függvényében

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Mellékhatás	Súlyosság[a]	Terápia módosítása	Kortikoszteroid terápia, egyéb javallatok hiányában[b]
Immunmediált nephritis	2. fokozatú, a szérum-kreatininszint > 1,5 - 3 × (ULN vagy a kiindulási érték)	Kezelés felfüggesztése[c]	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. fokozatú, a szérum-kreatininszint > 3 × kiindulási érték vagy > 3 - 6 × ULN; 4. fokozatú, a szérum-kreatininszint > 6 × ULN	Kezelés leállítása	
Immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot)	2. fokozatú > 1 hétig	Kezelés felfüggesztése[c]	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. fokozatú		
	4. fokozatú	Kezelés leállítása	
Immunmediált myocarditis	2–4. fokozatú	Kezelés leállítása	Napi 2-4 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése[e]
Immunmediált myositis/polymyositis	2. vagy 3. fokozatú	Kezelés felfüggesztése[c,f]	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	4. fokozatú	Kezelés leállítása	
Infúzióval összefüggő reakciók	1. vagy 2. fokozatú	Az adagolás megszakítása vagy az infúzió sebességének csökkentése	Későbbi infúziós reakciók megelőzésére premedikáció megfontolandó
	3. vagy 4. fokozatú	Kezelés leállítása	Az infúzióval összefüggő súlyos reakciókat az intézményi standardok, a megfelelő klinikai gyakorlati irányelvek és/vagy a szakmai társaságok irányelvei szerint kell kezelni

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Mellékhatás	Súlyosság[a]	Terápia módosítása	Kortikoszteroid terápia, egyéb javallatok hiányában[b]
Fertőzés	3. vagy 4. fokozatú	Kezelés felfüggesztése a klinikai állapot stabilizálódásáig	
Immunmediált myasthenia gravis	2–4. fokozatú	Kezelés leállítása	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
Immunmediált encephalitis	2–4. fokozatú	Kezelés leállítása	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
Egyéb immunmediált mellékhatások[g]	2. vagy 3. fokozatú	Kezelés felfüggesztése[c]	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	4. fokozatú	Kezelés leállítása	
Nem immunmediált mellékhatások	2. vagy 3. fokozatú	Kezelés felfüggesztése az ≤ 1. fokozatúra csökkenésig vagy a kiindulási érték visszatéréséig	
	4. fokozatú	Kezelés leállítása[h]	

[a] A nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4.03 verzió; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; ULN: a normál érték felső határa (upper limit of normal); BLV: kiindulási érték (baseline value).

[b] ≤ 1. fokozatúra történő javulást követően a kortikoszteroid adagjának fokozatos csökkentését meg kell kezdeni és legalább 1 hónapon keresztül folytatni kell. Ha a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, a kortikoszteroid adagjának növelését és/vagy további szisztémás immunszuppresszánsok alkalmazását kell megfontolni.

[c] A kezelés felfüggesztését követően 12 héttel a Tremelimumab AstraZeneca- és/vagy durvalumab-kezelés újra elkezdhető, ha a mellékhatások ≤ 1. fokozatúra enyhültek, és a kortikoszteroid adagját napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékűre csökkentették. A 3. fokozatú mellékhatások ismételt megjelenése esetén a Tremelimumab AstraZeneca- és/vagy a durvalumab-kezelést le kell állítani.

[d] Azon betegeknél, akiknél egyéb ok áll a háttérben, kövesse a GOT vagy GPT szintjének bilirubinszint-emelkedéssel nem társult növekedésére vonatkozó ajánlásokat.

[e] Ha a kortikoszteroidok adása ellenére 2-3 napon belül nem következik be javulás, haladéktalanul meg kell kezdeni a kiegészítő immunszuppresszív kezelést. A rendeződést követően (< 1. fokozatú) a kortikoszteroid adagjának csökkentését meg kell kezdeni és legalább 1 hónapon keresztül folytatni kell.

[f] Ha a mellékhatás 30 napon belül nem rendeződik ≤ 1. fokozatúra vagy ha légzési elégtelenség tünetei jelentkeznek, a Tremelimumab AstraZeneca- és durvalumab-kezelést le kell állítani.

[g] Beleértve az immun thrombocytopeniát és a pancreatitist.

[h] A 4. fokozatú laboratóriumi eltérések kivételével, melyek esetében a kísérő klinikai jelek/tünetek és klinikai megfontolás alapján kell a kezelés leállításáról dönteni.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az immunmediált mellékhatások gyanúja esetén az etiológia megerősítésére vagy az alternatív etiológiák kizárására megfelelő kivizsgálás szükséges.

<u>Különleges betegcsoportok</u>

Gyermekek és serdülők
A Tremelimumab AstraZeneca biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek
Az idős betegeknél (≥ 65 éves) dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont). A 75 éves vagy idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott mértékben állnak rendelkezésre adatok.

Vesekárosodás
Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Tremelimumab AstraZeneca dózisának módosítása nem javasolt. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat az adagolási ajánlások meghatározásához (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegektől származó adatok korlátozott mértékben állnak rendelkezésre. A májműködésnek a tremelimumab kiürülésében való kis mértékű részvétele miatt a májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a Tremelimumab AstraZeneca dózisának módosítására, mivel az expozícióban nem várható különbség (lásd 5.2 pont).

<u>Az alkalmazás módja</u>

A Tremelimumab AstraZeneca intravénásan alkalmazandó, hígítást követően intravénás infúzió formájában, 1 óra alatt kerül beadásra.

A Tremelimumab AstraZeneca durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban történő alkalmazása esetén a beadás napján elsőként a Tremelimumab AstraZeneca-t, ezt követően a durvalumabot, majd a platinaalapú kemoterápiát kell beadni.

A Tremelimumab AstraZeneca ötödik adagjának durvalumabbal és pemetrexed fenntartó kezeléssel kombinációban, a 16. héten történő beadásakor a beadás napján elsőként a Tremelimumab AstraZeneca-t, ezt követően a durvalumabot, majd a pemetrexed fenntartó kezelést kell beadni.

A Tremelimumab AstraZeneca-t, a durvalumabot és a platinaalapú kemoterápiát külön-külön intravénás infúzióként kell beadni. A Tremelimumab AstraZeneca-t és a durvalumabot egy-egy óra alatt kell beadni. Ellenőrizze az alkalmazási előírásban a platinaalapú kemoterápia adagolására vonatkozó információkat. Ellenőrizze az alkalmazási előírásban a pemetrexed fenntartó kezelésre vonatkozó adagolási információkat. Minden infúzióhoz külön infúziós tasakot és szűrőt kell használni.

Az 1. ciklusban a Tremelimumab AstraZeneca beadását a durvalumab-kezelés követi, amelyet körülbelül 1 órával (legfeljebb 2 órával) a Tremelimumab AstraZeneca infúzió befejezése után kell megkezdeni. A platinaalapú kemoterápiás infúziót körülbelül 1 órával (legfeljebb 2 órával) a durvalumab infúzió befejezése után kell megkezdeni. Ha az 1. ciklus során nem merülnek fel klinikailag jelentős aggályok, akkor a következő ciklusokban a kezelőorvos dönthet a durvalumab közvetlenül a Tremelimumab AstraZeneca után történő beadásáról, és a durvalumab infúzió befejezése és a kemoterápia megkezdése közötti időtartam 30 percre csökkenthető.

A gyógyszer alkalmazását megelőző hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Immunmediált pneumonitis

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a pneumonitisre utaló jeleket és tüneteket. A pneumonitis gyanúját radiológiai képalkotó vizsgálattal kell igazolni, ki kell zárni az egyéb fertőző és a betegséggel összefüggésbe hozható kiváltó okokat, és a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált hepatitis

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált hepatitis fordult elő (lásd 4.8 pont). A durvalumabbal és kemoterápiával kombinált tremelimumab-kezelés előtt és rendszeres időközönként alatta is, valamint, ahogy a betegek klinikai vizsgálata alapján indokolt, a betegeknél monitorozni kell a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket. Az immunmediált hepatitist a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált colitis

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált colitis vagy diarrhoea fordult elő (lásd 4.8 pont). A tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél bélperforációról és vastagbél-perforációról is beszámoltak. A betegeknél monitorozni kell a colitis/hasmenés és bélperforáció okozta jeleket és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált endokrin betegségek

Immunmediált hypothyreosis, hyperthyreosis és thyreoiditis

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált hypothyreosis, hyperthyreosis és thyreoiditis fordult elő, és a hyperthyreosist a hypothyreosis követheti (lásd 4.8 pont). A kezelés előtt és rendszeres időközönként alatta is, valamint, ahogy a betegek klinikai vizsgálata alapján indokolt, a betegeknél monitorozni kell a kóros pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredményeket. Az immunmediált hypothyreosist, hyperthyreosist és thyreoiditist a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a mellékvesekéreg-elégtelenségre utaló klinikai jeleket és tüneteket. Tünetekkel járó mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus fordult elő (lásd 4.8 pont), amely akár diabeteses ketoacidosisként is jelentkezhet és korai felismerés hiányában fatális kimenetelű is lehet. A betegeknél monitorozni kell az 1-es típusú diabetes mellitusra utaló klinikai jeleket és tüneteket. Tünetekkel járó 1-es típusú diabetes mellitus esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált hypophysitis vagy hypopituitarismus fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hypophysitisre vagy hypopituitarismusra utaló klinikai jeleket és tüneteket. Tünetekkel járó hypophysitis vagy hypopituitarismus esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált nephritis

