

Medicamento já não autorizado

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de tremelimumab.
Um frasco para injetáveis de 1,25 ml de concentrado contém 25 mg de tremelimumab.
Um frasco para injetáveis de 15 ml de concentrado contém 300 mg de tremelimumab.

Tremelimumab é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina G2, IgG2a, humano, que bloqueia o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) produzido em células de mieloma murino por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta ou praticamente isenta de partículas visíveis. A solução tem um pH aproximado de 5,5 e uma osmolaridade aproximada de 285 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tremelimumab AstraZeneca em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina é indicado para o tratamento em primeira linha em adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) metastático sem mutações sensibilizantes EGFR ou mutações ALK positivas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Tremelimumab AstraZeneca tem de ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de cancro.

Posologia

A dose recomendada de Tremelimumab AstraZeneca é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Dose recomendada de Tremelimumab AstraZeneca

Indicação	Dose recomendada de Tremelimumab AstraZeneca	Duração da terapêutica
CPNPC metastático	<u>Durante a quimioterapia de platina:</u> 75 mg ^a em associação com durvalumab 1 500 mg ^b e	Até um máximo de 5 doses. Os doentes podem receber menos de cinco doses de Tremelimumab AstraZeneca

	quimioterapia baseada em platina^c a cada 3 semanas (21 dias) durante 4 ciclos (12 semanas). <u>Após a quimioterapia de platina:</u> Durvalumab 1 500 mg^c a cada 4 semanas e terapêutica de manutenção com pemetrexedo baseado na histologia^{c,d} a cada 4 semanas. Deve ser administrada uma quinta dose de Tremelimumab AstraZeneca 75 mg^{e,f} na semana 16 juntamente com a dose 6 de durvalumab.	em associação com durvalumab 1 500 mg e quimioterapia baseada em platina se houver progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
--	--	--

^a Para Tremelimumab AstraZeneca, os doentes com CPNPC metastático com um peso corporal de 34 kg ou menos têm de receber uma dose baseada no peso, equivalente a 1 mg/kg de Tremelimumab AstraZeneca até o peso aumentar para valores acima de 34 kg. Para durvalumab, os doentes com um peso corporal de 30 kg ou menos têm de receber uma dosagem baseada no peso, equivalente a durvalumab 20 mg/kg até o peso aumentar para valores acima de 30 kg.

^b Quando Tremelimumab AstraZeneca é administrado em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina, consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) para durvalumab para informação sobre a dosagem.

^c Quando Tremelimumab AstraZeneca é administrado em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina, consultar o RCM para nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexedo e carboplatina ou cisplatina para informação sobre a dosagem.

^d Considerar a administração de manutenção de pemetrexedo para doentes com tumores não-escamosos que receberam tratamento com pemetrexedo e carboplatina/cisplatina durante a fase de quimioterapia baseada em platina.

^e Em caso de atraso(s) da dose, pode ser administrada uma quinta dose de Tremelimumab AstraZeneca após a Semana 16, juntamente com durvalumab.

^f Caso os doentes recebam menos de 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina, os restantes ciclos de Tremelimumab AstraZeneca (até um total de 5) devem ser administrados durante a fase após a quimioterapia de platina.

Não se recomenda aumento ou redução de dose para Tremelimumab AstraZeneca em associação com durvalumab. Pode ser necessário suspender ou descontinuar a dose com base na segurança e tolerabilidade individuais, ver Tabela 2.

As recomendações para a gestão de reações adversas imunomediadas estão descritas na Tabela 2 (ver secção 4.4). Consultar igualmente o RCM para durvalumab.

Tabela 2. Alterações de tratamento e recomendações de gestão para Tremelimumab AstraZeneca em associação com durvalumab

Reações adversas	Gravidade ^a	Alteração do tratamento	Tratamento com corticosteroides, salvo indicação em contrário ^b
Pneumonite/doença pulmonar intersticial imunomediadas	Grau 2	Suspender dose ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual

Reações adversas	Gravidade ^a	Alteração do tratamento	Tratamento com corticosteroides, salvo indicação em contrário ^b
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
Hepatite imunomediada	ALT ou AST > 3 - ≤ 5 x LSN ou bilirrubina total > 1,5 - ≤ 3 x LSN	Suspender dose ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	ALT ou AST > 5 - ≤ 10 x LSN	Suspender durvalumab e descontinuar permanentemente Tremelimumab AstraZeneca	
	ALT ou AST simultaneamente > 3 x LSN e bilirrubina total > 2 x LSN ^d	Descontinuar permanentemente	
	ALT ou AST > 10 x LSN ou bilirrubina total > 3 x LSN		
Colite ou diarreia imunomediada	Grau 2	Suspender dose ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	
Perfuração intestinal	QUALQUER grau	Descontinuar permanentemente	Consultar um cirurgião imediatamente no caso de suspeita de perfuração intestinal
Hipertiroidismo imunomediado, tiroidite	Grau 2 - 4	Suspender dose até clinicamente estável	Tratamento sintomático, ver secção 4.8
Hipotiroidismo imunomediado	Grau 2 - 4	Sem alterações	Iniciar terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica
Insuficiência suprarrenal ou hipofisite/hipopituitarismo imunomediada	Grau 2 - 4	Suspender dose até clinicamente estável	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual e terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 imunomediada	Grau 2 - 4	Sem alterações	Iniciar tratamento com insulina conforme indicação clínica

Reações adversas	Gravidade ^a	Alteração do tratamento	Tratamento com corticosteroides, salvo indicação em contrário ^b
Nefrite imunomediada	Grau 2 com creatinina sérica > 1,5 - 3 x (LSN ou valor inicial)	Suspender dose ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 3 com creatinina sérica > 3 x valor inicial ou > 3 - 6 x LSN; Grau 4 com creatinina sérica > 6 x LSN	Descontinuar permanentemente	
Erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide)	Grau 2 durante > 1 semana	Suspender dose ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 3		
	Grau 4	Descontinuar permanentemente	
Miocardite imunomediada	Grau 2 - 4	Descontinuar permanentemente	Iniciar 2 a 4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual ^e
Miosite/polimiosite imunomediada	Grau 2 ou 3	Suspender dose ^{c,f}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 4	Descontinuar permanentemente	
Reações relacionadas com a perfusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou diminuir a taxa de perfusão	Pode ser considerada terapêutica prévia para profilaxia de reações subsequentes à perfusão
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	Gerir reações graves relacionadas com a perfusão de acordo com o padrão institucional, as recomendações de prática clínica e/ou recomendações da sociedade
Infeção	Grau 3 ou 4	Suspender dose até clinicamente estável	
Miastenia grave imunomediada	Grau 2 - 4	Descontinuar permanentemente	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual

Reações adversas	Gravidade ^a	Alteração do tratamento	Tratamento com corticosteroides, salvo indicação em contrário ^b
Encefalite imunomediada	Grau 2 - 4	Descontinuar permanentemente	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
Outras reações adversas imunomediadas ^g	Grau 2 ou 3	Suspender dose ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 4	Descontinuar permanentemente	
Reações adversas não imunomediadas	Grau 2 e 3	Suspender dose até ≤ Grau 1 ou regresso ao valor inicial	
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ^h	

^a Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos, versão 4.03. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; LSN: limite superior da normalidade; BLV: valor inicial.

^b Após melhoria para ≤ Grau 1, deve ser iniciada a redução gradual de corticosteroides e continuada durante pelo menos 1 mês. Considerar o aumento da dose de corticosteroides e/ou a utilização adicional de imunossuppressores sistémicos, se houver um agravamento ou não houver melhoria.

^c Após suspensão, Tremelimumab AstraZeneca e/ou durvalumab podem ser reiniciados dentro de 12 semanas se as reações adversas melhorarem para ≤ Grau 1 e a dose de corticosteroide tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. Tremelimumab AstraZeneca e durvalumab devem ser descontinuados permanentemente para reações adversas recorrentes de Grau 3, conforme aplicável.

^d Para doentes com causa alternativa, seguir as recomendações para elevação de AST ou ALT sem elevações concomitantes de bilirrubina.

^e Se não houver melhoria dentro de 2 a 3 dias, apesar dos corticosteroides, iniciar imediatamente terapêutica imunossupressora adicional. Após resolução (< Grau 1), deve ser iniciada a redução gradual de corticosteroide e continuada durante pelo menos 1 mês.

^f Descontinuar permanentemente Tremelimumab AstraZeneca e durvalumab se a reação adversa não melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 30 dias ou se houver sinais de insuficiência respiratória.

