

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak należy zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg tremelimumabu.

Jedna fiolka z 1,25 ml koncentratu zawiera 25 mg tremelimumabu.

Jedna fiolka z 15 ml koncentratu zawiera 300 mg tremelimumabu.

Tremelimumab jest ludzką immunoglobuliną G2 skierowaną przeciwko antygenowi-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2a, wytwarzanym w mysich komórkach szpiczaka z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, niezawierający lub niemal całkowicie pozbawiony widocznych cząstek. pH roztworu wynosi około 5,5, a osmolalność około 285 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Tremelimumab AstraZeneca musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecane dawki produktu Tremelimumab AstraZeneca przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecana dawka produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca

Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca	Czas trwania leczenia

NDRP z przerzutami	<u>Podczas chemioterapii pochodnymi platyny:</u> 75 mg^a w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1 500 mg^b i chemioterapią opartą na pochodnych platyny^c co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni). <u>Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny:</u> Durwalumab w dawce 1 500 mg^c co 4 tygodnie i leczenie podtrzymujące pemetreksesem w zależności od wyników badania histologicznego^{c,d} co 4 tygodnie. Piątą dawkę 75 mg^{e,f} produktu Tremelimumab AstraZeneca należy podać w 16. tygodniu wraz z 6. dawką durwalumabu.	Maksymalnie 5 dawek. Pacjenci mogą otrzymać mniej niż pięć dawek produktu Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, jeśli dojdzie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
--------------------	---	--

^a W przypadku produktu Tremelimumab AstraZeneca pacjenci z NDRP z przerzutami o masie ciała wynoszącej 34 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę ustaloną w zależności od masy ciała, odpowiadającą dawce 1 mg/kg mc. produktu Tremelimumab AstraZeneca aż do czasu, gdy ich masa ciała przekroczy 34 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg.

^b Gdy produkt Tremelimumab AstraZeneca jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) durwalumabu, aby uzyskać informacje o dawkowaniu.

^c Gdy produkt Tremelimumab AstraZeneca jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, należy zapoznać się z ChPL nab-paklitakselu, gemcytabiny, pemetreksedu i karboplatyny lub cisplatyny, aby uzyskać informacje o dawkowaniu.

^d Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksesem i karboplatyną/cisplatyną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

^e W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę produktu Tremelimumab AstraZeneca można podać później niż w tygodniu 16., wraz z durwalumabem.

^f Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia produktem Tremelimumab AstraZeneca (do łącznej liczby 5) należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki produktu Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem. Może być konieczne wstrzymanie lub zakończenie podawania leku, w zależności od indywidualnej tolerancji oraz bezpieczeństwa leczenia, patrz tabela 2.

W tabeli 2 podano wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4). Patrz także ChPL durwalumabu.

Tabela 2. Modyfikacje leczenia i zalecenia dotyczące postępowania podczas leczenia produktem Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej ^b
Zapalenie pęcherzyków płucnych/śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie ^c	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać	
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	AlAT lub AspAT > 3 - ≤ 5 x GGN lub bilirubina całkowita > 1,5 - ≤ 3 x GGN	Wstrzymać podawanie ^c	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę
	AlAT lub AspAT > 5 - ≤ 10 x GGN	Wstrzymać podawanie durwalumabu oraz zakończyć i nie wznowiać podawania produktu Tremelimumab AstraZeneca	
	Jednocześnie AlAT i AspAT > 3 x GGN oraz bilirubina całkowita > 2 x GGN ^d	Zakończyć i nie wznowiać	
	AlAT lub AspAT > 10 x GGN lub bilirubina całkowita > 3 x GGN		
Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie ^c	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać	
Perforacja jelita	KAŻDEGO stopnia	Zakończyć i nie wznowiać	Natychmiast skonsultować się z chirurgiem, jeśli zachodzi podejrzenie perforacji jelita
Nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Wstrzymać podawanie do czasu stabilizacji stanu klinicznego	Leczenie objawowe, patrz punkt 4.8
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Bez zmian	Rozpocząć podawanie hormonów tarczycy, zgodnie ze

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej ^b
			wskazaniami klinicznymi
Niewydolność nadnerczy lub zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Wstrzymać podawanie do czasu stabilizacji stanu klinicznego	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę oraz zastosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Bez zmian	Rozpocząć leczenie insuliną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 - 3 x (GGN lub wartość początkowa)	Wstrzymać podawanie ^c	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę
	Stopień 3. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość początkowa lub > 3 - 6 x GGN; Stopień 4. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN	Zakończyć i nie wznowiać	
Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 2. przez > 1 tydzień	Wstrzymać podawanie ^c	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę
	Stopień 3.		
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać	
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Zakończyć i nie wznowiać	Rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę ^e
	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie ^{c,f}	Rozpocząć podawanie 1 do

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej ^b
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać	2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę
Reakcje związane z wlewem	Stopień 1. lub 2.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość wlewu	Można rozważyć premedykację w ramach profilaktyki kolejnych reakcji związanych z wlewem
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać	W przypadku ciężkich reakcji związanych z wlewem postępować zgodnie ze standardami obowiązującymi w danej instytucji, odpowiednią praktyką kliniczną i (lub) wytycznymi towarzystw medycznych
Zakażenie	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie do czasu stabilizacji stanu klinicznego	
Miastenia o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Zakończyć i nie wznowiać	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę
Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Zakończyć i nie wznowiać	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym ^g	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie ^c	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać	
Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne	Stopień 2. i 3.	Wstrzymać podawanie do czasu ustąpienia	

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej ^b
		objawów do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do wartości początkowej	
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać ^h	

^a Powszechnie kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4.03. AlAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

^b Gdy nastąpi poprawa do stopnia ≤ 1 ., należy rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidu oraz kontynuować przez co najmniej 1 miesiąc. Jeśli wyniki pogorszą się lub nie ma poprawy, rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i (lub) zastosowanie dodatkowego leku immunosupresyjnego o działaniu ogólnoustrojowym.

^c Po wstrzymaniu podawania, można wznowić podawanie produktu Tremelimumab AstraZeneca i (lub) durwalumabu w ciągu 12 tygodni, jeśli nasilenie działań niepożądanych osiągnęło stopień ≤ 1 ., a dawkę kortykosteroidu zmniejszono do ≤ 10 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę. Należy przerwać i nie wznowiać podawania produktu Tremelimumab AstraZeneca i durwalumabu w przypadku nawracających działań niepożądanych stopnia 3., jeśli dotyczy.

^d U pacjentów z inną przyczyną należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny.

^e Jeśli nie dojdzie do poprawy w ciągu 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów, niezwłocznie rozpocząć dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Po ustąpieniu objawów (stopień < 1 .), należy rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować przez co najmniej 1 miesiąc.

^f Przerwać i nie wznowiać stosowania produktu Tremelimumab AstraZeneca i durwalumabu, jeśli nasilenie działania niepożądanego nie zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 30 dni lub jeśli występują objawy niewydolności oddechowej.