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált nephritis fordult elő (lásd 4.8 pont). A kezelés előtt és rendszeres időközönként alatta is, valamint, ahogy a betegek klinikai vizsgálata alapján indokolt, a betegeknél monitorozni kell a kóros vesefunkciós vizsgálati eredményeket, és azt a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált bőrkiütés

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot) fordult elő (lásd 4.8 pont). A PD-1-inhibitorokkal kezelt betegeknél Stevens–Johnson-szindrómás vagy toxikus epidermalis necrolysis eseteket jelentettek. A betegeknél monitorozni kell a bőrkiütés vagy a dermatitis okozta jeleket és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált myocarditis

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált myocarditis fordult elő, amely fatális kimenetelű lehet (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell az immunmediált myocarditisre utaló jeleket és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált pancreatitis

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált pancreatitis fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell az immunmediált pancreatitis okozta jeleket és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Egyéb immunmediált mellékhatások

A durvalumabbal kombinációban alkalmazott tremelimumab hatásmechanizmusára való tekintettel egyéb, potenciális immunmediált mellékhatások jelentkezhetnek. A tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél a következő immunrendszeri mellékhatásokat észlelték: myasthenia gravis, myositis, polymyositis, meningitis, encephalitis, Guillain–Barré-szindróma, immun thrombocytopenia és nem fertőző cystitis. A betegeknél figyelni kell a jelek és tünetek megjelenésére, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Infúzióval összefüggő reakciók

A betegeknél monitorozni kell az infúzióval összefüggő reakciókra utaló jeleket és tüneteket. A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél súlyos, infúzióval összefüggő reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az infúzióval összefüggő reakciókat a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Betegségspecifikus óvintézkedés

Metasztatikus NSCLC

A tremelimumab durvalumabbal és platinaalapú kemoterépiával kombinációban történő alkalmazása esetén, az idős betegek (75 éves vagy idősebb) kezelésre vonatkozó adatok korlátozottan állnak rendelkezésre (lásd 4.8 és 5.1 pontok). A potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése javasolt ennél a kezelésnél.

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

Az alábbi betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból: akiknek aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegségük volt; akiknek aktív és/vagy nem kezelt agyi metasztázisuk volt; akik anamnézisében immundeficiencia szerepelt; akik a tremelimumab- vagy durvalumab-kezelés megkezdése előtti 14 napos időszakban szisztémás immunszuppressziós kezelést kaptak, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás (napi ≤ 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) dózisát; akik nem ellenőrzött, interkurrens betegségekben szenvedtek; akik aktív tuberculosis vagy hepatitis B- vagy C- vagy HIV-fertőzésben szenvedtek, vagy a tremelimumab- vagy durvalumab-kezelés megkezdése előtti vagy utáni 30 napos időszakban élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinát kaptak. Adatok hiányában a tremelimumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után elővigyázatossággal kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A tremelimumab-kezelés elkezdése előtt a kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok szisztémás alkalmazása nem javasolt, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás (≤ napi 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) dózisát, mivel fennáll annak a lehetősége, hogy befolyásolják a tremelimumab farmakodinámiás aktivitását és hatásosságát. Ugyanakkor a tremelimumab-kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszánsok (lásd 4.4 pont).

Formális farmakokinetikai (PK) gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatokat nem végeztek a tremelimumabbal. Mivel a tremelimumab elsődleges eliminációs útvonala a reticuloendothelialis rendszeren vagy a célpont mediálta eloszláson keresztüli fehérje katabolizmus, ezért nem várhatók metabolikus gyógyszerkölcsönhatások. A durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban adott tremelimumab farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatásait a POSEIDON vizsgálatban értékelték, ahol egyidejű kezelés során a tremelimumab, durvalumab, nab-paklitaxel, gemcitabin, pemetrexed, karboplatin vagy ciszplatin között nem mutattak ki klinikailag jelentős PK kölcsönhatásokat.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A tremelimumab-kezelés alatt és a tremelimumab utolsó adagja után legalább 3 hónapig a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

Terhes nőknél a tremelimumab alkalmazásásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Hatásmechanizmusa alapján a tremelimumab hatással lehet a terhesség fenntartására, és terhes nőnek adva magzati károsodást okozhat. Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a tremelimumab vemhes cynomolgus majmoknak az organogenezis időszakában történő beadása nem okozott anyai toxicitást, és nem befolyásolta a terhesség fenntartását vagy az embriofoetális fejlődést (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán IgG2 átjut a placentán. A tremelimumab alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik a kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 3 hónapig nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.

Szoptatás

A tremelimumab humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatosan, továbbá a szoptatott csecsemőknél történő felszívódásra és a rájuk kifejtett hatásra, illetve a tejtermelésre gyakorolt hatásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ. A humán IgG2 kiválasztódik az anyatejbe. A tremelimumab szoptatott csecsemőkre gyakorolt lehetséges mellékhatásai miatt, a kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 3 hónapig, a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A tremelimumab humán vagy állati fertilitásra gyakorolt potenciális hatásával kapcsolatban nincsenek adatok. Azonban az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során, mononukleáris sejtes infiltrációt figyeltek meg a prosztatában és a méhben (lásd 5.3 pont). Ezen megfigyelések klinikai jelentősége a termékenység szempontjából nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tremelimumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban adott tremelimumab biztonságosságát 330, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő beteg adatain vizsgálták. A leggyakoribb (> 20%) mellékhatások az anaemia (49,7%), a hányinger (41,5%), a neutropenia (41,2%), a fáradtság (36,1%), a bőrkiütés (25,8%), a thrombocytopenia (24,5%) és a hasmenés (21,5%) voltak. A leggyakoribb (> 2%) ≥ 3. fokozatú mellékhatások a neutropenia (23,9%), az anaemia (20,6%), a pneumonia (9,4%), a thrombocytopenia (8,2%), a leukopenia (5,5%), a fáradtság (5,2%), az emelkedett lipázszint (3,9%), az emelkedett amilázszint (3,6%), a lázas neutropenia (2,4%), a colitis (2,1%) és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (2,1%) voltak.

A tremelimumab-kezelést a betegek 4,5%-ánál állították le a mellékhatások miatt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a pneumonia (1,2%) és a colitis (0,9%) voltak.

A tremelimumab-kezelést a betegek 40,6%-ánál szakították meg a mellékhatások miatt. A leggyakoribb mellékhatások, amelyek az adagolás megszakításához vezettek, a neutropenia (13,6%), a

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

thrombocytopenia (5,8%), a leukopenia (4,5%), a hasmenés (3,0%), a pneumonia (2,7%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (2,4%), a fáradtság (2,4%), az emelkedett lipázszint (2,4%), a colitis (2,1%), a hepatitis (2,1%) és a bőrkiütés (2,1%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A POSEIDON vizsgálatban a tremelimumabot durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban történő adagolása során, a 330 tremelimumabot kapó betegnél megfigyelt mellékhatások előfordulási gyakoriságát (ha nincs másként jelezve) a 3. táblázat mutatja be. A vizsgált betegek esetében a tremelimumab-expozíció medián időtartama 20 hét volt.

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak rendszerezve. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

3. táblázat: A tremelimumabot durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél megfigyelt mellékhatások

	Durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban adott tremelimumab		
Mellékhatás	**Bármely fokozatú (%)**		**3–4. fokozatú (%)**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Felső légúti fertőzések[a]	Nagyon gyakori	15,5	0,6
Pneumonia[b]	Nagyon gyakori	14,8	7,3
Influenza	Gyakori	3,3	0
Oralis candidiasis	Gyakori	2,4	0,3
Fogászati és oralis lágyrészfertőzések[c]	Nem gyakori	0,6	0,3
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Anaemia[d]	Nagyon gyakori	49,7	20,6
Neutropenia[d,e]	Nagyon gyakori	41,2	23,9
Thrombocytopenia[d,f]	Nagyon gyakori	24,5	8,2
Leukopenia[d,g]	Nagyon gyakori	19,4	5,5
Lázas neutropenia[d]	Gyakori	3,0	2,1
Pancytopenia[d]	Gyakori	1,8	0,6
Immun thrombocytopenia	Nem gyakori	0,3	0
Endokrin betegségek és tünetek			
Hypothyreosis[h]	Nagyon gyakori	13,3	0
Hyperthyreosis[i]	Gyakori	6,7	0
Mellékvesekéreg-elégtelenség	Gyakori	2,1	0,6
Hypopituitarismus/hypophysitis	Gyakori	1,5	0,3
Thyreoiditis[j]	Gyakori	1,2	0
Diabetes insipidus	Nem gyakori	0,3	0,3
1-es típusú diabetes mellitus	Nem gyakori	0,3	0,3
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Csökkent étvágy[d]	Nagyon gyakori	28,2	1,5