^g Inclui trombocitopenia imune e pancreatite.

^h Com exceção de alterações laboratoriais de Grau 4, sobre as quais a decisão de descontinuar se deve basear no acompanhamento de sinais/sintomas clínicos e no julgamento clínico.

Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve ser realizada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras etiologias.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tremelimumab AstraZeneca em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 5.2). Dados de doentes com 75 anos de idade ou superior são limitados.

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste de dose de Tremelimumab AstraZeneca em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Os dados de doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para recomendações de dosagem (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Dados de doentes com compromisso hepático moderado e grave são limitados. Devido ao menor envolvimento dos processos hepáticos na depuração de tremelimumab, não é recomendado ajuste de dose de Tremelimumab AstraZeneca em doentes com compromisso hepático dado que não é esperada diferença na exposição (ver secção 5.2).

Modo de administração

Tremelimumab AstraZeneca destina-se a utilização intravenosa, é administrado como perfusão intravenosa após diluição, durante 1 hora.

Quando Tremelimumab AstraZeneca é administrado em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina, Tremelimumab AstraZeneca é administrado primeiro, seguido por durvalumab e depois pela quimioterapia baseada em platina no dia do tratamento.

Quando Tremelimumab AstraZeneca é administrado como uma quinta dose em associação com durvalumab e terapêutica de manutenção com pemetrexedo na semana 16, Tremelimumab AstraZeneca é administrado primeiro, seguido por durvalumab e depois pela terapêutica de manutenção com pemetrexedo no dia do tratamento.

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab e quimioterapia baseada em platina são administrados como perfusões intravenosas separadas. Tremelimumab AstraZeneca e durvalumab são administrados cada um durante 1 hora. Para a quimioterapia baseada em platina, consultar o RCM para informação sobre a administração. Para a terapêutica de manutenção com pemetrexedo, consultar o RCM para informação sobre a administração. Devem ser utilizados sacos de perfusão e filtros em separado para cada perfusão.

Durante o ciclo 1, Tremelimumab AstraZeneca deve ser seguido por durvalumab com um início aproximadamente de 1 hora (máximo 2 horas) após o término da perfusão de Tremelimumab AstraZeneca. A perfusão de quimioterapia baseada em platina deve ser iniciada aproximadamente 1 hora (máximo 2 horas) após o término da perfusão de durvalumab. Caso não existam preocupações clinicamente significativas durante o ciclo 1, nesse caso, a critério do médico, os ciclos subsequentes de durvalumab podem ser administrados imediatamente após Tremelimumab AstraZeneca e o período de tempo entre o final da perfusão de durvalumab e o início da quimioterapia pode ser reduzido para 30 minutos.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite ou doença pulmonar intersticial imunomediadas, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem qualquer outra etiologia evidente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deve ser

confirmada com imagiologia radiográfica e excluir outras etiologias infecciosas e relacionadas com a doença, e tratada como recomendado na secção 4.2.

Hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações das análises hepáticas no início e periodicamente durante o tratamento com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia, e conforme indicado com base na avaliação clínica. A hepatite imunomediada deve ser tratada como recomendado na secção 4.2.

Colite imunomediada

Ocorreu colite ou diarreia imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Foi notificada perfuração intestinal e perfuração do intestino grosso em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab. Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de colite/diarreia e tratados como recomendado na secção 4.2.

Endocrinopatias imunomediadas

Hipotiroidismo, hipertiroidismo e tiroidite imunomediados

Ocorreram hipotiroidismo, hipertiroidismo e tiroidite imunomediados em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia, e o hipotiroidismo pode seguir-se ao hipertiroidismo (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações das análises da função tiroideia no início e periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica. O hipotiroidismo, hipertiroidismo e tiroidite imunomediados devem ser tratados como recomendado na secção 4.2.

Insuficiência suprarrenal imunomediada

Ocorreu insuficiência suprarrenal imunomediada em doentes a receber Tremelimumab AstraZeneca em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal. Para insuficiência suprarrenal sintomática, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2.

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada

Ocorreu diabetes *mellitus* tipo 1 imunomediada, que pode inicialmente apresentar-se como cetoacidose diabética, a qual pode ser fatal se não for detetada precocemente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas clínicos de diabetes *mellitus* tipo 1. Para doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 sintomática, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2.

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediados

Ocorreu hipofisite ou hipopituitarismo imunomediados em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas clínicos de hipofisite ou hipopituitarismo. Nos casos de hipofisite ou hipopituitarismo sintomáticos, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2.

Nefrite imunomediada

Ocorreu nefrite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações das análises da função renal no início e periodicamente durante o tratamento e tratados como recomendado na secção 4.2.

Erupção cutânea imunomediada

Ocorreu erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide), definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Acontecimentos de Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica foram notificados em doentes tratados com inibidores PD-1. Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de erupção cutânea ou dermatite e tratados como recomendado na secção 4.2.

Miocardite imunomediada

Ocorreu miocardite imunomediada, que pode ser fatal, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de miocardite imunomediada e tratados como recomendado na secção 4.2.

Pancreatite imunomediada

Ocorreu pancreatite imunomediada em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de pancreatite imunomediada e tratados como recomendado na secção 4.2.

Outras reações adversas imunomediadas

Tendo em conta o mecanismo de ação de tremelimumab em associação com durvalumab, podem ocorrer outras potenciais reações adversas imunomediadas. Foram observadas as seguintes reações adversas imunológicas em doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab: miastenia grave, miosite, polimiosite, meningite, encefalite, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia imune e cistite não infecciosa. Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas e tratados como recomendado na secção 4.2.

Reações relacionadas com a perfusão

Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão. Foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Reações relacionadas com a perfusão devem ser tratadas como recomendado na secção 4.2.

CPNPC metastático

Estão disponíveis dados limitados em doentes idosos (≥ 75 anos) tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina (ver secções 4.8 e 5.1). Recomenda-se uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco deste regime numa base individual.

Doentes excluídos dos ensaios clínicos

Os doentes com as seguintes condições foram excluídos dos ensaios clínicos: doença autoimune ativa ou previamente documentada; metástases cerebrais ativas e/ou não tratadas; história de

imunodeficiência; administração de imunossupressão sistêmica nos 14 dias anteriores ao início de tremelimumab em associação com durvalumab, com exceção de doses fisiológicas de corticosteroides sistêmicos (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente); doenças intercorrentes descontroladas; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou doentes a receber uma vacina viva atenuada nos 30 dias anteriores ou posteriores ao início de tremelimumab ou durvalumab. Na ausência de dados, tremelimumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se recomenda a utilização de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores antes de iniciar tremelimumab, exceto doses fisiológicas de corticosteroides sistêmicos (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente), devido ao seu potencial para interferir com a atividade farmacodinâmica e eficácia de tremelimumab. No entanto, os corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser utilizados após o início de tremelimumab para tratar reações adversas relacionadas com a imunidade (ver secção 4.4).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa farmacocinética (PK) com tremelimumab. Dado que as principais vias de eliminação de tremelimumab são o catabolismo proteico através do sistema reticuloendotelial ou o arranjo mediado pelo alvo terapêutico, não são esperadas interações medicamentosas metabólicas. No estudo POSEIDON foram avaliadas as interações medicamentosas PK entre tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina e não demonstraram interações PK clinicamente significativas entre tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexedo, carboplatina ou cisplatina no tratamento concomitante.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento/Contraceção

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com tremelimumab e durante pelo menos 3 meses após a última dose de tremelimumab.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tremelimumab em mulheres grávidas. Com base no seu mecanismo de ação, tremelimumab tem o potencial de afetar a manutenção da gravidez e pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Em estudos de reprodução animal, a administração de tremelimumab em fêmeas grávidas de macacos cinomolgos durante o período de organogénese não foi associada a toxicidade materna ou a quaisquer efeitos na manutenção da gravidez ou no desenvolvimento embriofetal (ver secção 5.3). Sabe-se que a IgG2 humana atravessa a barreira placentária. Tremelimumab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última dose.

Amamentação

Não existe informação sobre a presença de tremelimumab no leite materno, a absorção e os efeitos no lactente, ou os efeitos na produção de leite. A IgG2 humana é excretada no leite materno. As mulheres que amamentam são aconselhadas a não amamentar durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última dose, dado o potencial para reações adversas de tremelimumab em lactentes.