^g Obejmuje małopłytkowość immunologiczną i zapalenie trzustki.

^h Z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 4., w przypadku których decyzję o przerwaniu leczenia należy podjąć na podstawie towarzyszących klinicznych objawów podmiotowych/przedmiotowych i oceny klinicznej.

W przypadku podejrzewanych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inną etiologię.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki produktu Tremelimumab AstraZeneca u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do sformułowania zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Z powodu niewielkiego udziału procesów wątrobowych w klirensie tremelimumabu, nie zaleca się dostosowania dawki produktu Tremelimumab AstraZeneca u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie oczekuje się wystąpienia różnic w ekspozycji (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca jest podawany dożylnie; lek jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę, po uprzednim rozcieńczeniu.

Podając produkt Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, produkt Tremelimumab AstraZeneca podaje się jako pierwszy, następnie durwalumab, a potem chemioterapię opartą na pochodnych platyny w dniu podania leków.

W ramach leczenia podtrzymującego podczas wlewu piątej dawki produktu Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem i pemetreksedem w tygodniu 16., w dniu podania leków produkt Tremelimumab AstraZeneca należy podać jako pierwszy, następnie durwalumab, a potem pemetreksed.

Tremelimumab AstraZeneca, durwalumab i chemioterapię opartą na pochodnych platyny podaje się w osobnych wlewach dożylnych. Tremelimumab AstraZeneca i durwalumab są podawane przez 1 godzinę każdy. Informacje o podawaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, patrz ChPL. Informacje dotyczące leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu, patrz ChPL. Należy zastosować oddzielne worki i filtry infuzyjne do każdego wlewu.

Podczas cyklu 1., po podaniu produktu Tremelimumab AstraZeneca podaje się durwalumab, rozpoczynając po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godziny) od zakończenia wlewu produktu Tremelimumab AstraZeneca. Podawanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny należy rozpocząć się po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu durwalumabu. Jeśli nie występują znamienne klinicznie obawy w trakcie 1. cyklu, wówczas w zależności od decyzji lekarza, w kolejnych cyklach durwalumab można podawać bezpośrednio po podaniu produktu Tremelimumab AstraZeneca, a okres między zakończeniem wlewu durwalumabu a rozpoczęciem chemioterapii można skrócić do 30 minut.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią wystąpiło zapalenie pęcherzyków płucnych lub śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym przy jednoczesnym braku wyraźnej innej etiologii (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc. Podejrzenie zapalenia płuc należy

potwierdzić w badaniu radiologicznym wykluczając jednocześnie etiologię związaną z innymi zakażeniami i chorobami oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią wystąpiło zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym przy jednoczesnym braku wyraźnej innej etiologii (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników prób wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Monitorowanie procesu leczenia powyższym schematem powinno również uwzględniać wskazania wynikające z oceny klinicznej. W przypadku zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym przy jednoczesnym braku wyraźnej innej etiologii (patrz punkt 4.8). Zgłoszono perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia jelita grubego i (lub) biegunki i perforacji jelita oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowała niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, a niedoczynność tarczycy może rozwinąć się po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed leczeniem i okresowo w trakcie leczenia oraz zgodnie ze wskazaniem na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowała niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności nadnerczy. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności nadnerczy należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowała cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym, której pierwszym objawem klinicznym może być kwasica ketonowa mogąca zakończyć się zgonem, jeśli nie zostanie wcześniej wykryta (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy typu 1. W przypadku wystąpienia objawowej cukrzycy typu 1 należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej. W przypadku wystąpienia objawowego zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym przy jednoczesnym braku wyraźnej innej etiologii (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed leczeniem i okresowo w trakcie leczenia oraz należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Wysypka o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowała wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid), definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki i zapalenia skóry oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może doprowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, mogą wystąpić inne potencjalne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, małopłytkowość immunologiczna i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń i postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Reakcje związane z wlewem

Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z wlewem. U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią zgłaszano ciężkie reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Środki ostrożności związane z leczoną chorobą

NDRP w stadium przerzutów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (patrz punkty 4.8 i 5.1). Zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach.

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna; aktywne i (lub) nieleczone przerzuty do mózgu; niedobór odporności w wywiadzie; podanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia tremelimumabem lub durwalumabem, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika); niekontrolowana choroba współistniejąca; aktywna gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C lub zakażenie wirusem HIV lub pacjenci, którzy otrzymali żywe atenuowane szczepionki w ciągu 30 dni przed lub po rozpoczęciu leczenia tremelimumabem lub durwalumabu. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab w tych populacjach pacjentów oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem podawania tremelimumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika), z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność tremelimumabu. Jednak można stosować kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym lub inne leki immunosupresyjne po rozpoczęciu podawania tremelimumabu, aby leczyć działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych (PK) dotyczących interakcji lekowych z tremelimumabem. Nie należy oczekiwać wystąpienia metabolicznych interakcji lekowych, ponieważ głównymi szlakami eliminacji tremelimumabu są katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i dystrybucja uzależniona od miejsc wiążących lek. Farmakokinetyczne interakcje leków z tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniono w badaniu POSEIDON i wykazano brak znamiennych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między tremelimumabem, durwalumabem, nab-paklitakselem, gemcytabiną, pemetreksedem, karboplatiną lub cisplatiną podczas jednoczesnego podawania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia tremelimumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tremelimumabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tremelimumabu u kobiet w okresie ciąży. Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu może on wpływać na utrzymanie ciąży i może powodować uszkodzenia płodu, gdy jest podawany kobietom w ciąży. W badaniach wpływu na reprodukcję zwierząt podawanie tremelimumabu ciężarnym małpom cynomolgus w okresie organogenezy nie wiązało się z toksycznym wpływem na samice ani wpływem na utrzymanie ciąży lub rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzkie IgG2 przenikają przez barierę łożyska. Nie zaleca się stosowania tremelimumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności tremelimumabu w mleku kobiecym, wchłaniania i wpływu na niemowlęta karmione piersią oraz wpływu na wytwarzanie mleka. Ludzkie IgG2 przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych tremelimumabu u niemowląt karmionych piersią, kobietom karmiącym piersią nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu tremelimumabu na płodność ludzi i zwierząt. Jednak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano naciekanie komórek jednojądrzastych w gruczole krokowym i macicy (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych wyników na płodność jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tremelimumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią oceniono na podstawie danych uzyskanych od 330 pacjentów z przerzutami. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i (lub) aminotransferazy alaninowej (2,1%).

Stosowanie tremelimumabu zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 4,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (1,2%) oraz zapalenie jelita grubego (0,9%).