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

	Durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban adott tremelimumab		
Mellékhatás	**Bármely fokozatú (%)**		**3–4. fokozatú (%)**
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Encephalitis[k]	Nem gyakori	0,6	0,6
Myasthenia gravis[l]	Nem ismert		
Guillain–Barré-szindróma[l]	Nem ismert		
Meningitis[l]	Nem ismert		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Myocarditis[m]	Nem gyakori	0,3	0
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Köhögés/produktív köhögés	Nagyon gyakori	12,1	0
Pneumonitis[n]	Gyakori	4,2	1,2
Dysphonia	Gyakori	2,4	0
Interstitialis tüdőbetegség	Nem gyakori	0,6	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hányinger[d]	Nagyon gyakori	41,5	1,8
Hasmenés	Nagyon gyakori	21,5	1,5
Székrekedés[d]	Nagyon gyakori	19,1	0
Hányás[d]	Nagyon gyakori	18,2	1,2
Stomatitis[d,o]	Gyakori	9,7	0
Emelkedett amilázszint[l]	Gyakori	8,5	3,6
Hasi fájdalom[p]	Gyakori	7,3	0
Emelkedett lipázszint[l]	Gyakori	6,4	3,9
Colitis[q]	Gyakori	5,5	2,1
Pancreatitis[r]	Gyakori	2,1	0,3
Bélperforáció[l]	Nem ismert		
Vastagbél perforáció[l]	Nem ismert		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint[s]	Nagyon gyakori	17,6	2,1
Hepatitis[t]	Gyakori	3,9	0,9
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Alopecia[d]	Nagyon gyakori	10,0	0
Bőrkiütés[u]	Nagyon gyakori	26,1	1,5
Pruritus	Nagyon gyakori	10,9	0
Dermatitis	Nem gyakori	0,6	0
Éjszakai verejtékezés	Nem gyakori	0,6	0
Pemphigoid	Nem gyakori	0,3	0,3
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Myalgia	Gyakori	4,2	0
Myositis	Nem gyakori	0,3	0,3
Polymyositis	Nem gyakori	0,3	0,3
Arthralgia	Nagyon gyakori	12,4	0,3
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

	Durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban adott tremelimumab		
Mellékhatás	**Bármely fokozatú (%)**		**3–4. fokozatú (%)**
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	6,4	0,3
Dysuria	Gyakori	1,5	0
Nephritis	Nem gyakori	0,6	0
Nem fertőző cystitis	Nem gyakori	0,3	0
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Fáradtság[d]	Nagyon gyakori	36,1	5,2
Láz	Nagyon gyakori	16,1	0
Perifériás oedema[v]	Gyakori	8,5	0
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			
Infúzióval összefüggő reakció[w]	Gyakori	3,9	0,3

[a] Beleértve: laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis és felső légúti fertőzés.
[b] Beleértve: pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia és bakteriális pneumonia.
[c] Beleértve: fogtályog és fogfertőzés.
[d] Kizárólag a POSEIDON vizsgálatban kemoterápia mellett megfigyelt mellékhatások.
[e] Beleértve: neutropenia és csökkent neutrophilszám.
[f] Beleértve: csökkent vérlemezkeszám és thrombocytopenia.
[g] Beleértve: leukopenia és csökkent fehérvérsejtszám.
[h] Beleértve: emelkedett vér thyreoidea-stimuláló hormonszint és hypothyreosis.
[i] Beleértve: csökkent vér thyreoidea-stimuláló hormonszint és hyperthyreosis.
[j] Beleértve: autoimmun thyreoiditis és thyreoiditis.
[k] Beleértve: encephalitis és autoimmun encephalitis.
[l] A POSEIDON vizsgálatban nem észlelt, de durvalumabbal vagy tremelimumabbal+durvalumabbal, a POSEIDON vizsgálat adathalmazán kívül, klinikai vizsgálatokban kezelt betegeknél jelentett mellékhatás.
[m] Beleértve: autoimmun myocarditis.
[n] Beleértve: immunmediált pneumonitis és pneumonitis.
[o] Beleértve: nyálkahártya-gyulladás és stomatitis.
[p] Beleértve: hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom és lágyéki fájdalom.
[q] Beleértve: colitis, enteritis és enterocolitis.
[r] Beleértve: autoimmun pancreatitis és pancreatitis.
[s] Beleértve: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett májenzimszint és emelkedett transzaminázszint.
[t] Beleértve: autoimmun hepatitis, hepatitis, akut hepatitis, hepatotoxicitás és immunmediált hepatitis.
[u] Beleértve: ekcéma, erythema, bőrkiütés, maculosus bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és pustulosus bőrkiütés.
[v] Beleértve: perifériás oedema és perifériás duzzanat.
[w] Beleértve: infúzióval összefüggő reakció és urticaria.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A tremelimumab immunmediált mellékhatásokkal társul. Ezek többsége, köztük a súlyos reakciók is, a megfelelő gyógyszeres kezelés elkezdését vagy a tremelimumab elhagyását követően megszűntek. Az alábbi immunmediált mellékhatásokra vonatkozó információk 2280 beteg adatain alapulnak, akiknél a tremelimumabot 4 hetente 75 mg-os vagy 4 hetente 1 mg/ttkg-os dózisban adott durvalumabbal kombinációban 4 hetente 1500 mg-os vagy 4 hetente 20 mg/ttkg-os vagy 2 hetente 10 mg/ttkg-os dózisban adagolták. A tremelimumab durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban történő alkalmazása esetén jelentkező jelentős mellékhatásokra vonatkozó információk akkor kerülnek bemutatásra, ha klinikailag releváns különbségek mutatkoztak a durvalumabbal kombinált tremelimumab-terápiához képest. Ezen mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 4.4 pont tartalmazza.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Immunmediált pneumonitis

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 86 (3,8%) betegnél fordult elő immunmediált pneumonitis, beleértve 30 (1,3%) 3. fokozatú, 1 (< 0,1%) 4. fokozatú és 7 (0,3%) 5. fokozatú (halálos) esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 8–912 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 86 betegből 79 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Hét beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 39 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 51 beteg esetében jelentették.

Immunmediált hepatitis

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 80 (3,5%) betegnél fordult elő immunmediált hepatitis, beleértve 48 (2,1%) 3. fokozatú, 8 (0,4%) 4. fokozatú és 2 (< 0,1%) 5. fokozatú (halálos) esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 36 nap volt (tartomány: 1–533 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 80 betegből 68 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Nyolc beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 27 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 47 beteg esetében jelentették.

Immunmediált colitis

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 167 (7,3%) betegnél fordult elő immunmediált colitis vagy diarrhoea, beleértve 76 (3,3%) 3. fokozatú és 3 (0,1%) 4. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 3–906 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 167 betegből 151 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Huszonkét beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 54 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 141 beteg esetében jelentették.

Bélperforációt és vastagbél-perforációt nem gyakori előfordulással jelentettek a tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél.

Immunmediált endokrin betegségek

Immunmediált hypothyreosis
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 209 (9,2%) betegnél fordult elő immunmediált hypothyreosis, beleértve 6 (0,3%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 85 nap volt (tartomány: 1–624 nap). Tizenhárom beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 13 betegből 8 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 3 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 52 beteg esetében jelentették. Az immunmediált hypothyreosist 25 betegnél immunmediált hyperthyreosis 2 betegnél pedig immunmediált thyreoiditis előzte meg.

Immunmediált hyperthyreosis
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 62 (2,7%) betegnél fordult elő immunmediált hyperthyreosis, beleértve 5 (0,2%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 33 nap volt (tartomány: 4–176 nap). Tizennyolc beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 18 betegből 11 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Ötvenhárom betegnek volt szüksége egyéb gyógyszeres kezelésre (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorát, kalciumcsatorna-blokkoló vagy béta-blokkoló). A kezelés leállítására a hyperthyreosis okán 1 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 47 beteg esetében jelentették.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Immunmediált thyreoiditis
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 15 (0,7%) betegnél fordult elő immunmediált thyreoditis, beleértve 1 (< 0,1%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 22–141 nap). Öt beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és az 5 betegből 2 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Tizenhárom betegnek volt szüksége egyéb gyógyszeres kezelésre, beleértve a hormonpótló kezelést, tiamazolt, karbimazolt, propiltiouracilt, perklorátot, kalciumcsatorna-blokkolót vagy béta-blokkolót. A kezelés leállítására az immunmediált thyreoiditis okán egyetlen esetben sem volt szükség. A mellékhatás rendeződését 5 beteg esetében jelentették.

Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 33 (1,4%) betegnél fordult elő immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség, beleértve 16 (0,7%) 3. fokozatú és 1 (< 0,1%) 4. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 105 nap volt (tartomány: 20–428 nap). Harminckét beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 32 betegből 10 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására egy beteg esetében volt szükség. A mellékhatás rendeződését 11 beteg esetében jelentették.

Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 6 (0,3%) betegnél fordult elő immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus, beleértve 1 (< 0,1%) 3. fokozatú és 2 (< 0,1%) 4. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 58 nap volt (tartomány: 7–220 nap). Minden betegnek szüksége volt inzulinra. A kezelés leállítására 1 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 1 beteg esetében jelentették.

Immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 16 (0,7%) betegnél fordult elő immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus, beleértve 8 (0,4%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 123 nap volt (tartomány: 63–388 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 16 betegből 8 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Négy betegnek endokrin terápiára is szüksége volt. A kezelés leállítására 2 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 7 beteg esetében jelentették.

Immunmediált nephritis

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 9 (0,4%) betegnél fordult elő immunmediált nephritis, beleértve 1 (< 0,1%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 79 nap volt (tartomány: 39–183 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és 7 beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 3 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 5 beteg esetében jelentették.

Immunmediált bőrkiütés

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 112 (4,9%) betegnél fordult elő immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (pemphigoidot is beleértve), melyek közül 17 (0,7%) eset volt 3. fokozatú. A megjelenésig eltelt medián időtartam 35 nap volt (tartomány: 1–778 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 112 betegből 57 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 10 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 65 beteg esetében jelentették.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Infúzióval összefüggő reakciók

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában 45 (2,0%) betegnél fordult elő infúzióval összefüggő reakció, beleértve 2 (< 0,1%) 3. fokozatú esetet. 4. vagy 5. fokozatú esetet nem jelentettek.

Laboratóriumi eltérések

A durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban tremelimumabot kapó betegek közül, a kiindulási értékhez képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérést mutató betegek aránya a következőképpen alakult: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint 6,2%-uknál, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 5,2%-uknál, emelkedett kreatininszint a vérben 4,0%-uknál, emelkedett amilázszint 9,4%-uknál, emelkedett lipázszint pedig 13,6%-uknál volt tapasztalható. A kiindulási értékhez képest a TSH-szint ≤ ULN-ról (normál érték felső határa) > ULN-ra történő változása a betegek 24,8%-ánál, ≥ LLN-ról (normál érték alsó határa) < LLN-ra történő változása pedig a betegek 32,9%-ánál volt tapasztalható.

Immunogenitás

Mint minden terápiás protein esetében, az immunogenitás lehetősége fennáll. A tremelimumab immunogenitása 1337 beteg összevont adatin alapszik, akik 75 mg vagy 1 mg/ttkg tremelimumab-kezelést kaptak és alkalmasak voltak a gyógyszerellenes antitest (ADA, anti-drug antibody) jelenlétének vizsgálatára. Száznegyvenhárom beteg (10,7%) eredménye lett pozitív a kezelés hatására kialakuló ADA-ra. Tremelimumab-elleni neutralizáló antitesteket a betegek 8,9%-ánál (119/1337) mutattak ki. A gyógyszerellenes antitestek jelenléte nem befolyásolta a tremelimumab farmakokinetikáját és nem volt kimutatható hatása a biztonságosságra.

A POSEIDON vizsgálatban 75 mg tremelimumabot 3 hetente 1500 mg durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kapó 278 betegből, akik alkalmasak voltak az ADA jelenlétének vizsgálatára, 38 (13,7%) beteg eredménye lett pozitív a kezelés hatására kialakuló gyógyszerellenes antitestre. Tremelimumab elleni neutralizáló antitesteket a betegek 11,2%-ánál (31/278) mutattak ki. A gyógyszerellenes antitestek jelenlétének nem volt kimutatható hatása a farmakokinetikára vagy a biztonságosságra.

Idősek

A POSEIDON vizsgálat adatai alapján a durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban tremelimumabot kapó idős (≥ 65 év) és fiatalabb betegek között néhány esetben jelentettek biztonságosságban megmutatkozó különbséget. A 75 éves vagy idősebb betegeknél a biztonságosságra vonatkozó adatok korlátozottak, összesen 74 betegtől származnak. A 75 éves vagy idősebb, a tremelimumabot durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban kapó 35 betegnél a súlyos mellékhatások és valamely vizsgálati kezelés mellékhatások miatt történő leállítása nagyobb gyakorisággal fordult elő (45,7%, illetve 28,6%), mint ugyanebben a korcsoportban kizárólag platinaalapú kemoterápiát kapó 39 betegnél (35,9%, illetve 20,5%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A tremelimumab túladagolására vonatkozóan nincs információ. Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jelet és tünetet gondosan monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb monoclonalis antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok. ATC kód: L01FX20

Hatásmechanizmus

A citotoxikus T-lymphocyta asszociált antigén (CTLA-4) elsősorban a T-lymphocyták felszínén expresszálódik. A CTLA-4 és ligandumai, a CD80 és CD86 közötti kölcsönhatás számos lehetséges mechanizmuson keresztül, de elsősorban a CD28-on keresztül történő ko-stimulációs jelátvitel korlátozásával korlátozza az effektor T-sejtek aktiválódását.

A tremelimumab egy szelektív, teljesen humán IgG2 antitest, amely gátolja a CTLA-4, illetve a CD80 és CD86 közötti kölcsönhatást, ezáltal fokozza a T-sejtek aktiválódását és proliferációját, ami a T-sejtek diverzitásának növekedését és fokozott daganatellenes aktivitást eredményez.

A CTLA-4 gátló tremelimumab és a PD-L1-gátló durvalumab kombinációja metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén fokozott daganatellenes választ eredményez. Szingenikus tumormodellekben rágcsálóknál a PD-L1 és a CTLA-4 duális gátlása fokozott daganatellenes aktivitást eredményezett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

NSCLC – POSEIDON vizsgálat

A POSEIDON vizsgálat célja a platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazott durvalumab hatásosságának értékelése volt Tremelimumab AstraZeneca-val vagy anélkül történő együttes adagolást követően. A POSEIDON egy randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe 1013 olyan, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő beteget vontak be, akik nem hordozták az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) érzékenyítő mutációját vagy az anaplasztikus limfóma kináz (ALK) tumoros genomikai aberrációt. A vizsgálatba szövettanilag vagy citológiailag dokumentált metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeket vontak be. Olyan metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeket, akik a vizsgálatba történő beválasztást megelőzően nem részesültek kemoterápiában vagy más szisztémás kezelésben. A beválasztás előtt a betegek tumor PD-L1 státuszát a Ventana PD-L1 (SP263) teszttel igazolták. Bevonáskor a betegeknek az Egészségügyi Világszervezet (WHO, World Health Organization)/Keleti Szövetkezeti Onkológiai Csoport (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) szerinti teljesítménystátusza 0 vagy 1 volt.

A klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegsége volt; akiknek aktív és/vagy nem kezelt agyi metasztázisuk volt; akik anamnézisében immundeficiencia szerepelt; akik a Tremelimumab AstraZeneca- vagy durvalumab-kezelés megkezdése előtti 14 napos időszakban szisztémás immunszuppressziós kezelést kaptak, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás dózisát; akik aktív tuberculosis vagy hepatitis B- vagy C- vagy HIV-fertőzésben szenvedtek; vagy a Tremelimumab AstraZeneca- vagy durvalumab-kezelés megkezdése előtti vagy utáni 30 napos időszakban élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinát kaptak (lásd 4.4 pont).

A randomizálás a PD-L1 fehérjét expresszáló tumorsejtek (TC) aránya (TC ≥ 50% vs. TC < 50%), a betegség stádiuma [IVA stádium vs. IVB stádium, az Amerikai Egyesült Rákbizottság (American Joint Committee on Cancer) 8. kiadása szerint] és a szövettan (nem laphámsejtes vs. laphámsejtes) szerint stratifikáltan történt.

A gyógyszerészt mány forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A betegek randomizálása 1:1:1 arányban történt a következőképpen csoportosítva őket:

- 1. kar: 4 ciklus 75 mg Tremelimumab AstraZeneca, 1500 mg durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban 3 hetente, majd 1500 mg durvalumab 4 hetente monoterápiában. Az ötödik adag 75 mg Tremelimumab AstraZeneca-t a 16. héten adták a durvalumab 6. adagjával együtt.
- 2. kar: 4 ciklus 1500 mg durvalumab és platinaalapú kemoterápia 3 hetente, majd 1500 mg durvalumab 4 hetente monoterápiában.
- 3. kar: 4 ciklus platinaalapú kemoterápia 3 hetente. A vizsgáló orvos döntése alapján a betegek, amennyiben ezt klinikai státuszuk indokolta, további 2 ciklust kaphattak (a beválasztás után összesen 6 ciklus).