Fertilidade

Não existem dados sobre os possíveis efeitos de tremelimumab na fertilidade em humanos ou animais. No entanto, foi observada infiltração de células mononucleares na próstata e no útero em estudos de toxicidade de dose repetida (ver Secção 5.3). A relevância clínica destes resultados para a fertilidade é desconhecida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tremelimumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de tremelimumab administrado em associação com durvalumab e quimioterapia baseia-se em dados de 330 doentes com CPNPC metastático. As reações adversas mais frequentes (> 20%) foram anemia (49,7%), náuseas (41,5%), neutropenia (41,2%), fadiga (36,1%), erupção cutânea (25,8%), trombocitopenia (24,5%) e diarreia (21,5%). As reações adversas mais frequentes (> 2%) de Grau ≥ 3 foram neutropenia (23,9%), anemia (20,6%), pneumonia (9,4%), trombocitopenia (8,2%), leucopenia (5,5%), fadiga (5,2%), lipase aumentada (3,9%), amilase aumentada (3,6%), neutropenia febril (2,4%), colite (2,1%) e aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (2,1%).

Tremelimumab foi descontinuado devido a reações adversas em 4,5% dos doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram a descontinuação do tratamento foram pneumonia (1,2%), e colite (0,9%).

Tremelimumab foi interrompido devido a reações adversas em 40,6% dos doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram a interrupção de dose foram neutropenia (13,6%), trombocitopenia (5,8%), leucopenia (4,5%), diarreia (3,0%), pneumonia (2,7%), aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (2,4%), fadiga (2,4%), lipase aumentada (2,4%), colite (2,1%), hepatite (2,1%) e erupção cutânea (2,1%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 3, salvo indicação em contrário, lista a incidência de reações adversas em doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina no estudo POSEIDON, no qual 330 doentes receberam tremelimumab. Os doentes foram expostos a tremelimumab durante uma mediana de 20 semanas.

As reações adversas medicamentosas são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA. Em cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas medicamentosas são apresentadas em frequência decrescente. A categoria de frequência correspondente a cada Reação Adversa Medicamentosa (RAM) é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3. Reações adversas medicamentosas em doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina

	Tremelimumab com durvalumab e quimioterapia baseada em platina	
Termo	Qualquer grau (%)	Grau 3-4 (%)
Infecções e infestações		

Termo	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Infeções das vias respiratórias superiores ^a	Muito frequentes	15,5	0,6
Pneumonia ^b	Muito frequentes	14,8	7,3
Gripe	Frequentes	3,3	0
Candidíase oral	Frequentes	2,4	0,3
Infeções dentárias e dos tecidos moles da boca ^c	Pouco frequentes	0,6	0,3
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia ^d	Muito frequentes	49,7	20,6
Neutropenia ^{d,e}	Muito frequentes	41,2	23,9
Trombocitopenia ^{d,f}	Muito frequentes	24,5	8,2
Leucopenia ^{d,g}	Muito frequentes	19,4	5,5
Neutropenia febril ^d	Frequentes	3,0	2,1
Pancitopenia ^d	Frequentes	1,8	0,6
Trombocitopenia imune	Pouco frequentes	0,3	0
Doenças endócrinas			
Hipotiroidismo ^h	Muito frequentes	13,3	0
Hipertireoidismo ⁱ	Frequentes	6,7	0
Insuficiência suprarrenal	Frequentes	2,1	0,6
Hipopituitarismo/ Hipofisite	Frequentes	1,5	0,3
Tiroidite ^j	Frequentes	1,2	0
Diabetes insípida	Pouco frequentes	0,3	0,3
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	Pouco frequentes	0,3	0,3
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Apetite diminuído ^d	Muito frequentes	28,2	1,5
Doenças do sistema nervoso			
Encefalite ^k	Pouco frequentes	0,6	0,6
Miastenia grave ^l	Desconhecido		
Síndrome de Guillain-Barré ^l	Desconhecido		
Meningite ^l	Desconhecido		
Cardiopatias			
Miocardite ^m	Pouco frequentes	0,3	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Tosse/Tosse produtiva	Muito frequentes	12,1	0
Pneumonite ⁿ	Frequentes	4,2	1,2
Disfonia	Frequentes	2,4	0
Doença pulmonar intersticial	Pouco frequentes	0,6	0
Doenças gastrointestinais			
Náuseas ^d	Muito frequentes	41,5	1,8
Diarreia	Muito frequentes	21,5	1,5
Obstipação ^d	Muito frequentes	19,1	0
Vômitos ^d	Muito frequentes	18,2	1,2
Estomatite ^{d,o}	Frequentes	9,7	0
Amilase aumentada ^l	Frequentes	8,5	3,6
Dor abdominal ^l	Frequentes	7,3	0
Lípase aumentada ^l	Frequentes	6,4	3,9
Colite ^q	Frequentes	5,5	2,1
Pancreatite ^r	Frequentes	2,1	0,3
Perfuração intestinal ^l	Desconhecido		

Termo	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Perfuração do intestino grosso ^l	Desconhecido		
Afeções hepatobiliares			
Aspartato aminotransferase aumentada/Alanina aminotransferase aumentada ^s	Muito frequentes	17,6	2,1
Hepatite ^t	Frequentes	3,9	0,9
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Alopecia ^d	Muito frequentes	10,0	0
Erupção cutânea ^u	Muito frequentes	26,1	1,5
Prurido	Muito frequentes	10,9	0
Dermatite	Pouco frequentes	0,6	0
Suores noturnos	Pouco frequentes	0,6	0
Penfigoide	Pouco frequentes	0,3	0,3
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Mialgia	Frequentes	4,2	0
Miosite	Pouco frequentes	0,3	0,3
Polimiosite	Pouco frequentes	0,3	0,3
Artralgia	Muito frequentes	12,4	0,3
Doenças renais e urinárias			
Creatininemia aumentada	Frequentes	6,4	0,3
Disúria	Frequentes	1,5	0
Nefrite	Pouco frequentes	0,6	0
Cistite não infecciosa	Pouco frequentes	0,3	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga ^d	Muito frequentes	36,1	5,2
Pirexia	Muito frequentes	16,1	0
Edema periférico ^v	Frequentes	8,5	0
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Reação associada a perfusão ^w	Frequentes	3,9	0,3

^a Inclui laringite, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsilite, traqueobronquite e infecção das vias respiratórias superiores.

^b Inclui pneumonia por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia e pneumonia bacteriana.

^c Inclui abscesso dentário e infecção dentária.

^d A reação adversa aplica-se apenas a RAMs de quimioterapia no estudo POSEIDON.

^e Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída.

^f Inclui contagem de plaquetas diminuída e trombocitopenia.

^g Inclui leucopenia e contagem de leucócitos diminuída.

^h Inclui aumento da tirotrópina no sangue e hipotireoidismo.

ⁱ Inclui diminuição da tirotrópina no sangue e hipertireoidismo.

^j Inclui tiroidite autoimune e tiroidite.

^k Inclui encefalite e encefalite autoimune.

^l A reação adversa não foi observada no estudo POSEIDON, mas foi notificada em doentes tratados com durvalumab ou tremelimumab+durvalumab em estudos clínicos fora do conjunto de dados do POSEIDON.

^m Inclui miocardite autoimune.

ⁿ Inclui pneumonite imunomediada e pneumonite.

^o Inclui inflamação da mucosa e estomatite.

^p Inclui dor abdominal, dor no abdómen inferior, dor no abdómen superior e dor no flanco.

^q Inclui colite, enterite e enterocolite.

^r Inclui pancreatite autoimune e pancreatite.

^s Inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas.

^t Inclui hepatite autoimune, hepatite, hepatite aguda, hepatotoxicidade e hepatite imunomediada.

^u Inclui eczema, eritema, erupção cutânea, erupção cutânea maculosa, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papulosa, erupção cutânea pruriginosa e erupção cutânea pustulosa.

^v Inclui edema periférico e tumefação periférica.

^w Inclui reação associada a perfusão e urticária.

Descrição de reações adversas selecionadas

O tremelimumab é associado a reações adversas imunomediadas. A maioria destas, incluindo as reações graves, resolveu-se após o início de terapêutica médica apropriada ou descontinuação de tremelimumab. Os dados relativos às seguintes reações adversas imunomediadas são baseados em 2 280 doentes que receberam tremelimumab 75 mg a cada 4 semanas ou 1 mg/kg a cada 4 semanas em associação com durvalumab 1 500 mg a cada 4 semanas, 20 mg/kg a cada 4 semanas ou 10 mg/kg a cada 2 semanas. Os detalhes sobre as reações adversas significativas de tremelimumab quando administrado em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina, são apresentados se forem observadas diferenças clinicamente relevantes em comparação com tremelimumab em associação com durvalumab. As recomendações de tratamento para estas reações adversas estão descritas na secção 4.4.