Stosowanie tremelimumabu zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 40,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (13,6%), małopłytkowość (5,8%), leukopenia (4,5%), biegunka (3,0%), zapalenie płuc (2,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i (lub) zwiększenie aktywności

aminotransferazy asparaginianowej (2,4%), uczucie zmęczenia (2,4%), zwiększenie aktywności lipazy (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%), zapalenie wątroby (2,1%) i wysypka (2,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3., o ile nie podano inaczej, wymieniono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu POSEIDON, w którym 330 pacjentów otrzymało tremelimumab. Mediana ekspozycji pacjentów na tremelimumab wyniosła 20 tygodni.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Kategorie częstości występowania określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Tremelimumab z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			
Termin	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	Bardzo często	15,5	0,6
Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	14,8	7,3
Grypa	Często	3,3	0
Kandydoza jamy ustnej	Często	2,4	0,3
Zakażenia zębopochodne oraz tkanki miękkiej jamy ustnej ^c	Niezbyt często	0,6	0,3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość ^d	Bardzo często	49,7	20,6
Neutropenia ^{d,e}	Bardzo często	41,2	23,9
Małopłytkowość ^{d,f}	Bardzo często	24,5	8,2
Leukopenia ^{d,g}	Bardzo często	19,4	5,5
Gorączka neutropeniczna ^d	Często	3,0	2,1
Pancytopenia ^d	Często	1,8	0,6
Małopłytkowość immunologiczna	Niezbyt często	0,3	0
Zaburzenia endokrynologiczne			
Niedoczynność tarczycy ^h	Bardzo często	13,3	0
Nadczynność tarczycy ⁱ	Często	6,7	0
Niedoczynność nadnerczy	Często	2,1	0,6
Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej	Często	1,5	0,3
Zapalenie tarczycy ^j	Często	1,2	0
Moczówka prosta	Niezbyt często	0,3	0,3
Cukrzyca typu 1	Niezbyt często	0,3	0,3

Termin	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszone łaknienie ^d	Bardzo często	28,2	1,5
Zaburzenia układu nerwowego			
Zapalenie mózgu ^k	Niezbyt często	0,6	0,6
Miastenia ^l	Nieznana		
Zespół Guillaina-Barrego ^l	Nieznana		
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ^l	Nieznana		
Zaburzenia serca			
Zapalenie mięśnia sercowego ^m	Niezbyt często	0,3	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel/Kaszel mokry	Bardzo często	12,1	0
Zapalenie pęcherzyków płucnych ⁿ	Często	4,2	1,2
Dysfonia	Często	2,4	0
Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt często	0,6	0
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności ^d	Bardzo często	41,5	1,8
Biegunka	Bardzo często	21,5	1,5
Zaparcie ^d	Bardzo często	19,1	0
Wymioty ^d	Bardzo często	18,2	1,2
Zapalenie jamy ustnej ^{d,0}	Często	9,7	0
Zwiększona aktywność amylazy ^l	Często	8,5	3,6
Ból w jamie brzusznej ^p	Często	7,3	0
Zwiększona aktywność lipazy ^l	Często	6,4	3,9
Zapalenie jelita grubego ^q	Często	5,5	2,1
Zapalenie trzustki ^r	Często	2,1	0,3
Perforacja jelita ^l	Nieznana		
Perforacja jelita grubego ^l	Nieznana		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i (lub) zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^s	Bardzo często	17,6	2,1
Zapalenie wątroby ^t	Często	3,9	0,9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Łysienie ^d	Bardzo często	10,0	0
Wysypka ^u	Bardzo często	26,1	1,5
Świąd	Bardzo często	10,9	0
Zapalenie skóry	Niezbyt często	0,6	0
Nocne poty	Niezbyt często	0,6	0
Pemfigoid	Niezbyt często	0,3	0,3

Termin	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból mięśni	Często	4,2	0
Zapalenie mięśni	Niezbyt często	0,3	0,3
Zapalenie wielomięśniowe	Niezbyt często	0,3	0,3
Ból stawów	Bardzo często	12,4	0,3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	6,4	0,3
Dyzuria	Często	1,5	0
Zapalenie nerek	Niezbyt często	0,6	0
Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne	Niezbyt często	0,3	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Uczucie zmęczenia ^d	Bardzo często	36,1	5,2
Gorączka	Bardzo często	16,1	0
Obrzęk obwodowy ^v	Często	8,5	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Reakcja związana z wlewem ^w	Często	3,9	0,3

^a Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc.

^c Obejmuje ropień zęba i zakażenie zęba.

^d Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu Poseidon.

^e Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrocytów obojętnochłonnych.

^f Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.

^g Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

^h Obejmuje zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego i niedoczynność tarczycy.

ⁱ Obejmuje zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego i nadczynność tarczycy.

^j Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy.

^k Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.

^l Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w badaniu POSEIDON, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych durwalumabem lub tremelimumabem +durwalumab w ramach badań klinicznych, których dane znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON.

^m Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.

ⁿ Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.

^o Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.

^p Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

^q Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i zapalenie jelita cienkiego i grubego.

^r Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki i zapalenie trzustki.

^s Obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparagumanowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

^t Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

^u Obejmuje wyprysk, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.

^v Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.

^w Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie tremelimumabu wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po wdrożeniu odpowiedniego leczenia lub wstrzymania podawania tremelimumabu. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym uzyskano u 2 280 pacjentów, którzy otrzymali tremelimumab w dawce 75 mg co 4 tygodnie lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Szczegółowe informacje o znaczących działaniach niepożądanych tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny przedstawiono, jeśli odnotowano klinicznie znamienne różnice w porównaniu z tremelimumabem stosowanym w skojarzeniu z durwalumabem. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8 - 912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. - u 8 (0,4%) pacjentów i stopnia 5. (zgon) - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1 - 533 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 76 (3,3%) pacjentów i stopnia 4. - u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3 - 906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów.

Niezbyt często zgłaszano perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 209 (9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1 - 624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co

najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 1 pacjenta.

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4 - 176 dni). Osiemnastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 22 - 141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotiouracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

Niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20-428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 4. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7 - 220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta.

Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63 - 388 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39 - 183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

Wysypka o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1 - 778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów.

Reakcje związane z wlewem

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych od wartości początkowych do stopnia 3. lub 4. był następujący: u 6,2% stwierdzono zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, u 5,2% zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, u 4,0% zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, u 9,4% zwiększoną aktywność amylazy oraz u 13,6% zwiększoną aktywność lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między $\leq$ GGN a $>$ GGN wyniósł 24,8%, a zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między $\geq$ DGN a $<$ DGN wyniósł 32,9%.

Immunogenność

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. Ocena immunogenności tremelimumabu opiera się na danych łączonych uzyskanych od 1337 pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 75 mg lub 1 mg/kg mc., u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. anti-drug antibodies, ADA). U 143 pacjentów (10,7%) wykazano obecność ADA występujących podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 8,9% (119/1 337) pacjentów. Obecność ADA nie wpływała na farmakokinetykę tremelimumabu i nie zaobserwowano wyraźnego wpływu na bezpieczeństwo stosowania.

W badaniu POSEIDON spośród 278 pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny, u których możliwa była ocena obecności ADA, u 38 (13,7%) pacjentów wykryto ADA występujące podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 11,2% (31/278) pacjentów. Obecność ADA nie miała wyraźnego wpływu na farmakokinetykę ani bezpieczeństwo stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu POSEIDON z udziałem pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny zgłaszano pewne różnice w

bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali wyłącznie chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu tremelimumabu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz niezwłocznie rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami. Kod ATC: L01FX20

Mechanizm działania

Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA-4) ulega ekspresji głównie na powierzchni limfocytów T. Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28.

Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje nasileniem procesu ich różnicowania oraz odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

NDRP – badanie POSEIDON

Celem badania POSEIDON była ocena skuteczności durwalumabu podawanego z produktem Tremelimumab AstraZeneca lub bez tego produktu, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Badanie POSEIDON było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem, w którym uczestniczyło 1013 pacjentów z NDRP z przerzutami bez mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR) lub

mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK). Pacjenci z NDRP z przerzutami potwierdzonym w badaniu histologicznym lub cytologicznym spełniali kryteria włączenia do badania. Pacjenci nie otrzymywali wcześniej chemioterapii ani innej terapii systemowej w ramach leczenia NDRP z przerzutami. Przed randomizacją u pacjentów określono poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych przy użyciu testu Ventana PD-L1 (SP263). Stan sprawności według World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w chwili włączenia do badania wyniósł 0 lub 1.

Z badania wykluczono pacjentów z udokumentowaną i aktualnie aktywną chorobą autoimmunologiczną lub występującą w przeszłości; aktywnymi i (lub) nieleczonymi przerzutami do mózgu; niedoborem odporności w wywiadzie; przyjmowaniem leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem podawania produktu Tremelimumab AstraZeneca lub durwalumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym; aktywną gruźlicą lub wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV; lub pacjentów, którzy otrzymali szczepionki żywe atenuowane w ciągu 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu Tremelimumab AstraZeneca i (lub) durwalumabu (patrz punkt 4.4).

Randomizację przeprowadzono z uwzględnieniem czynnika stratyfikującego jakim był poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (ang. *tumour cells, TC*) ($TC \geq 50\%$ w porównaniu z $TC < 50\%$), stadium choroby (stadium IVA lub stadium IVB, według 8. wydania American Joint Committee on Cancer) i typu histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy).

Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących:

- Grupa 1: Tremelimumab AstraZeneca w dawce 75 mg z durwalumabem w dawce 1 500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Piątą dawkę 75 mg produktu Tremelimumab AstraZeneca podawano w tygodniu 16. wraz z 6. dawką durwalumabu.
- Grupa 2: Durwalumab w dawce 1 500 mg i chemioterapia oparta na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii.
- Grupa 3: Chemioterapia oparta na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle. Pacjenci mogli otrzymać 2 dodatkowe cykle (łącznie 6 cykli po randomizacji), według wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją badacza.

Pacjenci byli leczeni według jednego z następujących schematów chemioterapii opartej na pochodnych platyny:

- Niepłaskonabłonkowy NDRP
 - Pemetreksed 500 mg/m² pc. z karboplatiną AUC 5-6 lub cisplatyną 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie. O ile nie było przeciwwskazań w opinii badacza, można było podać pemetreksed w leczeniu podtrzymującym.
- Płaskonabłonkowy NDRP
 - Gemcytabina 1 000 lub 1 250 mg/m² pc. w 1. i 8. dniu z cisplatyną 75 mg/m² pc. lub karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie.
- Niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP
 - Nab-paklitaksel 100 mg/m² pc. w 1., 8. i 15. dniu z karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie.

Podawano maksymalnie 5 dawek produktu Tremelimumab AstraZeneca, o ile nie doszło do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie podtrzymujące durwalumabem i pemetreksedem w zależności od wyników badań histologicznych (jeśli dotyczy) było kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Ocenę nowotworu przeprowadzano w 6. tygodniu i 12. tygodniu od daty randomizacji, a następnie co 8 tygodni do czasu potwierdzenia obiektywnej progresji choroby. Ocenę przeżycia przeprowadzano co 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Podwójny pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu obejmował czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) dla leczenia durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (grupa 2) w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny (grupa 3). Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były PFS i OS dla leczenia Tremelimumab AstraZeneca + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (grupa 1) i dla leczenia samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny (grupa 3). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR). PFS, ORR i DoR oceniano na podstawie niezależnej analizy centralnej prowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.

Dane demograficzne i początkowa charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami badanymi. Początkowe dane demograficzne całkowitej populacji badania były następujące: mężczyźni (76,0%), wiek ≥ 65 lat (47,1%), wiek ≥ 75 lat (11,3%), mediana wieku 64 lata (zakres: 27 do 87 lat), rasa biała (55,9%), Azjaci (34,6%), rasa czarna lub Afroamerykanie (2,0%), inna (7,6%), osoby niebędące pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego (84,2%), osoby palące tytoń aktualnie lub w przeszłości (78,0%), stan sprawności 0 według WHO/ECOG (33,4%), stan sprawności 1 według WHO/ECOG (66,5%). Charakterystyka choroby była następująca: stadium IVA (50,0%), stadium IVB (49,6%), podgrupy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (36,9%), rak niepłaskonabłonkowy (62,9%), przerzuty do mózgu (10,5%), ekspresja PD-L1 na TC $\geq 50\%$ (28,8%), ekspresja PD-L1 na TC $< 50\%$ (71,1%).

W badaniu wykazano statystycznie znaczącą poprawę OS po zastosowaniu leczenia Tremelimumab AstraZeneca + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (grupa 1) w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny (grupa 3). Wykazano statystycznie znaczącą poprawę PFS po zastosowaniu leczenia Tremelimumab AstraZeneca + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Wyniki podsumowano poniżej.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu POSEIDON

	Grupa 1: Tremelimumab AstraZeneca + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=338)	Grupa 3: chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=337)
OS^a		
Liczba zgonów (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
Wartość p ^c	0,00304	
PFS^a		
Liczba zdarzeń (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
Wartość p ^c	0,00031	
ORR^{d,e} (%)	130 (38,8)	81 (24,4)
Odpowiedź całkowita n (%)	2 (0,6)	0
Odpowiedź częściowa n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analiza PFS z datą odcięcia danych 24 lipca 2019 r. Analiza OS z datą odcięcia danych 12 marca 2021 r. Granice stwierdzenia skuteczności (grupa 1 w porównaniu z grupą 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-stronny)

ustalono za pomocą funkcji rozdziału alfa Lana i DeMetsa, przybliżonej podejściem O'Brien i Fleminga. PFS był oceniany przez BICR według RECIST v1.1.

^b HR uzyskano stosując model Coxa pH z doбором warstwowym według PD-L1, typu histologicznego i stadium choroby.