A betegek a következő platinaalapú kemoterápiás kezelések egyikét kapták:

- Nem laphámsejtes NSCLC
  - 500 mg/m^2 pemetrexed, AUC = 5-6 mg·perc/ml karboplatinnal vagy 75 mg/m^2 ciszplatinnal kombinációban, 3 hetente. A vizsgálatvezető ellenjavallatának hiányában a pemetrexed fenntartó kezelésként is adható volt.
- Laphámsejtes NSCLC
  - 1000 vagy 1250 mg/m^2 gemcitabin az 1. és 8. napon, az 1. napon 75 mg/m^2 ciszplatinnal vagy AUC = 5-6 mg·perc/ml karboplatinnal kombinációban, 3 hetente.
- Nem laphámsejtes vagy laphámsejtes NSCLC
  - 100 mg/m^2 nab-paklitaxel az 1., 8. és 15. napon, az 1. napon AUC = 5-6 mg·perc/ml karboplatinnal kombinációban, 3 hetente.

A Tremelimumab AstraZeneca-kezelést legfeljebb 5 dózisig adták, kivéve ha betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás lépett fel. A durvalumab-kezelést és a szövettan alapú pemetrexed fenntartó-kezelést (ha indokolt volt) a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

A tumor változását a beválasztástól számított 6. és 12. héten, majd 8 hetente a betegség progressziójának objektív igazolásáig értékelték. A túlélést a kezelés leállítását követően 2 havonta vizsgálták.

A vizsgálat kettős elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélést (PFS, Progression-Free Survival) és a teljes túlélést (OS, Overall Survival) értékelték, durvalumab + platinaalapú kemoterápia (2. kar), illetve platinaalapú kemoterápia (3. kar) mellett. A Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinaalapú kemoterápia (1. kar), illetve platinaalapú kemoterápia (3. kar) melletti PFS és OS a vizsgálat kulcsfontosságú másodlagos végpontjai voltak. A másodlagos végpontok közé tartozott az objektív válaszarány (ORR, Objective Response Rate) és a terápiás válasz időtartama (DoR, Duration of Response). A PFS, ORR és DoR értékelése az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) szerint történt a szolid tumorokra vonatkozó válaszértékelési kritériumok (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1 verziója alapján.

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a vizsgálati karok között. A teljes vizsgálati populációban a kiindulási demográfiai jellemzők a következők voltak: férfi (76,0%), ≥ 65 év (47,1%), ≥ 75 év (11,3%), medián életkor 64 év (tartomány: 27–87 év), fehér bőrű (55,9%), ázsiai (34,6%), fekete bőrű vagy afroamerikai (2,0%), egyéb (7,6%), nem spanyol vagy latin-amerikai (84,2%), jelenleg dohányzó vagy korábban dohányzott (78,0%), WHO/ECOG teljesítménystátusz 0 (33,4%), WHO/ECOG teljesítménystátusz 1 (66,5%). A betegség jellegzetességei a következők voltak: IVA stádium (50,0%), IVB stádium (49,6%), szövettani alcsoportok: laphámsejtes (36,9%), nem laphámsejtes (62,9%), agyi metasztázis (10,5%), PD-L1 fehérjét expresszáló TC ≥ 50% (28,8%), PD-L1 fehérjét expresszáló TC < 50% (71,1%).

A vizsgálat az OS statisztikailag szignifikáns növekedését mutatta a Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinaalapú kemoterápia (1. kar) mellett, a platinaalapú kemoterápiához (3. kar) képest.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinaalapú kemoterápia a PFS-t is statisztikailag szignifikánsan növelte a platinaalapú kemoterápiához képest. Az eredményeket alább összesítjük.

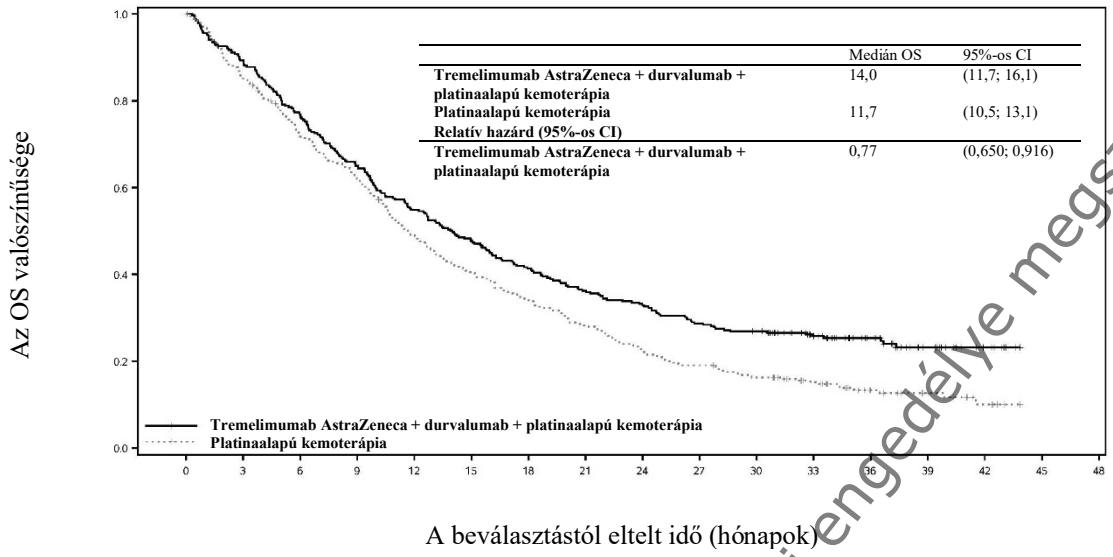
4. táblázat: A POSEIDON vizsgálat hatásossági eredményei

	1. kar: Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinaalapú kemoterápia (n=338)	**3. kar: platinaalapú kemoterápia (n=337)**
OS[a]		
Halálozások száma (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medián OS (hónap) (95%-os CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95%-os CI)[b]	0,77 (0,650; 0,916)	
p-érték[c]	0,00304	
PFS[a]		
Események száma (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95%-os CI)[b]	0,72 (0,600; 0,860)	
p-érték[c]	0,00031	
ORR n (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
Teljes válasz n (%)	2 (0,6)	0
Részleges válasz n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medián DoR (hónap) (95%-os CI) [d,e]	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

[a] PFS elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2019. július 24-én (medián követési idő: 10,15 hónap). OS elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2021. március 12-én (medián követési idő: 34,86 hónap). A hatásosságot (1. kar vs. 3. kar: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-oldali egy, az O'Brien–Fleming-féle eljárást megközelítő, Lan-DeMets alfa-elosztású függvény segítségével meghatározott határértékek figyelembe vételével értékelték. A PFS értékelése BICR szerint történt a RECIST v1.1 alapján.
[b] A HR meghatározása a PD-L1 expresszió, szövettani jellemzők és a betegség stádiuma szerint stratifikált Cox pH modell segítségével történt.
[c]2-oldali p-érték, a PD-L1 expresszió, szövettani jellemzők és a betegség stádiuma szerint stratifikált log-rank teszt alapján.
[d] Megerősített objektív válasz.
[e] Post-hoc elemzés
NR=Nem elért, CI=konfidenciaintervallum

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

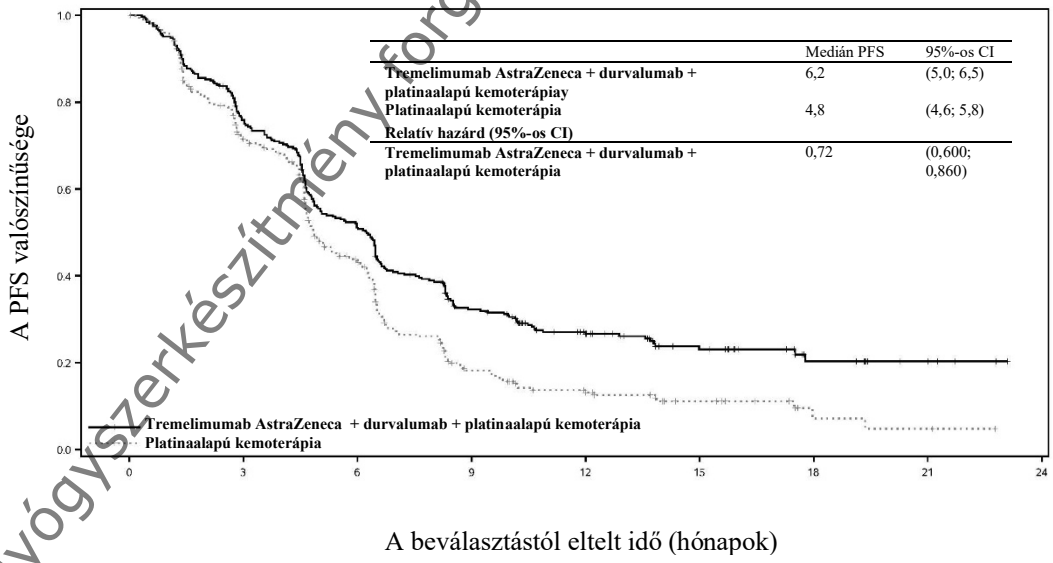
1. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje



Kockázatnak kitett betegek száma

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

2. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje



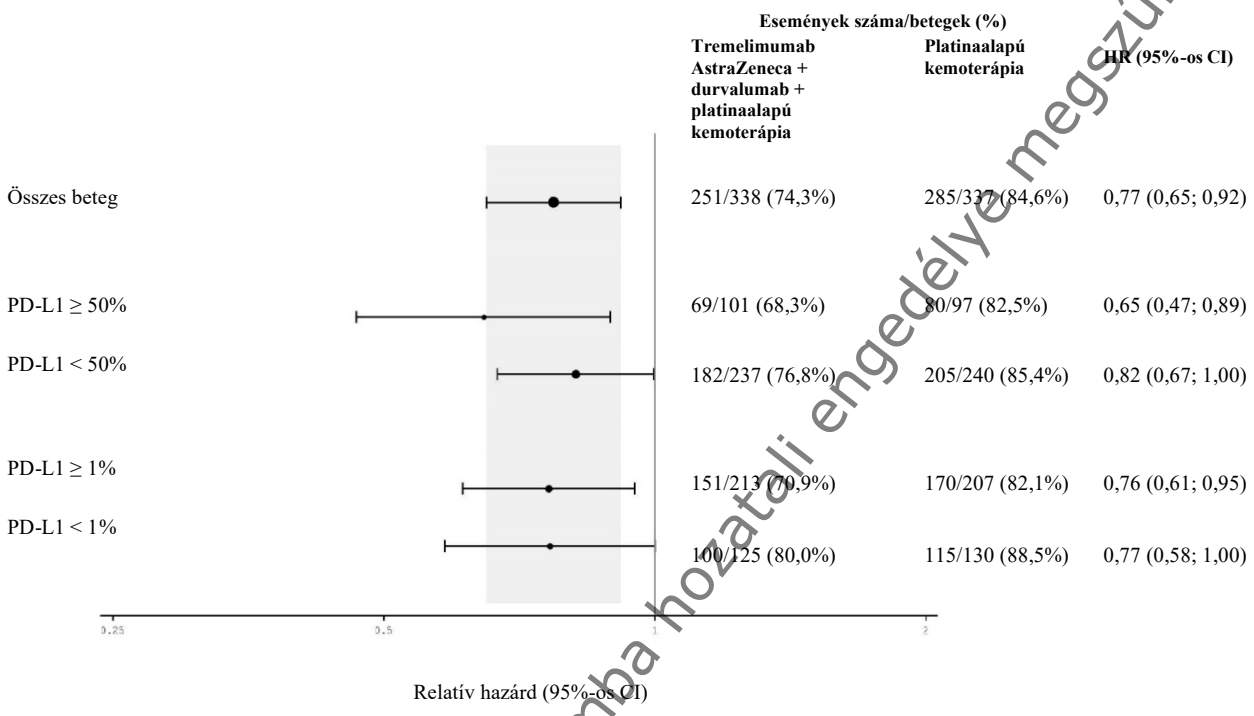
Kockázatnak kitett betegek száma

Hónap	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinaalapú kemoterápia	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinaalapú kemoterápia	337	219	121	43	23	12	3	2	0

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A 3. ábra az előre meghatározott alcsoport-elemzések tumor PD-L1 fehérje expressziója szerinti OS hatásossági eredményeit mutatja be.

3. ábra. Az OS PD-L1 fehérje-expresszió szerinti fasor-ábrája Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinaalapú kemoterápia vs. platinaalapú kemoterápia mellett



<u>Idősek</u>

Összesen 75, 75 éves vagy idősebb beteget vontak be a POSEIDON vizsgálatba a Tremelimumab AstraZeneca-t durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban kapó (n=35) karba vagy a kizárólag platinaalapú kemoterápiát kapó (n=40) karba. Ebben a vizsgálati alcsoportban a durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazott Tremelimumab AstraZeneca-kezelés esetében az OS vonatkozásában megfigyelt feltáró HR a platinaalapú kemoterápiával összehasonlítva 1,05 (95%-os CI: 0,64; 1,71) volt. Az alcsoportelemzés feltáró jellegéből adódóan nem lehet végleges következtetéseket levonni, de óvatosság javasolt, amennyiben ez a kezelési mód idős betegek esetében felmerül.

<u>Gyermekek és serdülők</u>

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Tremelimumab AstraZeneca vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettséget illetően a malignus tumorok (kivéve központi idegrendszeri tumorok, haemopoeticus és lymphoid szövet eredetű daganatok) kezelésére. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tremelimumab farmakokinetikáját (PK) monoterápiában, valamint durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban vizsgálták.

A tremelimumab farmakokinetikáját monoterápiában 4 vagy 12 hetente egyszer, intravénásan adott 75 mg és 750 mg (vagy 10 mg/ttkg) közötti dózistartományban vizsgálták. A ≥ 75 mg-os dózisok beadását követően a PK expozíció dózisarányosan nőtt (lineáris PK). A dinamikus egyensúlyi állapot

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

megközelítőleg a 12. héten következett be. Tremelimumabot 3 vagy 4 hetente ≥ 75 mg (vagy 1 mg/ttkg) dózisban, monoterápiában, illetve kemoterápiával vagy anélkül együttesen adott durvalumabbal kombinációban kapó 1605 beteg adatainak populációs PK elemzése alapján, az eloszlási térfogat mértani átlaga dinamikus egyensúlyi állapotban (V_{ss}) 6,33 l volt. Durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban történő beadás esetén a tremelimumab clearance-ének (CL) időbeni csökkenése volt megfigyelhető, dinamikus egyensúlyi állapotban mefigyelhető (CL_{ss}) 0,309 l/nap mértani átlag-értékig; a CL_{ss} csökkenésének nem volt klinikai relevanciája. A terminális felezési idő mértani átlaga megközelítőleg 14,2 nap volt. A tremelimumab elsődlegesen a reticuloendothelialis rendszeren keresztüli fehérjekatabolizmus vagy célpontmediált diszpozíció révén eliminálódik.

Különleges betegcsoportok

Életkor, nem, rassz

Az életkor (22–97 év), testtömeg (34–149 kg), a beteg neme, a pozitív gyógyszerellenes antitest (ADA) státusz, albuminszint, LDH-szint, kreatininszint, tumortípus, rassz vagy az ECOG/WHO státusz nem befolyásolta klinikailag jelentősen a tremelimumab farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

Az enyhe (kreatinin-clearance (CrCl) 60–89 ml/perc) és közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance (CrCl) 30–59 ml/perc) nem befolyásolta klinikailag jelentősen a tremelimumab farmakokinetikáját. A súlyos vesekárosodás (CrCl 15–29 ml/perc) tremelimumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert; a dózismódosítás szükségessége nem határozható meg. Mivel az IgG monoklonális antitestek elsősorban nem a vesén keresztül választódnak ki, a vesefunkcióban bekövetkező változás várhatóan nem befolyásolja a tremelimumab expozícióját.

Májkárosodás

Az enyhe májkárosodás (bilirubin ≤ ULN és GOT > ULN vagy bilirubin > 1,0-1,5 × ULN és bármilyen GOT-érték) nem befolyásolta klinikailag jelentősen a tremelimumab farmakokinetikáját. A közepesen súlyos (bilirubin > 1,5-3 × ULN és bármilyen GOT-érték) vagy a súlyos májkárosodás (bilirubin > 3,0 × ULN és bármilyen GOT-érték) tremelimumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert; a dózismódosítás szükségessége nem határozható meg. Mivel az IgG monoklonális antitestek elsősorban nem a májon keresztül választódnak ki, a májfunkcióban bekövetkező változás várhatóan nem befolyásolja a tremelimumab expozícióját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állat-toxikológia

A cynomolgus majmokon végzett 6 hónapos ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban a tremelimumab-kezelés során dózisfüggő gyakorisággal tartós hasmenés és bőrkiütés, hegesedés és nyílt sebek jelentkeztek, amelyek dóziskorlátozóak voltak. Ezen klinikai jelek étvágy- és testtömegcsökkenéssel, valamint perifériás nyirokcsomó-duzzanatokkal társultak. A megfigyelt klinikai jelekkel korreláló szövettani leletek magukba foglalták a reverzibilis krónikus gyulladást a cecumban és vastagbélben, a mononukleáris sejtes infiltrációt a bőrben, valamint a hiperpláziát a nyirokszövetekben.

A mononukleáris sejtes infiltráció előfordulásának és súlyosságának dózisfüggő növekedését figyelték meg, mononukleáris sejtes gyulladással vagy anélkül, a nyálmirigyben, hasnyálmirigyben (acinárisan), pajzsmirigyben, mellékpajzsmirigyben, mellékvesében, szívben, nyelőcsőben, nyelvben, a periportális májterületen, a vázizomzatban, prosztatában, uterusban, hypophysisben, szemben (kötőhártyában, extraocularis izmokban), valamint az agyi choroid plexusban. Mivel a vizsgálatban a heti 5 mg/ttkg legalacsonyabb dózist kapó állatok is szupportív kezelést igényeltek, NOAEL érték nem volt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

meghatározható. A klinikailag releváns expozíció mellett ezen dózis alapján (a fajok közötti hatásbeli különbségeket figyelembe véve) meghatározott expozícióalapú terápiás index értéke 3.

Karcinogenitás és mutagenitás

A tremelimumab karcinogén és mutagén potenciálját nem értékelték.