Pneumonite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, a pneumonite imunomediada ocorreu em 86 (3,8%) doentes, incluindo Grau 3 em 30 (1,3%) doentes, Grau 4 em 1 (< 0,1%) doente e Grau 5 (fatal) em 7 (0,3%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 57 dias (intervalo: 8 - 912 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 79 dos 86 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Sete doentes também receberam outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 39 doentes. A resolução ocorreu em 51 doentes.

Hepatite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, a hepatite imunomediada ocorreu em 80 (3,5%) doentes, incluindo Grau 3 em 48 (2,1%) doentes, Grau 4 em 8 (0,4%) doentes e Grau 5 (fatal) em 2 (< 0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 36 dias (intervalo: 1 - 533 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 68 dos 80 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Oito doentes também receberam outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 27 doentes. A resolução ocorreu em 47 doentes.

Colite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, a colite imunomediada ou diarreia ocorreu em 167 (7,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 76 (3,3%) doentes e Grau 4 em 3 (0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 57 dias (intervalo: 3 - 906 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 151 dos 167 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Vinte e dois doentes também receberam outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 54 doentes. A resolução ocorreu em 141 doentes.

Perfuração intestinal e perfuração do intestino grosso foram pouco frequentemente notificadas em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab.

Endocrinopatias imunomediadas

Hipotiroidismo imunomediado

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, o hipotiroidismo imunomediado ocorreu em 209 (9,2%) doentes, incluindo Grau 3 em 6 (0,3%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 85 dias (intervalo: 1 - 624 dias). Treze doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 8 dos 13 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 3 doentes. A resolução ocorreu em 52 doentes. Hipotiroidismo imunomediado foi antecedido por hipertiroidismo imunomediado em 25 doentes ou tiroidite imunomediada em 2 doentes.

Hipertiroidismo imunomediado

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, o hipertiroidismo imunomediado ocorreu em 62 (2,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 5 (0,2%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 33 dias (intervalo: 4 - 176 dias). Dezoito doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 11 dos 18 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Cinquenta e três doentes necessitaram de outra terapêutica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador dos canais de cálcio ou bloqueador beta). Um doente descontinuou o tratamento devido a hipertiroidismo. A resolução ocorreu em 47 doentes.

Tiroidite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, a tiroidite imunomediada ocorreu em 15 (0,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 57 dias (intervalo: 22 - 141 dias). Cinco doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 2 dos 5 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Treze doentes necessitaram de outra terapêutica incluindo, terapêutica de substituição hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador dos canais de cálcio ou bloqueador beta. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a tiroidite imunomediada. A resolução ocorreu em 5 doentes.

Insuficiência suprarrenal imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, a insuficiência suprarrenal imunomediada ocorreu em 33 (1,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 16 (0,7%) doentes e Grau 4 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 105 dias (intervalo: 20 - 428 dias). Trinta e dois doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 10 dos 32 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 1 doente. A resolução ocorreu em 11 doentes.

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, a diabetes mellitus tipo 1 imunomediada ocorreu em 6 (0,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente e Grau 4 em 2 (< 0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 58 dias (intervalo: 7 - 220 dias). Todos os doentes necessitaram de insulina. O tratamento foi descontinuado em 1 doente. A resolução ocorreu em 1 doente.

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediados

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, a hipofisite/hipopituitarismo imunomediados ocorreu em 16 (0,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 8 (0,4%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 123 dias (intervalo: 63 - 388 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 8 dos 16 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Quatro doentes também necessitaram de terapêutica endócrina. O tratamento foi descontinuado em 2 doentes. A resolução ocorreu em 7 doentes.

Nefrite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, a nefrite imunomediada ocorreu em 9 (0,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 79 dias (intervalo: 39 - 183 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 7 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 3 doentes. A resolução ocorreu em 5 doentes.

Erupção cutânea imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, a erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide) ocorreu em 112 (4,9%) doentes, incluindo Grau 3 em 17 (0,7%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 35 dias (intervalo: 1 - 778 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 57 dos 112 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 10 doentes. A resolução ocorreu em 65 doentes.

Reações relacionadas com a perfusão

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab, as reações relacionadas com a perfusão ocorreram em 45 (2,0%) doentes, incluindo Grau 3 em 2 (< 0,1%) doentes. Não houve acontecimentos de Grau 4 ou 5.

Alterações laboratoriais

Em doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina, a proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor laboratorial inicial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 6,2% para alanina aminotransferase aumentada; 5,2% para aspartato aminotransferase aumentada; 4,0% para creatininemia aumentada; 9,4% para amilase aumentada e 13,6% para lipase aumentada. A proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor inicial da imunoglobulina tireostimulante (TSH) desde o valor inicial $\leq$ LSN (limite superior da normalidade) para qualquer grau $>$ LSN foi de 24,8% e uma mudança da TSH do valor inicial $\geq$ LIN (limite inferior da normalidade) para qualquer grau $<$ LIN foi de 32,9%.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A imunogenicidade de tremelimumab é baseada em dados agrupados de 1337 doentes que foram tratados com tremelimumab 75 mg ou 1 mg/kg e avaliáveis para a presença de anticorpos antimedamento (ADAs). Cento e quarenta e três doentes (10,7%) apresentaram testes positivos para ADAs emergentes do tratamento. Anticorpos neutralizantes (nAbs) contra tremelimumab foram detetados em 8,9% (119/1337) dos doentes. A presença de ADAs não impactou a farmacocinética de tremelimumab e não houve efeito aparente na segurança.

No estudo POSEIDON, dos 278 doentes tratados com tremelimumab 75 mg em associação com durvalumab 1 500 mg a cada 3 semanas e quimioterapia baseada em platina e avaliáveis para a presença de ADAs, 38 (13,7%) dos doentes apresentaram testes positivos para ADAs emergentes do tratamento. Foram detetados anticorpos neutralizantes contra tremelimumab em 11,2% (31/278) dos doentes. A presença de ADAs não teve um efeito aparente na farmacocinética ou segurança.

Idosos

No estudo POSEIDON em doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina, foram notificadas algumas diferenças na segurança entre idosos (≥ 65 anos) e doentes mais jovens. Os dados de segurança de doentes com 75 anos de idade ou

superior estão limitados a um total de 74 doentes. Houve uma maior frequência de reações adversas graves e descontinuação de qualquer tratamento do estudo devido a reações adversas em 35 doentes com 75 anos de idade ou superior tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina (45,7% e 28,6%, respetivamente) em relação a 39 doentes com 75 anos de idade ou superior que receberam apenas quimioterapia baseada em platina (35,9% e 20,5%, respetivamente).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com tremelimumab. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas, e tratamento sintomático apropriado imediatamente instituído.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco. Código ATC: L01FX20

Mecanismo de ação

O antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) é expresso principalmente na superfície dos linfócitos T. A interação do CTLA-4 com os seus ligandos, CD80 e CD86, limita a ativação das células T efectoras, através de diversos mecanismos potenciais, mas principalmente limitando a sinalização coestimulatória através do CD28.

Tremelimumab é um anticorpo IgG2 seletivo, totalmente humano, que bloqueia a interação do CTLA-4 com o CD80 e o CD86, aumentando assim a ativação e proliferação das células T, resultando num aumento da diversidade de células T e aumento da atividade antitumoral.

A associação de tremelimumab, um inibidor do CTLA-4 e durvalumab, um inibidor do PD-L1 resulta em respostas antitumorais melhoradas em cancro do pulmão de não-pequenas células metastático. Em modelos tumorais de murinos singenéticos, o duplo bloqueio de PD-L1 e CTLA-4 resultou no aumento da atividade antitumoral.

Eficácia e segurança clínicas

CPNPC – estudo POSEIDON

POSEIDON foi um ensaio desenhado para avaliar a eficácia de durvalumab com ou sem Tremelimumab AstraZeneca em associação com quimioterapia baseada em platina. POSEIDON foi um estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico com 1013 doentes com CPNPC metastático sem mutação sensibilizante do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou aberrações tumorais genómicas da cinase do linfoma anaplásico (ALK). Foram elegíveis para recrutamento doentes com CPNPC metastático documentado histologicamente ou citologicamente. Os doentes não tinham sido tratados com quimioterapia prévia ou qualquer outra terapêutica sistémica para CPNPC metastático. Antes da aleatorização, os doentes tinham o estado PD-L1 do tumor confirmado utilizando o ensaio

Ventana PD-L1 (SP263). Os doentes apresentavam um estado de desempenho da Organização Mundial de Saúde (OMS)/*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1 no recrutamento.