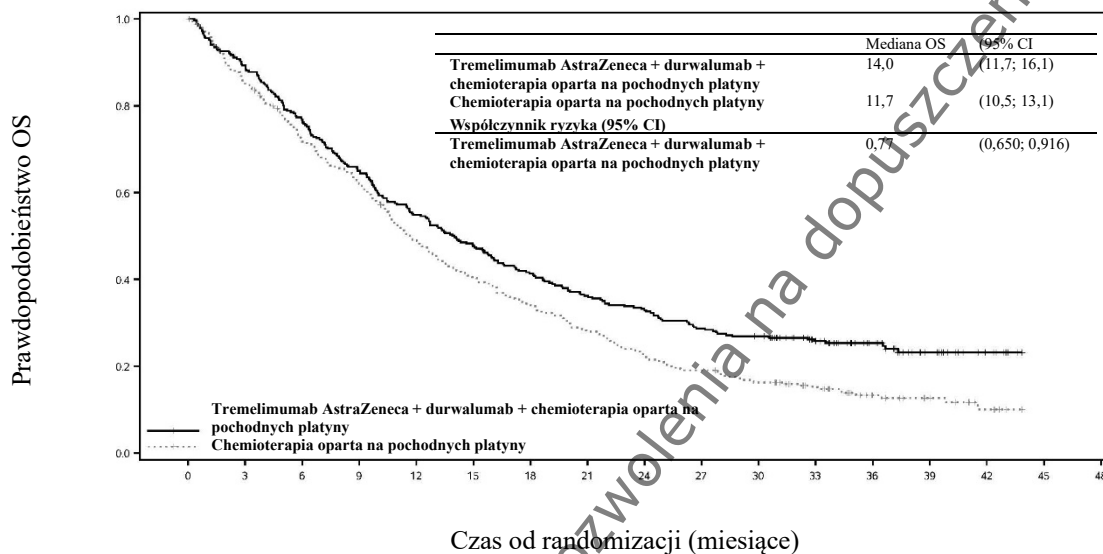
^c 2-stronna wartość p na podstawie logarymicznego testu rang z doбором warstwowym według PD-L1, typu histologicznego i stadium choroby.

^d Potwierdzona odpowiedź obiektywna.

^e Analiza post-hoc.

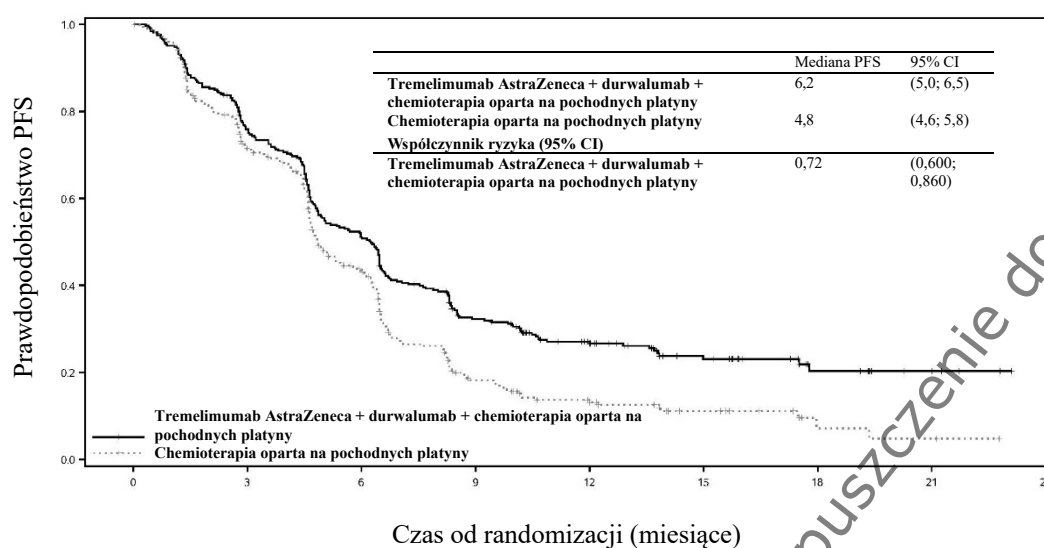
NR=nie osiągnięto, CI=przedział ufności

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko																
Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Tremelimumab AstraZeneca + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

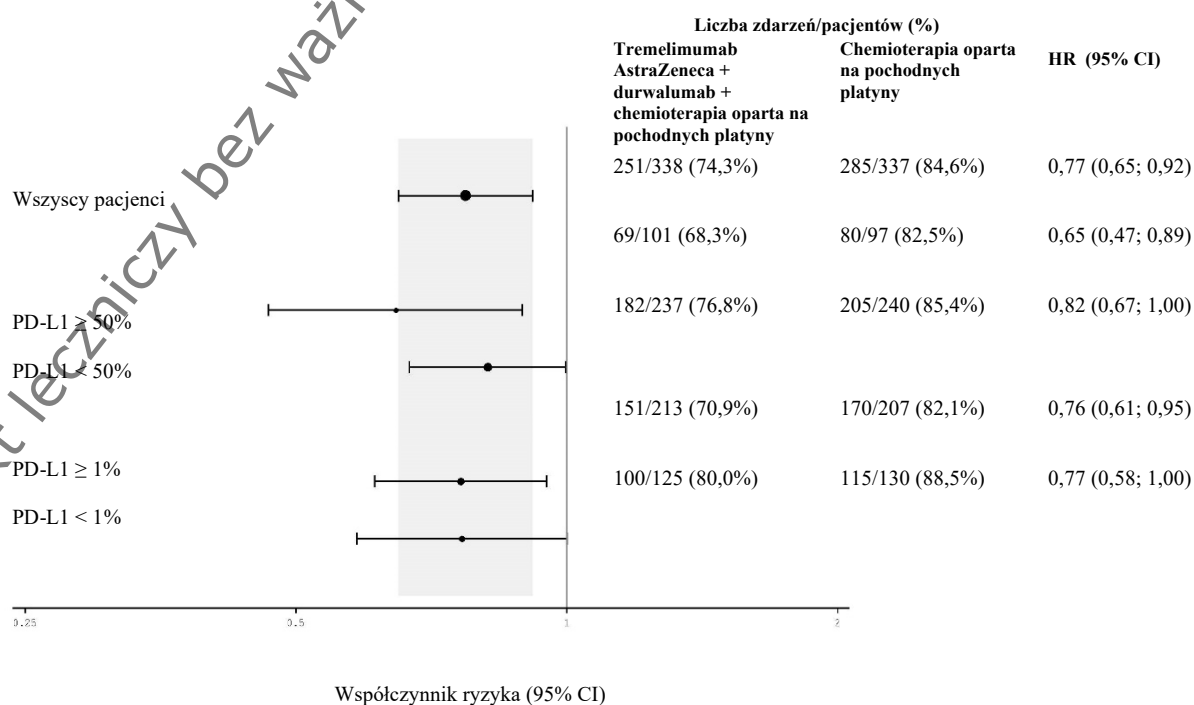
Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko									
Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Na rycinie 3. podsumowano wyniki dotyczące skuteczności pod względem OS w zależności od ekspresji PD-L1 w analizach podgrup określonych *a priori*.