Reproduktív toxicitás

Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során mononukleáris sejtes infiltrációt figyeltek meg a prosztatában és méhben. Mivel fertilitási állatkísérletes vizsgálatokat tremelimumabbal nem végeztek, ezen megfigyelések klinikai jelentősége a termékenység szempontjából nem ismert. Reprodukciós vizsgálatokban a tremelimumab vemhes cynomolgus majmoknak az organogenezis időszakában történő beadása nem okozott anyai toxicitást és nem befolyásolta a vetélést, a magzat súlyát, a külső-, zsigeri- vagy a vázrendszer rendellenességeit vagy a vizsgált magzati szervek súlyát.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
trehalóz-dihidrát
dinátrium-edetát-dihidrát
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Hígított oldat

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása legfeljebb 28 napig 2°C – 8°C-on és legfeljebb 48 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) bizonyított az elkészítés időpontjától számítva.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor hígítás után a tárolási idő és annak körülményei a felhasználó felelőssége, és ez nem haladhatja meg a 24 órát 2°C – 8°C-on vagy a 12 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

Az elkészített oldatos infúzióban a mikroorganizmusok szaporodásának hiányát 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten legfeljebb 28 napig, szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) pedig az elkészítéstől számított 48 óráig igazolták.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,25 ml koncentrátum egy elasztomer zárással és lila, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, 2 ml-es, I-es típusú üveg injekciós üvegben, ami 25 mg tremelimumabot tartalmaz. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

15 ml koncentrátum egy elasztomer zárással és sötétkék, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, 20 ml-es, I-es típusú üveg injekciós üvegben, ami 300 mg tremelimumabot tartalmaz. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az oldat elkészítése

A Tremelimumab AstraZeneca egyadagos injekciós üvegben kerül forgalomba, és nem tartalmaz semmilyen tartósítószert, aszeptikus technikát kell alkalmazni.

- A gyógyszert szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot és nem színeződött-e el. A Tremelimumab AstraZeneca átlátszó vagy enyhén opálos, és színtelen vagy halványsárga oldat. Dobja ki az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskék észlelhetők benne. Ne rázza fel az injekciós üveget!

- A Tremelimumab AstraZeneca injekciós üveg(ek)ből szívja ki a szükséges térfogatot, és juttassa be egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot. A hígított oldat végső koncentrációja 0,1 mg/ml és 10 mg/ml között kell legyen. Az oldat nem fagyasztható és nem szabad felrázni!

- Ügyelni kell az elkészített oldatok sterilitására.

- A gyógyszer felszívását követően ne fecskendezze vissza az injekciós üvegbe.

- Az injekciós üvegben maradt összes fel nem használt mennyiséget ki kell dobni.

Alkalmazás

- Az infúziós oldatot egy steril, alacsony fehérjekötő-képességű, 0,2 vagy 0,22 mikrométeres pórusméretű beépített szűrőt tartalmazó infúziós szereléken keresztül adja be intravénásan, 60 perc alatt.

- Ne adjon egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/22/1712/001 25 mg injekciós üveg
EU/1/22/1712/002 300 mg injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Tremelimumab AstraZeneca minden tagállamban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja megállapodik az Illetékes Nemzeti Hatósággal a betegoktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módját és a program bármely egyéb elemét.
A kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedés célja a tudatosság növelése és az immunmediált mellékhatások tüneteivel kapcsolatos tájékoztatás.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden olyan tagállamban, ahol a Tremelimumab AstraZeneca forgalomba kerül, biztosítania kell, hogy az összes, Tremelimumab AstraZeneca-t várhatóan alkalmazó kezelőorvos hozzáférjen/megkapja és betegeinek biztosítsa az alábbiakat:

- Betegkártya

A Betegkártya tartalmazza a következő kulcsfontosságú információkat:

- Figyelmeztetés az immunmediált mellékhatások (laikus nyelvezettel) előfordulásának lehetőségéről és arról, hogy ezek súlyosak lehetnek.
- Az immunmediált mellékhatások tüneteinek leírása.
- Figyelemfelhívás, hogy a jelek és tünetek megbeszélése érdekében azonnal forduljon egy egészségügyi szakemberhez.
- A gyógyszert felíró kezelőorvos elérhetőségeinek a helye.
- Figyelemfelhívás, hogy a kártyát mindig vigye magával.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tremelimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 20 mg tremelimumabot tartalmaz milliliterenként.
25 mg tremelimumabot tartalmaz 1,25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
300 mg tremelimumabot tartalmaz 15 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, trehalóz-dihidrát, dinátrium-edetát-dihidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

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

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1712/002 25 mg injekciós üveg
EU/1/22/1712/002 300 mg injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml steril koncentrátum
tremelimumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

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

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AstraZeneca

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tremelimumab

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdik Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremelimumab AstraZeneca és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tremelimumab AstraZeneca beadása előtt
3. Hogyan adják be Önnek a Tremelimumab AstraZeneca-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tremelimumab AstraZeneca-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremelimumab AstraZeneca és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tremelimumab AstraZeneca egy daganatellenes gyógyszer. Hatóanyaga a tremelimumab, ami egy *monoklonális antitestnek* nevezett gyógyszer. Ezt a gyógyszert úgy tervezték, hogy felismerjen a szervezetben egy specifikus célpontot. A Tremelimumab AstraZeneca úgy hat, hogy segíti az Ön immunrendszerét a daganat leküzdésében.

A Tremelimumab AstraZeneca-t a tüdőrák egy formájában (előrehaladott, nem kissejtes tüdőrák) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák, kombinálva más daganatellenes gyógyszerekkel (durvalumabbal és kemoterápiával).

Mivel a Tremelimumab AstraZeneca más daganatellenes gyógyszerekkel kombinálva kerül alkalmazásra, fontos, hogy elolvassa az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek betegtájékoztatóját is. Ha bármilyen további kérdése van a Tremelimumab AstraZeneca hatásával vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

2. Tudnivalók a Tremelimumab AstraZeneca beadása előtt

Nem kaphat Tremelimumab AstraZeneca-t
- ha allergiás a tremelimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos ebben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadják Önnek a Tremelimumab AstraZeneca-t, ha:

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- autoimmun betegsége van (egy olyan betegség, amelyben a szervezet immunrendszere a saját sejteket támadja meg);
- szervátültetésen esett át;
- tüdőbetegsége vagy légzési problémái vannak;
- májbetegsége van.

Beszéljen kezelőorvosával a Tremelimumab AstraZeneca beadása előtt, ha ezek bármelyike igaz lehet Önre.

Amikor Tremelimumab AstraZeneca-t adnak Önnek, bizonyos **súlyos mellékhatások** jelentkezhetnek Önnél.

Kezelőorvosa a még súlyosabb szövődmények megelőzésére és a tünetei enyhítésére más gyógyszereket adhat. Kezelőorvosa késleltetheti a Tremelimumab AstraZeneca következő adagját, vagy leállíthatja a Tremelimumab AstraZeneca-kezelést. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával**, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

- újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés; légszomj; mellkasi fájdalom (ezek a **tüdő**gyulladás jelei lehetnek)
- hányinger vagy hányás; csökkent éhségérzet; a has jobb oldalán jelentkező fájdalom; a bőr vagy a szemfehérje besárgulása; álmosság; sötét vizelet vagy a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások (a **máj**gyulladás jelei lehetnek)
- hasmenés vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítés; fekete, kátrányszerű vagy tapadós, vért vagy nyákot tartalmazó széklet; erős hasi fájdalom vagy nyomásérzékenység (ezek a **bél**gyulladás vagy bélperforáció jelei lehetnek)
- gyors szívverés; rendkívüli fáradtság; testtömeg-növekedés vagy testtömegcsökkenés; szédülés vagy ájulás; hajhullás; hidegség érzés; székrekedés; nem múló vagy szokatlan fejfájás (ezek a **mirigyek** gyulladásának jelei lehetnek, különösen a pajzsmirigy, a mellékvese, az agyalapi mirigy vagy a hasnyálmirigy)
- a szokásosnál erősebb éhségérzet vagy szomjúság; a szokottnál gyakoribb vizeletürítés; magas vércukorszint; gyors és mély légzés; zavartság; édes illatú lehelet; édes vagy fémes íz a szájban vagy a vizelet vagy az izzadtság szagának megváltozása (ezek a **cukorbetegség** jelei lehetnek)
- az ürített vizelet mennyiségének csökkenése (ez a **vese**gyulladás jele lehet)
- bőrkiütés; viszketés; a bőr felhólyagosodása vagy a szájüreg vagy más nyálkahártyák kifekélyesedése (ezek a **bőr**gyulladás jelei lehetnek)
- mellkasi fájdalom; légszomj; szívritmuszavar (ezek a **szívizom**gyulladás jelei lehetnek)
- izomfájdalom vagy izomgyengeség vagy az izmok gyors kifáradása (ezek az **izom**gyulladás vagy egyéb izomprobléma jelei lehetnek)
- hidegrázás vagy remegés, viszketés vagy bőrkiütés, kipirulás, légszomj vagy sípoló légzés, szédülés vagy láz (ezek az **infúzióval összefüggő reakciók** jelei lehetnek)
- görcsrohamok; nyaki merevség; fejfájás; láz, hidegrázás; hányás; a szem fényérzékenysége; zavartság és aluszékonyság (ezek az **agyvelő**gyulladás vagy az agyat és a **gerincvelő**t körülvevő hártya gyulladásának jelei lehetnek)
- fájdalom; gyengeség és a kezek, a lábfejek vagy a karok bénulása (ezek az **ideg**gyulladás, a Guillain–Barré-szindróma jelei lehetnek)
- vérzés (orrvérzés vagy ínyvérzés) és/vagy véraláfutás (ezek az **alacsony vérlemezkeszám** jelei lehetnek).