O estudo excluiu doentes com doença autoimune ativa ou previamente documentada; metástases cerebrais ativas e/ou não tratadas; história de imunodeficiência; administração de imunossupressão sistémica nos 14 dias anteriores ao início de Tremelimumab AstraZeneca ou durvalumab, exceto dose fisiológica de corticosteroides sistémicos; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infeção por VIH; ou doentes a receber vacina viva atenuada nos 30 dias anteriores ou posteriores ao início de Tremelimumab AstraZeneca e/ou durvalumab (ver secção 4.4).

A aleatorização foi estratificada pela expressão de PD-L1 nas células tumorais (CT) ($CT \geq 50\%$ vs. $CT < 50\%$), estadio da doença (Estadio IVA vs. Estadio IVB, de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer*), e histologia (não-escamoso vs. escamoso).

Os doentes foram aleatorizados 1:1:1 para receber:

- Braço 1: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg com durvalumab 1 500 mg e quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por durvalumab 1 500 mg a cada 4 semanas como monoterapia. Foi administrada uma quinta dose de Tremelimumab AstraZeneca 75 mg na Semana 16 juntamente com a dose 6 de durvalumab.
- Braço 2: Durvalumab 1 500 mg e quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por durvalumab 1 500 mg a cada 4 semanas como monoterapia.
- Braço 3: Quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos. Os doentes podiam receber 2 ciclos adicionais (um total de 6 ciclos após a aleatorização), conforme indicado clinicamente, a critério do Investigador.

Os doentes receberam um dos seguintes regimes de quimioterapia baseada em platina:

- CPNPC não-escamoso
 - Pemetrexedo 500 mg/m² com carboplatina AUC 5-6 ou cisplatina 75 mg/m² a cada 3 semanas. Exceto se contraindicado pelo investigador, a manutenção com pemetrexedo pode ser administrada.
- CPNPC escamoso
 - Gemcitabina 1 000 ou 1 250 mg/m² nos Dias 1 e 8 com cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 5-6 no Dia 1 a cada 3 semanas.
- CPNPC não-escamoso ou escamoso
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² nos Dias 1, 8 e 15 com carboplatina AUC 5-6 no Dia 1 a cada 3 semanas.

Tremelimumab AstraZeneca foi administrado até um máximo de 5 doses, a menos que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Durvalumab e a terapêutica de manutenção com pemetrexedo baseada na histologia (quando aplicável) foi continuada até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Foram realizadas avaliações do tumor na Semana 6 e na Semana 12 a partir da data de aleatorização e depois a cada 8 semanas até progressão objetiva da doença confirmada. Foram realizadas avaliações de sobrevivência a cada 2 meses após descontinuação do tratamento.

Os dois *endpoints* primários do estudo foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) e a sobrevivência global (OS) para durvalumab + quimioterapia baseada em platina (Braço 2) vs. quimioterapia baseada em platina isolada (Braço 3). Os principais *endpoints* secundários do estudo foram a PFS e a OS para Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia baseada em platina (Braço 1) e quimioterapia baseada em platina isolada (Braço 3). Os *endpoints* secundários incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR) e a duração da resposta (DoR). A PFS, ORR e DoR foram avaliadas por um Comité Central Independente em Ocultação (CCIO) de acordo com RECIST v1.1.

As características demográficas e iniciais da doença foram bem equilibradas entre os braços do estudo. A demografia inicial da população global do estudo foi a seguinte: homens (76,0%), idade ≥ 65 anos

(47,1%), idade ≥ 75 anos (11,3%), idade mediana de 64 anos (intervalo: 27 a 87 anos), Caucasianos (55,9%), Asiáticos (34,6%), Negros ou Afro-Americanos (2,0%), outros (7,6%), não Hispânicos ou Latinos (84,2), fumador ou ex-fumador (78,0%), Estado OMS/ECOG PS 0 (33,4%), Estado OMS/ECOG PS 1 (66,5%). As características da doença foram as seguintes: Estadio IVA (50,0%), Estadio IVB (49,6%), subgrupos histológico escamoso (36,9%), não-escamoso (62,9%), metástases cerebrais (10,5%), expressão de PD-L1 CT $\geq 50\%$ (28,8%), expressão de PD-L1 CT $< 50\%$ (71,1%).

O estudo mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS com Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia baseada em platina (Braço 1) vs. quimioterapia baseada em platina isolada (Braço 3). Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia baseada em platina mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS vs. quimioterapia baseada em platina isolada. Os resultados estão resumidos na tabela seguinte.

Tabela 4. Resultados de eficácia para o estudo POSEIDON

	Braço 1: Tremelimumab AstraZeneca+durvalumab+ quimioterapia baseada em platina (n=338)	Braço 3: Quimioterapia baseada em platina (n=337)
OS^a		
Número de mortes (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediana (meses) (IC 95%)	14,0 (11,7; 16,4)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (IC 95%) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
valor- <i>p</i> ^c	0,00304	
PFS^a		
Número de acontecimentos (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediana (meses) (IC 95%)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (IC 95%) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
valor- <i>p</i> ^c	0,00031	
n ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
n Resposta Completa (%)	2 (0,6)	0
n Resposta Parcial (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR mediana (meses) (IC 95%)^{d,e}	9,5 (7,2; NA)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Análise de PFS nos dados de *cut-off* a 24 de julho de 2019 (seguimento mediano de 10,15 meses). Análise de OS nos dados de *cut-off* a 12 de março de 2021 ((seguimento mediano de 34,86 meses). Os limites para declarar eficácia (Braço 1 vs. Braço 3; PFS 0,00735; OS 0,00797; bilateral) foram determinados por uma função de gastos alfa de *Lan-DeMets* que se aproxima de uma abordagem de *O'Brien Fleming*. A PFS foi avaliada por CCIO de acordo com RECIST v1.1.

^b HR são derivados utilizando um modelo pH de Cox estratificado por PD-L1, histologia e estadio da doença.

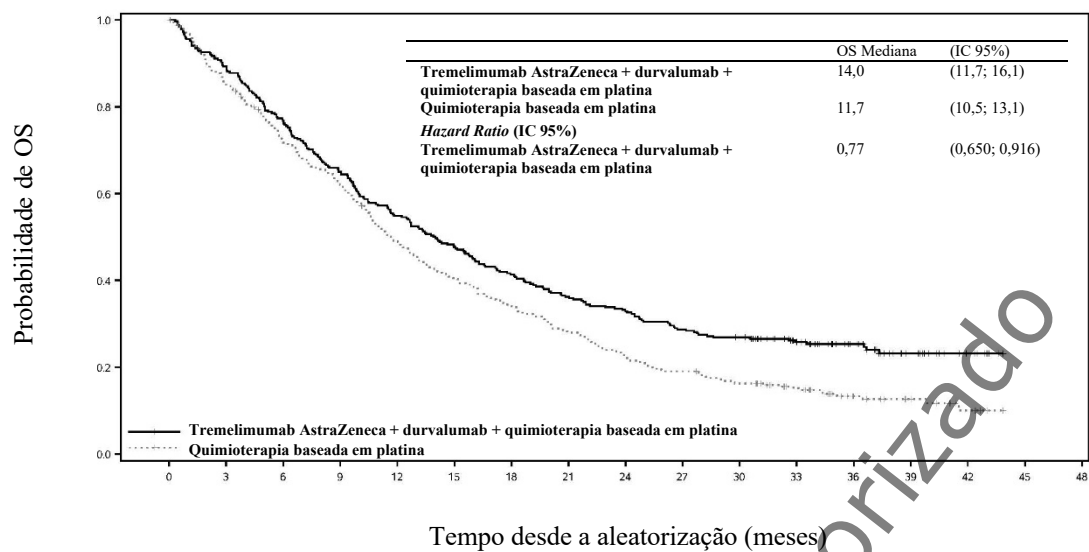
^c Valor-*p* bilateral baseado num teste *log-rank* estratificado por PD-L1, histologia e estadio da doença.

^d Resposta Objetiva Confirmada.

^e Análise *post-hoc*.

NA= Não atingida, IC= Intervalo de Confiança

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da OS

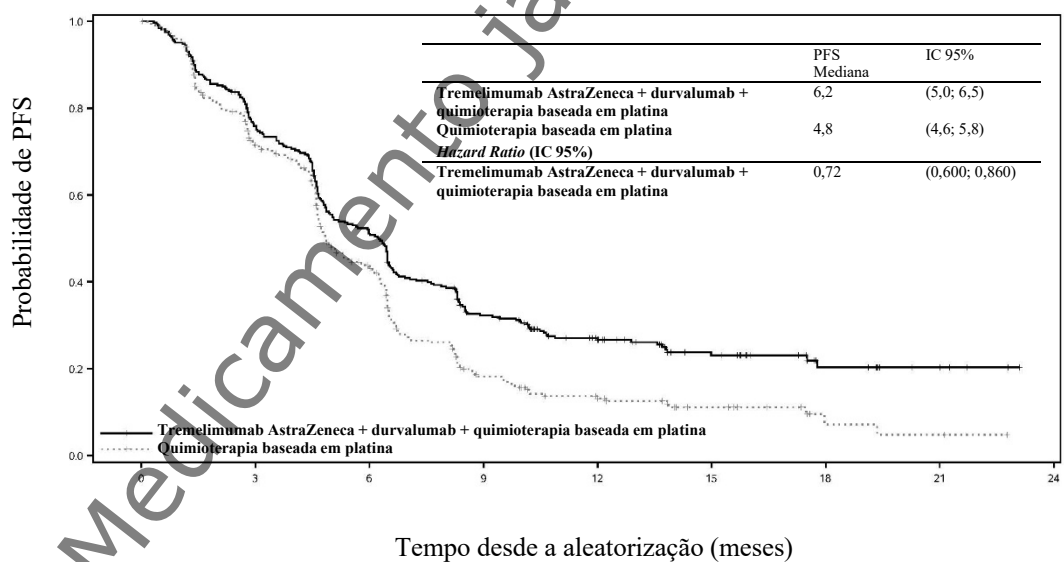


Número de doentes em risco

Mês

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

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da PFS



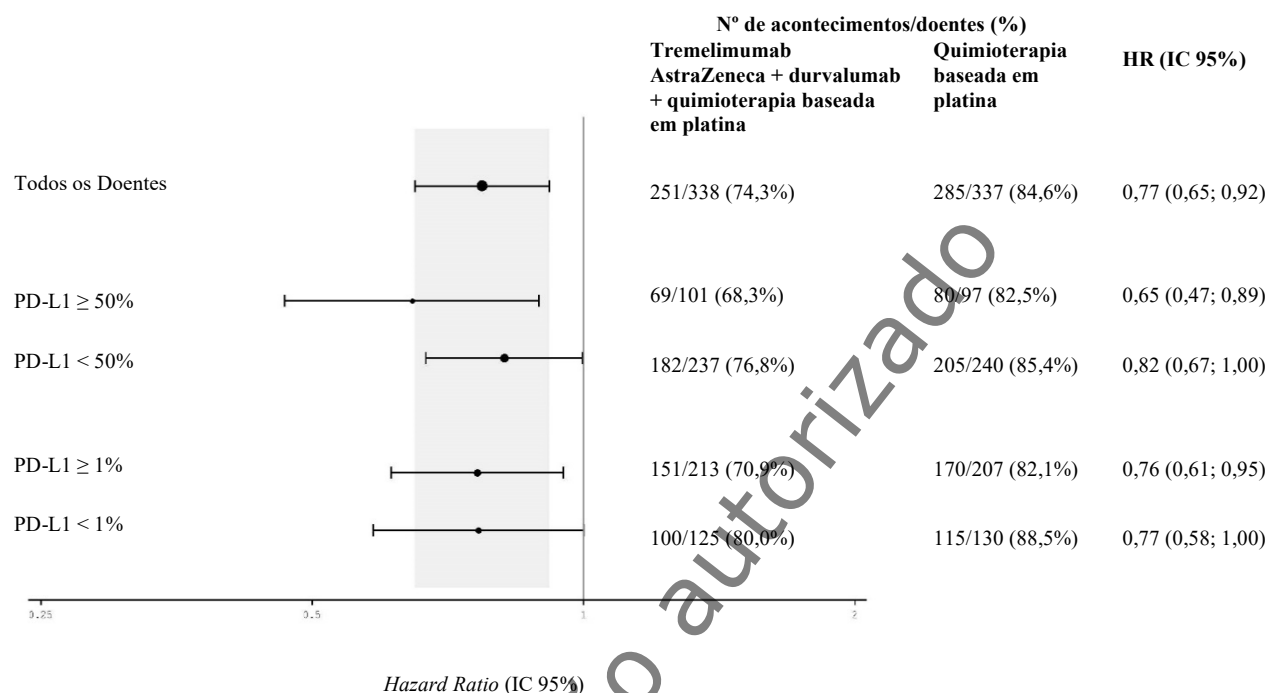
Número de doentes em risco

Mês

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

A Figura 3 resume os resultados de eficácia de OS por expressão de PD-L1 tumoral nas análises de subgrupo pré-especificadas.

Figura 3. Gráfico de floresta da OS por expressão PD-L1 para Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia baseada em platina vs. quimioterapia baseada em platina



População idosa

Um total de 75 doentes com idade ≥ 75 anos foram incluídos no estudo POSEIDON, nos braços Tremelimumab AstraZeneca em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina (n=35) e quimioterapia baseada em platina isolada (n=40). Um HR exploratório de 1,05 (IC 95%: 0,64; 1,71) para a OS foi observado para Tremelimumab AstraZeneca em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina vs. quimioterapia baseada em platina neste subgrupo de estudo. Devido à natureza exploratória desta análise de subgrupo, nenhuma conclusão definitiva pode ser retirada, mas recomenda-se precaução ao considerar este regime para doentes idosos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tremelimumab AstraZeneca em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de neoplasias malignas (exceto tumores do sistema nervoso central, neoplasias do tecido hematopoietico e linfóide). Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de tremelimumab foi avaliada como monoterapia e em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina.

A farmacocinética de tremelimumab foi estudada em doentes com doses variando entre 75 mg a 750 mg (ou 10 mg/kg) administradas por via intravenosa uma vez a cada 4 ou 12 semanas em monoterapia. A exposição PK aumentou proporcionalmente à dose (PK linear) em doses ≥ 75 mg. O estado estacionário foi alcançado em aproximadamente 12 semanas. Com base na análise PK populacional que incluiu 1605 doentes que receberam tremelimumab em monoterapia ou em associação com durvalumab com ou sem quimioterapia no intervalo posológico de ≥ 75 mg (ou 1 mg/kg) a cada 3 ou 4 semanas, o volume de distribuição médio geométrico (V_{ss}) foi de 6,33 l. A depuração de tremelimumab (CL) diminuiu com o tempo em associação com durvalumab e

quimioterapia, resultando numa média geométrica de depuração no estado estacionário (CL_{ss}) de 0,309 l/dia; a diminuição da CL_{ss} não foi considerada clinicamente relevante. A média geométrica da semivida terminal ($t_{1/2}$) foi de aproximadamente 14,2 dias. As principais vias de eliminação de tremelimumab são o catabolismo proteico através do sistema reticuloendotelial ou o arranjo mediado pelo alvo terapêutico.

Populações especiais

Idade, género, raça

Idade (22 - 97 anos), peso corporal (34 - 149 kg), género, estado positivo para anticorpos antimedicação (ADA), níveis de albumina, níveis de lactatodesidrogenase (LDH), níveis de creatinina, tipo de tumor, raça ou estado ECOG/OMS não tiveram efeito clinicamente significativo na PK de tremelimumab.

Compromisso renal

O compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina (CLCr) 60 a 89 ml/min) e moderado (depuração de creatinina (CLCr) 30 a 59 ml/min) não tiveram efeito clinicamente significativo na PK de tremelimumab. O efeito do compromisso renal grave (CLCr 15 a 29 ml/min) na PK de tremelimumab é desconhecido; não pode ser determinada a necessidade potencial de ajuste de dose. No entanto, como os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados primariamente através das vias renais, não é expectável que uma alteração na função renal influencie a exposição de tremelimumab.

Compromisso hepático

O compromisso hepático ligeiro (bilirrubina $\leq$ LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina $>$ 1,0 a 1,5 $\times$ LSN e qualquer AST) não teve efeito clinicamente significativo na PK de tremelimumab. O efeito do compromisso hepático moderado (bilirrubina $>$ 1,5 a 3 $\times$ LSN e qualquer AST) ou compromisso hepático grave (bilirrubina $>$ 3,0 $\times$ LSN e qualquer AST) na PK de tremelimumab é desconhecido; não pode ser determinada a necessidade potencial de ajuste de dose. No entanto, como os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados primariamente através das vias hepáticas, não é expectável que uma alteração na função hepática influencie a exposição de tremelimumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia animal

No estudo crónico de 6 meses em macacos cinomolgos, o tratamento com tremelimumab foi associado à incidência relacionada com a dose de diarreia persistente e erupção cutânea, crostas e feridas abertas, que foram limitantes da dose. Estes sinais clínicos também foram associados com diminuição do apetite e do peso corporal e edema dos gânglios linfáticos periféricos. Os resultados histopatológicos correlacionados com os sinais clínicos observados incluíram inflamação crónica reversível no cego e no cólon, infiltração de células mononucleares na pele e hiperplasia nos tecidos linfoides.

Um aumento dependente da dose na incidência e gravidade da infiltração de células mononucleares com ou sem inflamação de células mononucleares foi observado na glândula salivar, pâncreas (acinar), tireoide, paratireoide, suprarrenal, coração, esófago, língua, zona periportal do fígado, músculo esquelético, próstata, útero, hipófise, olho (conjuntiva, músculos extraoculares) e plexo coroide do cérebro. Nenhum *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) foi encontrado neste estudo com animais tratados com a dose mais baixa de 5 mg/kg/semana que requer cuidados de suporte. Esta dose forneceu uma margem de segurança com base na exposição de 3 para exposição clinicamente relevante (tendo em conta a diferença de potência entre as espécies).

Carcinogenicidade e mutagenicidade

O potencial carcinogénico e genotóxico de tremelimumab não foi avaliado.

Toxicologia reprodutiva

A infiltração de células mononucleares na próstata e no útero foi observada em estudos de toxicidade de dose repetida. Como não foram realizados estudos de fertilidade animal com tremelimumab, a relevância clínica destes resultados para a fertilidade é desconhecida. Em estudos de reprodução, a administração de tremelimumab a fêmeas grávidas de macaco Cinomolgo durante o período de organogênese não foi associada com toxicidade materna ou efeitos de perdas na gravidez, pesos fetais ou anormalidades externas, viscerais, esqueléticas ou pesos de órgãos fetais selecionados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Trealose di-hidratada
Edetato dissódico di-hidratado
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

4 anos

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização até 28 dias de 2 °C a 8 °C e até 48 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), desde o momento da preparação.

Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam superiores a 24 horas de 2 °C a 8 °C ou 12 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), a menos que a diluição tenha ocorrido em condições asépticas controladas e validadas.

Foi demonstrada ausência de crescimento microbiano na solução para perfusão preparada até 28 dias de 2 °C a 8 °C e até 48 horas à temperatura ambiente (até 25 °C) desde o momento da preparação.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,25 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 de 2 ml com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio violeta contendo 25 mg de tremelimumab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

15 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 de 20 ml com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio azul escuro contendo 300 mg de tremelimumab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução

Tremelimumab AstraZeneca é fornecido num frasco para injetáveis unidose e não contém conservantes, tendo de ser utilizada uma técnica asséptica.

- Inspeccionar visualmente o medicamento relativamente a partículas e descoloração. Tremelimumab AstraZeneca é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Deitar fora o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se observar partículas visíveis. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar o volume necessário do(s) frasco(s) para injetáveis de Tremelimumab AstraZeneca e transferir para um saco intravenoso contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Misturar a solução diluída por inversão suave. A concentração final da solução diluída deve estar entre 0,1 mg/ml e 10 mg/ml. Não congelar ou agitar a solução.
- Assegurar a esterilidade das soluções preparadas.
- Não voltar a introduzir a agulha no frasco para injetáveis após retirar o medicamento.
- Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis.

Administração

- Administrar a solução para perfusão por via intravenosa durante 60 minutos através de uma linha intravenosa contendo um filtro esterilizado em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros, com baixa ligação às proteínas.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-152 57 Södertälje

Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1712/001 25 mg frasco para injetáveis

EU/1/22/1712/002 300 mg frasco para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107 °-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Tremelimumab AstraZeneca em cada Estado Membro, o titular da AIM acordará o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

A medida adicional de minimização do risco visa aumentar a conscientização e disponibilizar informações sobre os sintomas de reações adversas imunomediadas.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Tremelimumab AstraZeneca é comercializado, todos os médicos que são expectáveis de utilizar Tremelimumab AstraZeneca tenham acesso/recebam o seguinte para disponibilizar aos seus doentes:

- **Cartão do doente**

As principais mensagens do Cartão do Doente incluem:

- Um aviso de que podem ocorrer reações adversas imunomediadas (em termos leigos) e que podem ser graves
- Uma descrição dos sintomas das reações adversas imunomediadas
- Um alerta para contactarem um profissional de saúde imediatamente para discutir sinais e sintomas
- Espaço para detalhes de contacto do prescriptor
- Um alerta para levar sempre o cartão.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tremelimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml de concentrado contém 20 mg de tremelimumab.
Um frasco para injetáveis de 1,25 ml de concentrado contém 25 mg de tremelimumab.
Um frasco para injetáveis de 15 ml de concentrado contém 300 mg de tremelimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, trealose di-hidratada, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

25 mg/1,25 ml

300 mg/15 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1712/001 25 mg frasco para injetáveis
EU/1/22/1712/002 300 mg frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrado estéril
tremelimumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTROS

AstraZeneca

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão tremelimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Tremelimumab AstraZeneca e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tremelimumab AstraZeneca
3. Como lhe é administrado Tremelimumab AstraZeneca
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tremelimumab AstraZeneca
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tremelimumab AstraZeneca e para que é utilizado

Tremelimumab AstraZeneca é um medicamento anticancerígeno. Contém a substância ativa tremelimumab, que é um tipo de medicamento chamado *anticorpo monoclonal*. Este medicamento foi desenhado para reconhecer uma substância alvo específica no corpo. Tremelimumab AstraZeneca atua para ajudar o seu sistema imunitário a combater o seu cancro.

Tremelimumab AstraZeneca é utilizado para tratar um tipo de cancro do pulmão (cancro do pulmão de não-pequenas células avançado) em adultos. Será utilizado em associação com outros medicamentos anticancerígenos (durvalumab e quimioterapia).

Dado que Tremelimumab AstraZeneca será administrado em associação com outros medicamentos anticancerígenos, é importante que também leia o folheto informativo destes medicamentos. Se tiver dúvidas acerca da forma como Tremelimumab AstraZeneca funciona ou porque este medicamento foi receitado para si, fale com o seu médico ou farmacêutico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tremelimumab AstraZeneca

Não lhe deve ser administrado Tremelimumab AstraZeneca

- se tem alergia ao tremelimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Fale com o seu médico se não tem a certeza.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Tremelimumab AstraZeneca se:

- tem uma doença autoimune (uma doença em que o sistema imunitário do corpo ataca as suas próprias células);
- recebeu um transplante de órgão;
- tem problemas no pulmão ou problemas respiratórios;

- tem problemas no fígado

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Tremelimumab AstraZeneca, se alguma das situações acima se aplicar a si.

Quando lhe é administrado Tremelimumab AstraZeneca, pode ter alguns **efeitos indesejáveis graves**.

O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e ajudar a reduzir os seus sintomas. O seu médico pode adiar a próxima dose de Tremelimumab AstraZeneca ou parar o seu tratamento com Tremelimumab AstraZeneca. **Fale com o seu médico imediatamente**, se tiver qualquer uma das seguintes situações:

- aparecimento ou agravamento de tosse; falta de ar; dor no peito (podem ser sinais de inflamação dos **pulmões**)
- má disposição (náuseas) ou vômitos; sentir menos fome; dor no lado direito do seu estômago; amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos; sonolência; urina escura ou hemorragias ou aparecimento de nódos negros mais facilmente do que o normal (podem ser sinais de inflamação do **fígado**)
- diarreia ou mais defecações do que o habitual; fezes negras, tipo aleatão ou pegajosas com sangue ou muco; dor de estômago grave ou sensibilidade ao toque (podem ser sinais de inflamação **intestinal**, ou perfuração do intestino)
- aumento da frequência cardíaca; cansaço extremo; aumento de peso ou perda de peso; tonturas ou desmaios; perda de cabelo; sensação de frio; prisão de ventre; dor de cabeça persistente ou dor de cabeça invulgar (podem ser sinais de inflamação das **glândulas**, especialmente a tiroide, suprarrenal, hipófise ou pâncreas)
- sentir mais apetite ou sede do que o habitual; urinar com mais frequência do que o habitual; açúcar elevado no sangue; respiração rápida e profunda; confusão; um cheiro doce no seu hálito; um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor (podem ser sinais de **diabetes**)
- diminuição da quantidade de urina (pode ser sinal de inflamação dos **rins**)
- erupção na pele; comichão; bolhas na pele ou feridas na boca ou em outras superfícies húmidas (podem ser sinais de inflamação da **pele**)
- dor no peito, falta de ar; batimentos do coração irregulares (podem ser sinais de inflamação do **músculo do coração**)
- dor muscular, fraqueza ou cansaço rápido dos músculos (podem ser sinais de inflamação ou outros problemas dos **músculos**)
- arrepios ou tremores; comichão ou erupção na pele, vermelhidão, falta de ar ou pieira, tonturas ou febre (podem ser sinais de **reações relacionadas com a perfusão**)
- convulsões; rigidez do pescoço; dor de cabeça; febre, arrepios; vômitos; sensibilidade dos olhos à luz; confusão e sonolência (podem ser sinais de inflamação do **cérebro** ou da membrana à volta do cérebro, e da **medula espinhal**)
- dor; fraqueza e paralisia nas mãos, pés ou braços (podem ser sinais de inflamação dos **nervos**, síndrome de Guillain-Barré)
- hemorragias (nasais ou gengivais) e/ou nódos negros (podem ser sinais de **baixo número de plaquetas**)

Fale com o seu médico imediatamente, se tiver algum dos sintomas listados acima.

Crianças e adolescentes

Tremelimumab AstraZeneca não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Tremelimumab AstraZeneca

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita.

Gravidez e fertilidade

Este medicamento **não é recomendado durante a gravidez**. Informe o seu médico se está grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar. Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a ser tratada com Tremelimumab AstraZeneca e durante pelo menos 3 meses após a sua última dose.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar. Desconhece-se se Tremelimumab AstraZeneca passa para o leite materno. Pode ser aconselhada a não amamentar durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a sua última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Tremelimumab AstraZeneca afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, se tiver efeitos indesejáveis que afetam a sua capacidade de concentração e reação, deve ser cuidadoso ao conduzir ou utilizar máquinas.

Tremelimumab AstraZeneca contém baixo teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como lhe é administrado Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica, sob a supervisão de um médico experiente.

É administrado em associação com durvalumab e quimioterapia.

A dose recomendada:

- Se pesa 34 kg ou mais, a dose é de 75 mg a cada 3 semanas
- Se pesa menos de 34 kg, a dose será de 1 mg por kg do seu peso corporal a cada 3 semanas

O seu médico irá administrar-lhe Tremelimumab AstraZeneca gota a gota na sua veia (uma perfusão) durante cerca de 1 hora.

Geralmente, irá receber no total 5 doses de Tremelimumab AstraZeneca. As primeiras 4 doses são administradas na semana 1, 4, 7 e 10. A quinta dose é geralmente administrada 6 semanas depois, na semana 16. O seu médico irá determinar exatamente quantos tratamentos são necessários.

Quando Tremelimumab AstraZeneca é administrado em associação com durvalumab e quimioterapia, será administrado Tremelimumab AstraZeneca em primeiro lugar, depois durvalumab e depois quimioterapia.

Se faltar a uma consulta para receber Tremelimumab AstraZeneca

É muito importante que não falhe uma dose deste medicamento. Se faltar a uma consulta, **contacte o seu médico imediatamente** para remarcar a sua consulta.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando recebe Tremelimumab AstraZeneca, pode ter alguns efeitos indesejáveis graves. **Ver secção 2** para uma lista detalhada dos mesmos.

Fale com o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis, que foram notificados em estudos clínicos com doentes a receber Tremelimumab AstraZeneca em associação com durvalumab e quimioterapia:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- infeções das vias respiratórias superiores
- infeção pulmonar (pneumonia)
- baixo número de glóbulos vermelhos
- baixo número de glóbulos brancos
- baixo número de plaquetas
- atividade reduzida da glândula tiroide que pode provocar cansaço ou aumento de peso
- diminuição do apetite
- tosse
- náuseas
- diarreia
- vômitos
- prisão de ventre
- alteração nas análises ao fígado (aspartato aminotransferase aumentada; alanina aminotransferase aumentada)
- perda de cabelo
- erupção na pele
- comichão
- dor nas articulações (artralgia)
- sentir-se cansado ou fraco
- febre

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- doença semelhante à gripe
- infeção fúngica na boca
- baixo número de glóbulos brancos com sinais de febre
- baixo número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (pancitopenia)
- atividade excessiva da glândula tiroide que pode causar batimentos cardíacos acelerados ou perda de peso
- níveis reduzidos das hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais que podem causar cansaço
- atividade reduzida da glândula hipófise; inflamação da glândula hipófise
- inflamação da glândula tiroide (tiroidite)
- inflamação dos pulmões (pneumonite)
- voz rouca (disfonia)
- inflamação da boca ou lábios
- alterações nas análises ao pâncreas
- dor de estômago
- inflamação da mucosa ou intestino (colite)
- inflamação do pâncreas (pancreatite)
- inflamação do fígado que pode causar náuseas ou sentir menos fome (hepatite)
- dor muscular (mialgia)
- alterações nas análises da função renal (creatinina no sangue aumentada)
- dor ao urinar (disúria)
- inchaço das pernas (edema periférico)
- reação à perfusão do medicamento que pode causar febre ou afrontamentos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- infeções dos tecidos moles dos dentes e da boca

- baixo número de plaquetas com sinais de hemorragia excessiva e nódulos negros (trombocitopenia imune)
- diabetes insípida
- diabetes *mellitus* tipo 1
- inflamação do cérebro (encefalite)
- inflamação do coração (miocardite)
- cicatrização do tecido pulmonar
- bolhas na pele
- suores noturnos
- inflamação da pele
- inflamação do músculo (miosite)
- inflamação dos músculos e vasos
- inflamação dos rins (nefrite) que pode diminuir a quantidade da sua urina
- inflamação da bexiga (cistite). Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen.

Outros efeitos indesejáveis que foram notificados com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- uma condição em que os músculos se tornam frágeis e há uma fadiga rápida dos músculos (miastenia gravis)
- inflamação dos nervos (Síndrome de Guillain Barré)
- inflamação da membrana à volta da medula espinhal e cérebro (meningite)
- buraco no intestino (perfuração intestinal)

Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum dos efeitos indesejáveis listados acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica e o profissional de saúde será responsável pela sua conservação.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se estiver turvo, descolorado ou conter partículas visíveis.

Não guarde qualquer porção não utilizada da solução de perfusão para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tremelimumab AstraZeneca

A substância ativa é tremelimumab.

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de tremelimumab.

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de tremelimumab em 15 ml de concentrado ou 25 mg de tremelimumab em 1,25 ml de concentrado.

Os outros componentes são: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, trealose di-hidratada, edetato dissódico di-hidratado (ver secção 2 “Tremelimumab AstraZeneca contém baixo teor de sódio”), polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Tremelimumab AstraZeneca e conteúdo da embalagem

Tremelimumab AstraZeneca concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é uma solução estéril, sem conservantes, límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis.

Está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de vidro de 1,25 ml de concentrado ou 1 frasco para injetáveis de vidro de 15 ml de concentrado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração da perfusão

- Os medicamentos de utilização parentérica devem ser inspecionados para detecção visual de partículas e descoloração antes da administração. O concentrado é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis. Rejeitar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se forem observadas partículas visíveis.
- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar do(s) frasco(s) para injetáveis o volume de concentrado necessário e transferir para um saco intravenoso contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%), para preparar uma solução diluída com uma concentração final a variar entre 0,1 e 10 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- Utilize o medicamento imediatamente após a diluição. A solução diluída não pode ser congelada. Se não for utilizada imediatamente, o tempo total desde a punção do frasco para injetáveis até ao início da administração não deve exceder 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 12 horas à temperatura ambiente (até 25 °C). Se refrigerados, os sacos intravenosos devem atingir a temperatura ambiente antes de serem utilizados. Administrar a solução para perfusão por via intravenosa durante 1 hora, utilizando um filtro esterilizado em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros, com baixa ligação às proteínas.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Tremelimumab AstraZeneca é de unidose. Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.