Rycina 3. Wykres typu „forest plot” przedstawiający OS według ekspresji PD-L1 dla leczenia Tremelimumab AstraZeneca + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny



Pacjenci w podeszłym wieku

Łącznie 75 pacjentów w wieku 75 lat i starszych zostało włączonych do grupy otrzymującej leczenie produktem Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=35) lub do grupy leczonej samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=40) w ramach badania POSEIDON. W tej podgrupie badania odnotowano eksploracyjny HR = 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) dla OS w leczeniu produktem Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Ze względu na eksploracyjny charakter tej analizy podgrup, nie można sformułować ostatecznych wniosków, ale sugeruje się zachowanie ostrożności rozważając zastosowanie tego schematu leczenia u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, nowotworów układu krwiotwórczego i tkanki limfoidalnej). Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) tremelimumabu oceniono w monoterapii oraz w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Farmakokinetykę tremelimumabu badano u pacjentów, którym dożylnie podawano dawki w zakresie od 75 mg do 750 mg (lub 10 mg/kg mc.) jeden raz co 4 lub 12 tygodni w monoterapii. Ekspozycja farmakokinetyczna zwiększała się proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka liniowa) dla dawek ≥ 75 mg. Stan stacjonarny osiągnęto po około 12 tygodniach. Na podstawie analizy PK populacyjnej obejmującej 1605 pacjentów, którzy otrzymali tremelimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z durwalumabem z chemioterapią lub bez, dla zakresu dawek ≥ 75 mg (lub 1 mg/kg mc.) co 3 lub 4 tygodnie, geometryczna średnia objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wyniosła 6,33 l. Klirens tremelimumabu (CL) zmniejszał się wraz z upływem czasu w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, skutkując geometryczną średnią klirensu w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) wynoszącą 0,309 l/dobę; zmniejszenie CL_{ss} nie zostało uznane za klinicznie istotne. Geometryczna średnia okresu półtrwania w fazie końcowej wyniosła około 14,2 dnia. Główne szlaki eliminacji tremelimumabu to katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub dystrybucja uzależniona od miejsc wiążących lek.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa

Wiek (22 - 97 lat), masa ciała (34 - 149 kg), płeć, obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA), stężenie albuminy, stężenie LDH, stężenie kreatyniny, rodzaj nowotworu, rasa ani stan sprawności według ECOG/WHO nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tremelimumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Łagodne (klirens kreatyniny (CrCL) 60 do 89 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) 30 do 59 ml/min) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tremelimumabu. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek (CrCL 15 do 29 ml/min) na farmakokinetykę tremelimumabu nie jest znany; nie można określić potencjalnej konieczności dostosowania dawki. Ponieważ przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są głównie usuwane przez nerki, nie należy spodziewać się, by zmiany czynności nerek miały wpływ na ekspozycję na tremelimumab.

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\leq$ GGN i aktywność AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tremelimumabu. Wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) ani ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny $> 3,0 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na farmakokinetykę tremelimumabu nie jest znany; nie można określić potencjalnej konieczności dostosowania dawki. Ponieważ jednak przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami wątrobowymi, nie należy spodziewać się, by zmiany czynności wątroby miały wpływ na ekspozycję na tremelimumab.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia zwierząt

W 6-miesięcznym badaniu toksyczności przewlekłej u małp cynomolgus, leczenie tremelimumabem wiązało się z występowaniem związanej z dawką uporczywej biegunki i wysypki skórnej, strupów oraz otwartych ran, które powodowały ograniczenie dawki. Wymienione objawy kliniczne wiązały się także ze zmniejszeniem łaknienia i masy ciała oraz powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych. Wyniki badań histopatologicznych korelujące z obserwowanymi objawami klinicznymi obejmowały odwracalne przewlekłe zapalenie kątnicy i okrężnicy, naciekanie komórek jednojądrzastych w skórze i hiperplazję tkanki limfatycznej.

Zależne od dawki zwiększenie częstości występowania i intensywności naciekania komórek jednojądrzastych z zapaleniem komórek jednojądrzastych lub bez niego obserwowano w śliniankach, trzustce (komórki groniaste), tarczycy, przytarczycach, nadnerczach, sercu, przełyku, języku, okolicy okołowrotnej wątroby, mięśniach szkieletowych, gruczole krokowym, macicy, przysadce, oku (spojówki, mięśnie zewnętrzne gałki ocznej) i splocie naczyniówkowym mózgu. W tym badaniu nie określono wartości NOAEL, ponieważ zwierzęta były leczone najmniejszą dawką wynoszącą 5 mg/kg mc./tydzień wymagającą zastosowania leczenia podtrzymującego. Ta dawka zapewniała margines bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję równy 3 względem klinicznie istotnej ekspozycji (uwzględniając różnice gatunkowe w sile działania).

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego i genotoksycznego tremelimumabu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano naciekanie komórek jednojądrzastych w gruczole krokowym i macicy. Ponieważ nie przeprowadzono badań płodności zwierząt po zastosowaniu tremelimumabu, znaczenie kliniczne tych obserwacji dla płodności jest nieznane. W badaniach reprodukcji podanie tremelimumabu ciężarnym samicom małp cynomolgus w okresie organogenezy nie wiązało się z występowaniem toksycznych działań na matkę lub wpływem na utratę ciąży, masę ciała płodu bądź wady dotyczące narządów zewnętrznych, wewnętrznych, kośćca lub masę wybranych narządów płodu.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Trehaloza dwuwodna
Disodu edetynian dwuwodny

Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata

Rozcieńczony roztwór

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez maksymalnie 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i przez maksymalnie 48 godzin w temperaturze pokojowej (maksymalnie 25°C) od czasu przygotowania.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć. Jeśli produkt nie zostanie od razu zużyty, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania przed podaniem, a czas przechowywania nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej (maksymalnie 25°C), chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Brak wzrostu drobnoustrojów w przygotowanym roztworze do infuzji wykazano przez maksymalnie 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i przez maksymalnie 48 godzin w temperaturze pokojowej (maksymalnie 25°C) od czasu przygotowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,25 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu I o objętości 2 ml, z korkiem z elastomeru i fioletowym kapsłem aluminiowym zawiera 25 mg tremelimumabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

15 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu I o objętości 20 ml, z korkiem z elastomeru i ciemnoniebieskim kapsłem aluminiowym zawiera 300 mg tremelimumabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu

Produkt Tremelimumab AstraZeneca jest dostępny w jednodawkowych fiolkach i nie zawiera substancji konserwujących, należy stosować techniki aseptyczne.

- Obejrzeć, czy produkt leczniczy nie zawiera cząstek stałych i przebarwień. Produkt Tremelimumab AstraZeneca to roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki. Nie wstrząsać fiolki.
- Pobrać wymaganą objętość roztworu z fiolki (fiolek) z produktem Tremelimumab AstraZeneca i przenieść ją do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Wymieszać rozcieńczony roztwór, delikatnie odwracając worek. Stężenie końcowe rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 0,1 mg/ml do 10 mg/ml. Nie zamrażać ani nie wstrząsać roztworu.
- Należy zadbać o zapewnienie jałowości przygotowanych roztworów.
- Po pobraniu produktu leczniczego nie umieszczać igły ponownie w fiołce.
- Usunąć niewykorzystane resztki produktu pozostałe w fiołce.

Podawanie

- Podawać roztwór do infuzji dożylnie przez 60 minut przez linię infuzyjną z wbudowanym jałowym filtrem o małym stopniu wiązania białka i wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych danych referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu w każdym państwie członkowskim produktu Tremelimumab AstraZeneca podmiot odpowiedzialny uzgodni z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych, w tym środków komunikacji, sposobów dystrybucji i wszelkich innych aspektów programu. Dodatkowe działania dotyczące minimalizacji ryzyka mają na celu zwiększenie świadomości oraz dostarczenie informacji o objawach działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, by w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Tremelimumab AstraZeneca jest wprowadzany do obrotu, wszyscy lekarze, którzy będą stosować produkt Tremelimumab AstraZeneca mieli dostęp/otrzymali następujące materiały do przekazania swoim pacjentom:

- Karta dla Pacjenta

Najważniejsze informacje zawarte w Karcie dla Pacjenta obejmują:

- Ostrzeżenie o możliwości wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (podane językiem niefachowym) oraz informację, że działania te mogą być poważne
- Opis objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym
- Przypomnienie o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w celu omówienia występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych
- Miejsce do umieszczenia danych kontaktowych lekarza przepisującego lek
- Przypomnienie o konieczności noszenia ze sobą karty przez cały czas.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I FLOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tremelimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg tremelimumabu.
Jedna fiolka 1,25 ml koncentratu zawiera 25 mg tremelimumabu.
Jedna fiolka 15 ml koncentratu zawiera 300 mg tremelimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, disodu edetynian dwuwodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml jałowy koncentrat
tremelimumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

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

6. INNE

AstraZeneca

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji tremelimumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tremelimumab AstraZeneca i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Tremelimumab AstraZeneca
3. Jak lek Tremelimumab AstraZeneca jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tremelimumab AstraZeneca
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tremelimumab AstraZeneca i w jakim celu się go stosuje

Tremelimumab AstraZeneca jest lekiem przeciwnowotworowym. Zawiera substancję czynną tremelimumab, która jest rodzajem leku zwanego *przeciwciałem monoklonalnym*. Ten lek jest przeznaczony w celu rozpoznawania konkretnej substancji docelowej w organizmie. Działanie leku Tremelimumab AstraZeneca polega na wspomaganiu układu immunologicznego pacjenta w walce z rakiem.

Lek Tremelimumab AstraZeneca jest stosowany w leczeniu pewnego rodzaju raka płuc (zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc) u osób dorosłych. Lek będzie stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi (durwalumabem i chemioterapią).

Ponieważ lek Tremelimumab AstraZeneca będzie podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, ważne jest, by pacjent również przeczytał ulotki dołączone do opakowań tych leków. W przypadku pytań dotyczących sposobu działania leku Tremelimumab AstraZeneca lub powodów, dla których ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Tremelimumab AstraZeneca

Kiedy pacjent nie powinien otrzymać leku Tremelimumab AstraZeneca

- jeśli pacjent ma uczulenie na tremelimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Tremelimumab AstraZeneca należy porozmawiać z lekarzem, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba autoimmunologiczna (choroba, w której układ immunologiczny organizmu atakuje własne komórki);
- pacjent otrzymał przeszczep narządu;
- u pacjenta występują choroby płuc lub problemy z oddychaniem;
- u pacjenta występują choroby wątroby.

Należy porozmawiać z lekarzem przed otrzymaniem leku Tremelimumab AstraZeneca, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji może dotyczyć pacjenta.

Po otrzymaniu leku Tremelimumab AstraZeneca mogą wystąpić **ciężkie działania niepożądane**.

Lekarz może zalecić podanie pacjentowi innych leków, aby zapobiec wystąpieniu ciężkich powikłań i pomóc złagodzić objawy. Lekarz może opóźnić podanie następnej dawki leku Tremelimumab AstraZeneca lub zakończyć leczenie lekiem Tremelimumab AstraZeneca. **Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem**, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z podanych niżej działań niepożądanych:

- nowy lub nasilający się kaszel; duszność; ból w klatce piersiowej (mogą to być objawy zapalenia **płuc**)
- nudności lub wymioty; mniejsze odczuwanie głodu; ból po prawej stronie brzucha; zażółcenie skóry lub białek oczu; senność; ciemne zabarwienie moczu lub łatwiejsze niż zwykle występowanie krwawień lub siniaków (mogą to być objawy zapalenia **wątroby**)
- biegunka lub częstsze niż zwykle wypróżnienia; czarne, smoliste lub lepkie stolce z krwią lub śluzem; silny ból lub tklivość brzucha (mogą to być objawy zapalenia **jelita** lub powstania otworu w jelicie)
- szybkie bicie serca; skrajne zmęczenie; zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała; zawroty głowy lub omdlenie; łysienie; uczucie zimna; zaparcie; ból głowy, który nie przemija lub nietypowe bóle głowy (mogą to być objawy zapalenia **gruczołów**, zwłaszcza tarczycy, nadnerczy, przysadki lub trzustki)
- większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia; częstsze niż zwykle oddawanie moczu; duże stężenie cukru we krwi; szybkie i głębokie oddychanie; dezorientacja; słodki zapach wydychanego powietrza; słodki lub metaliczny smak w ustach bądź zmiana zapachu moczu lub potu (mogą to być objawy **cukrzycy**)
- zmniejszenie ilości wydalanego moczu (mogą to być objawy zapalenia **nerek**)
- wysypka; swędzenie; pęcherze na skórze lub owrzodzenia w jamie ustnej bądź na innych wilgotnych powierzchniach ciała (mogą to być objawy zapalenia **skóry**)
- ból w klatce piersiowej; duszność; nieregularne bicie serca (mogą to być objawy zapalenia **mięśnia sercowego**)
- ból mięśni lub osłabienie mięśni lub szybkie męczenie się mięśni (mogą to być objawy zapalenia lub innych zaburzeń **mięśni**)
- dreszcze lub drżenie, swędzenie lub wysypka, zaczerwienienie twarzy, duszność lub świszczący oddech, zawroty głowy lub gorączka (mogą to być objawy **reakcji związanych z wlewem**)
- drgawki; sztywność karku; ból głowy; gorączka, dreszcze; wymioty; wrażliwość oczu na światło; dezorientacja i senność (mogą to być objawy zapalenia **mózgu** lub błony otaczającej mózg i **rdzeń kręgowy**)
- ból, osłabienie i porażenie dłoni, stóp lub ramion (mogą to być objawy zapalenia **nerwów**, zespół Guillaina-Barrégo)
- krwawienie (z nosa lub dziąseł) i (lub) powstawanie siniaków (mogą to być objawy **małej liczby płytek krwi**)

Jeśli którykolwiek z wymienionych wyżej objawów występuje u pacjenta, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**.

Dzieci i młodzież

Leku Tremelimumab AstraZeneca nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Tremelimumab AstraZeneca a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków ziołowych i leków wydawanych bez recepty.

Ciąża i wpływ na płodność

Ten lek **nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży**. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Tremelimumab AstraZeneca i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie wiadomo, czy lek Tremelimumab AstraZeneca przenika do mleka kobiecego.

Lekarz może zalecić pacjentce, by nie karmiła piersią podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek Tremelimumab AstraZeneca wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli jednak u pacjenta wystąpią działania niepożądane wpływające na zdolność koncentracji i reagowania, pacjent powinien zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Tremelimumab AstraZeneca zawiera małą ilość sodu

Lek Tremelimumab AstraZeneca zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak lek Tremelimumab AstraZeneca jest podawany

Lek Tremelimumab AstraZeneca będzie podawany w szpitalu lub klinice pod nadzorem doświadczonego lekarza.

Lek jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią.

Zalecana dawka:

- Dla pacjentów o masie ciała 34 kg lub więcej, dawka wynosi 75 mg co 3 tygodnie
- Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 34 kg, dawka wynosi 1 mg na kg masy ciała co 3 tygodnie

Lekarz poda lek Tremelimumab AstraZeneca w postaci kroplówki do żyły (wlew) trwającej około 1 godzinę.

Zazwyczaj pacjent otrzyma łącznie 5 dawek leku Tremelimumab AstraZeneca. Pierwsze 4 dawki są podawane w tygodniu 1., 4., 7. i 10. Piątą dawkę zazwyczaj podaje się 6 tygodni później, w tygodniu 16. Lekarz zdecyduje o dokładnej liczbie dawek potrzebnych pacjentowi.

Jeśli lek Tremelimumab AstraZeneca jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, pacjent otrzyma najpierw lek Tremelimumab AstraZeneca, następnie durwalumab, a potem chemioterapię.

Pominięcie wizyty z podaniem leku Tremelimumab AstraZeneca

Bardzo ważne jest, by nie pomijać dawek tego leku. W przypadku opuszczenia wizyty, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**, aby umówić się na kolejną wizytę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych z leczeniem należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po otrzymaniu leku Tremelimumab AstraZeneca u pacjenta mogą wystąpić pewne ciężkie działania niepożądane. Szczegółowy wykaz tych działań, **patrz punkt 2**.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, które były zgłaszane w badaniu klinicznym u pacjentów otrzymujących lek Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- zakażenia górnych dróg oddechowych
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- mała liczba czerwonych krwinek
- mała liczba białych krwinek
- mała liczba płytek krwi
- niedoczynność tarczycy, która może powodować zmęczenie lub zwiększenie masy ciała
- zmniejszone łaknienie
- kaszel
- nudności
- biegunka
- wymioty
- zaparcie
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej)
- wypadanie włosów
- wysypka skórna
- swędzenie
- ból stawów
- uczucie zmęczenia lub osłabienia
- gorączka

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- choroba grypopodobna
- zakażenie grzybicze jamy ustnej
- mała liczba białych krwinek z objawami gorączki
- mała liczba czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi (pancytopenia)
- nadczynność tarczycy, która może powodować przyspieszenie pracy serca lub utratę masy ciała
- zmniejszone stężenie hormonów wytwarzanych przez nadnercza, co może powodować zmęczenie
- niedoczynność przysadki mózgowej; zapalenie przysadki mózgowej
- zapalenie tarczycy
- zapalenie płuc (zapalenie pęcherzyków płucnych)
- chrypka (dysfonia)
- zapalenie jamy ustnej lub warg
- nieprawidłowe wyniki badań czynności trzustki
- ból brzucha
- zapalenie jelita (zapalenie jelita grubego)
- zapalenie trzustki
- zapalenie wątroby, które może powodować nudności lub zmniejszać uczucie głodu
- ból mięśni
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi)
- ból podczas oddawania moczu
- obrzęk nóg (obrzęki obwodowe)

- reakcja na wlew leku, która może powodować gorączkę lub zaczerwienienie skóry twarzy

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- zakażenia zębów i tkanek miękkich jamy ustnej
- mała liczba płytek krwi z objawami nadmiernego krwawienia i powstawania siniaków (małopłytkowość immunologiczna)
- moczówka prosta
- cukrzyca typu 1
- zapalenie mózgu
- zapalenie serca (zapalenie mięśnia sercowego)
- bliznowacenie tkanki płuc
- powstawanie pęcherzy na skórze
- nocne poty
- zapalenie skóry
- zapalenie mięśni
- zapalenie mięśni i naczyń krwionośnych
- zapalenie nerek, które może zmniejszać ilość wydalanego moczu
- zapalenie pęcherza moczowego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych należą: częste oddawanie moczu i (lub) ból podczas oddawania moczu, parcie na mocz, obecność krwi w moczu, ból lub ucisk w dolnej części brzucha.

Inne działania niepożądane, które zgłaszano z częstością nieznaną (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych)

- stan osłabienia mięśni, w którym dochodzi do szybkiego zmęczenia mięśni (miastenia)
- zapalenie nerwów (zespół Guillaina-Barrégo)
- zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg (zapalenie opon mózgowych)
- otwór w jelicie (perforacja jelita)

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z wymienionych wyżej działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tremelimumab AstraZeneca

Lek Tremelimumab AstraZeneca będzie podawany w szpitalu lub klinice, a za jego przechowywanie będzie odpowiedzialna osoba z fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie pudełka tekturowego i fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że lek jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.

Nie przechowywać wszelkich niezużytych pozostałości roztworu do infuzji do ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tremelimumab AstraZeneca

Substancją czynną leku jest tremelimumab.

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg tremelimumabu.

Każda fiolka zawiera 300 mg tremelimumabu w 15 ml koncentratu lub 25 mg tremelimumabu w 1,25 ml koncentratu.

Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, disodu edetynian dwuwodny (patrz punkt 2 „Lek Tremelimumab AstraZeneca zawiera małą ilość sodu”) polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Tremelimumab AstraZeneca i co zawiera opakowanie

Tremelimumab AstraZeneca koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) to jałowy roztwór niezawierający substancji konserwujących, przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, niezawierający widocznych cząstek.

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 szklaną fiolkę z 1,25 ml koncentratu lub 1 szklaną fiolkę z 15 ml koncentratu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podanie wlewu

- Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzyć, czy nie zawierają cząstek stałych i przebarwień. Koncentrat jest roztworem przejrzystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtego, niezawierającym widocznych cząstek. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.
- Nie wstrząsać fiolki.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu z fiolki (fiolek) i przenieść ją do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o końcowym stężeniu w zakresie od 0,1 do 10 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Zużyć produkt leczniczy bezpośrednio po rozcieńczeniu. Nie wolno zamrażać rozcieńczonego roztworu. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, całkowity czas od przekłucia fiolki do rozpoczęcia podawania produktu nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej (do 25 °C). Po wyjściu z lodówki należy odczekać, aż worki infuzyjne osiągną temperaturę pokojową przed podaniem leku. Roztwór do infuzji podawać dożylnie przez 1 godzinę przez wbudowany jałowy filtr o małym stopniu wiązania białka i średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrona.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.
- Lek Tremelimumab AstraZeneca zawiera pojedynczą dawkę. Wyrzucić wszelkie nieużyte pozostałości roztworu znajdujące się w fiolce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.