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a fent felsorolt tünetek bármelyike fennáll Önnél.

Gyermekek és serdülők
A Tremelimumab AstraZeneca-t 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem szabad alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a Tremelimumab AstraZeneca

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség és termékenység
A gyógyszer alkalmazása **nem javasolt terhesség alatt**. Mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. Ha Ön fogamzóképes korú nő, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Tremelimumab AstraZeneca-kezelés ideje alatt és az utolsó adag után még legalább 3 hónapig.

Szoptatás
Mondja el kezelőorvosának, ha Ön szoptat. Nem ismert, hogy a Tremelimumab AstraZeneca bejut-e az anyatejbe.
Kezelőorvosa azt javasolhatja Önnek, hogy ne szoptasson a kezelés ideje alatt és az utolsó adag után még legalább 3 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy a Tremelimumab AstraZeneca befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor, ha Önnél olyan mellékhatások jelentkeznek, amelyek befolyásolják a koncentrációs és reakciókészségét, akkor gépjárművezetés és gépek kezelése közben óvatosnak kell lennie.

A Tremelimumab AstraZeneca kis mennyiségű nátriumot tartalmaz
A Tremelimumab AstraZeneca kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be Önnek a Tremelimumab AstraZeneca-t?

A Tremelimumab AstraZeneca-t egy tapasztalt orvos felügyelete alatt kórházban vagy rendelőben fogják beadni Önnek, durvalumabbal és kemoterápiával kombinálva.

Az ajánlott adag:
- 34 kg vagy e fölötti testtömeg esetén az adag 75 mg 3 hetente
- 34 kg alatti testtömeg esetén az adag 1 mg/testtömegkilogramm 3 hetente

Kezelőorvosa a Tremelimumab AstraZeneca-t cseppinfúzió formájában fogja beadni a vénájába, körülbelül 1 óra alatt.

Általában összesen 5 adag Tremelimumab AstraZeneca alkalmazása szükséges. Az első 4 adagot az 1., 4., 7. és 10. héten adják be. Az ötödik adagot általában 6 héttel később, a 16. héten adják be. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Önnek pontosan hány kezelésre van szüksége.

Ha a Tremelimumab AstraZeneca-t durvalumabbal és kemoterápiával kombinálva alkalmazzák, elsőként a Tremelimumab AstraZeneca-t fogja kapni, aztán a durvalumabot, majd a kemoterápiát.

Ha elfelejtett elmenni a megbeszélt Tremelimumab AstraZeneca-kezelésre
Nagyon fontos, hogy egyetlen adagot se hagyjon ki ebből a gyógyszerből. Ha elfelejtett elmenni a kezelésre, **azonnal hívja fel kezelőorvosát**, hogy kapjon egy másik időpontot.

Ha bármilyen további kérdése van a kezelésével kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Amikor Tremelimumab AstraZeneca-t kap, bizonyos súlyos mellékhatások jelentkezhetnek Önnél. Ezek részletes felsorolását **lásd a 2. pontban**.

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a következő, a Tremelimumab AstraZeneca-t durvalumabbal és kemoterápiával kombinálva kapó betegekkel végzett klinikai vizsgálatban jelentett mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- felső légúti fertőzések
- tüdőfertőzés (pneumonia)
- alacsony vörösvértestszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkeszám
- alulműködő pajzsmirigy, ami fáradtságot vagy testtömeg-növekedést okozhat
- étvágycsökkenés
- köhögés
- hányinger
- hasmenés
- hányás
- székrekedés
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint; emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint)
- hajhullás
- bőrkiütés
- viszketés
- ízületi fájdalom (artralgia)
- fáradtság vagy gyengeség
- láz

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- influenzaszerű betegség
- gombás fertőzés a szájüregben
- alacsony fehérvérsejtszám láz jeleivel
- alacsony vörösvértest-, fehérvérsejt- és vérlemezkeszám (pancitopénia)
- túlműködő pajzsmirigy, ami gyors szívverést vagy testtömegcsökkenést okozhat
- a mellékvesék által termelt hormonok szintjének csökkenése, ami fáradtságot okozhat
- az agyalapi mirigy alulműködése; az agyalapi mirigy gyulladása
- pajzsmirigy-gyulladás (tireoiditisz)
- a tüdők szöveteinek gyulladása (pneumonitisz)
- rekedt hang (diszfónia)
- a száj vagy az ajkak gyulladása
- kóros hasnyálmirigy-vizsgálati eredmények
- hasi fájdalom
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása (kolitisz)
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
- májgyulladás, ami hányingert vagy csökkent éhségérzetet okozhat (hepatitisz)
- izomfájdalom (mialgia)
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett kreatininszint a vérben)
- fájdalmas vizeletürítés (diszuria)
- az alsó végtagok duzzanata (perifériás ödéma)
- a gyógyszer infúziójára adott reakció, ami lázat vagy kipirulást okozhat

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fog- és szájüregi lágyrészfertőzések

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- alacsony vérlemezkeszám, amelynek jele a túlzott vérzékenység és véraláfutások megjelenése (immun trombocitopénia)
- nagy mennyiségű, híg, vízszerű vizelet ürítése és csillapíthatatlan szomjúságérzés (diabétesz inszipidusz)
- 1-es típusú cukorbetegség (diabétesz mellitusz)
- agyvelőgyulladás (enkefalitisz)
- szívizomgyulladás (miokarditisz)
- a tüdőszövet hegesedése
- a bőr felhólyagosodása
- éjszakai verejtékezés
- bőrgyulladás
- izomgyulladás (miozitisz)
- az izmok és az erek gyulladása
- vesegyulladás (nefritisz), ami csökkentheti a vizelet mennyiségét
- a húgyhólyag gyulladása (cisztitisz). A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.

Egyéb jelentett mellékhatások, amelyek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- olyan állapot, amelyben az izmok elgyengülnek és gyorsan fáradnak (miaszténia grávisz)
- ideggyulladás (Guillain–Barré-szindróma)
- az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladása (meningitisz)
- a bélfal kilyukadása (bélperforáció)

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tremelimumab AstraZeneca-t tárolni?

A Tremelimumab AstraZeneca-t egy kórházban vagy rendelőben fogják beadni Önnek és a tárolásért az egészségügyi szakember lesz felelős.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz.

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tremelimumab AstraZeneca?
A hatóanyag a tremelimumab.

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 20 mg tremelimumabot tartalmaz milliliterenként.

Minden egyes injekciós üveg vagy 300 mg tremelimumabot tartalmaz 15 ml koncentrátumban, vagy 25 mg tremelimumabot 1,25 ml koncentrátumban.

Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, trehalóz-dihidrát, dinátrium-edetát-dihidrát (lásd 2. pont „A Tremelimumab AstraZeneca kis mennyiségű nátriumot tartalmaz”), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

Milyen a Tremelimumab AstraZeneca külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Tremelimumab AstraZeneca koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) egy steril, tartósítószer-mentes, átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat.

1 darab 1,25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget vagy 1 darab 15 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kapható.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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
Tel: +49 40 809034100

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
Tel: +31 79 363 2222

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az infúzió elkészítése és beadása

- A beadás előtt a parenterális gyógyszert szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot és nem színeződött-e el. A koncentrátum átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat. Dobja ki az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskék észlelhetők benne.
- Ne rázza fel az injekciós üveget!
- Az injekciós üveg(ek)ből szívja ki a szükséges térfogatot, és juttassa be egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba, hogy 0,1 mg/ml és 10 mg/ml közötti végső koncentrációjú hígított oldatot készítsen. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
- A gyógyszert a hígítást követően azonnal fel kell használni. A hígított oldatot tilos fagyasztani. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az injekciós üveg átszúrásától az adagolás elkezdéséig eltelt idő, nem haladhatja meg a 24 órát 2°C – 8°C-on, vagy a 12 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on). Ha hűtőszekrényben tárolják, akkor az alkalmazás előtt az infúziós zsákot hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni. Az infúziós oldatot egy steril, alacsony fehérjekötő-képességű, 0,2 vagy 0,22 mikrométeres pórusméretű beépített szűrőt tartalmazó infúziós szereléken keresztül adja be intravénásan, 1 órán keresztül.
- Ne adjon egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.
- A Tremelimumab AstraZeneca egyadagos kiszerelésű. Az injekciós üvegben maradt összes fel nem használt mennyiséget ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt