ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tremelimumab 20 mg.
Un flacon de 1,25 ml de concentrat conține tremelimumab 25 mg.
Un flacon de 15 ml de concentrat conține tremelimumab 300 mg.

Tremelimumab este un anticorp monoclonal uman anti-CTLA-4, de tip imunoglobulină G2 (IgG2a), produs în celule de mielom murin, prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben deschis, fără sau practic fără particule vizibile. Soluția are pH de aproximativ 5,5 și osmolalitate de aproximativ 285 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tremelimumab AstraZeneca în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) metastazat fără mutații de sensibilizare EGFR sau mutație ALK pozitivă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tremelimumab AstraZeneca trebuie să fie inițiat și monitorizat de un medic cu experiență în tratamentul cancerului.

<u>Doze</u>

Doza recomandată de Tremelimumab AstraZeneca este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1: Doza recomandată de Tremelimumab AstraZeneca

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Indicație	Doza recomandată de Tremelimumab AstraZeneca	Durata tratamentului
NSCLC metastazat	<u>În timpul chimioterapiei cu compuși pe bază de platină:</u> 75 mg[a] în asociere cu durvalumab 1500 mg[b] și chimioterapie cu compuși pe bază de platină[c] la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) timp de 4 cicluri (12 săptămâni). <u>După chimioterapia cu compuși pe bază de platină:</u> Durvalumab 1500 mg[c] la intervale de 4 săptămâni și tratament de menținere cu pemetrexed[c,d] în funcție de rezultatul histopatologic la intervale de 4 săptămâni. A cincea doză de Tremelimumab AstraZeneca 75 mg[e,f] trebuie administrată în săptămâna 16 împreună cu doza 6 de durvalumab.	Până la maxim 5 doze. Pacienților li se pot administra mai puțin de cinci doze de Tremelimumab AstraZeneca în asociere cu durvalumab 1500 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în cazul progresiei bolii sau al toxicității inacceptabile.

[a] Pentru Tremelimumab AstraZeneca, pacienților cu NSCLC metastazat cu o greutate corporală de 34 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutate, echivalentă cu 1 mg/kg de Tremelimumab AstraZeneca, până când greutatea se îmbunătățește la mai mult de 34 kg. Pentru durvalumab, pacienților cu greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze doze stabilite în funcție de greutate, echivalente cu durvalumab 20 mg/kg, până când greutatea crește mai mult de 30 kg.

[b] Când Tremelimumab AstraZeneca este administrat în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru durvalumab pentru informații privind administrarea.

[c] Când Tremelimumab AstraZeneca este administrat în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru nab-paclitaxel, gemcitabină, pemetrexed și carboplatină sau cisplatină pentru informații privind administrarea.

[d] Luați în considerare tratamentul de menținere cu pemetrexed la pacienții cu tumori non-scuamoase care au urmat tratament cu pemetrexed și carboplatină/cisplatină în etapa de chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

[e] În cazul întârzierii/întârzierilor în administrarea dozei, a cincea doză de Tremelimumab AstraZeneca poate fi administrată după săptămâna 16, împreună cu durvalumab.

[f] Dacă se administrează mai puțin de 4 cicluri de chimioterapie cu compuși pe bază de platină, ciclurile rămase de Tremelimumab AstraZeneca (până la 5 în total) trebuie administrate după faza de chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei de Tremelimumab AstraZeneca în asociere cu durvalumab. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate, vezi Tabelul 2.

Recomandările pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun sunt descrise în Tabelul 2 (vezi pct. 4.4). Se recomandă, de asemenea, consultarea Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru durvalumab.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Tabelul 2. Modificările terapeutice recomandate pentru Tremelimumab AstraZeneca în asociere cu durvalumab și recomandări de tratament

Reacții adverse	**Severitate**[a]	**Modificarea tratamentului**	**Tratament cu corticosteroid, cu excepția cazului în care se specifică altfel**[b]
Pneumonită/boală pulmonară interstițială mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea[c]	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea	
Hepatită mediată imun	ALT sau AST > 3 - ≤ 5 x LSN sau bilirubină totală > 1,5 - ≤ 3 x LSN	Se amână administrarea[g]	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	ALT sau AST > 5 - ≤ 10 x LSN	Se amână administrarea durvaluamb și se oprește definitiv administrarea Tremelimumab AstraZeneca	
	ALT sau AST > 3 x LSN și concomitent bilirubină totală > 2 x LSN[d]	Se oprește definitiv administrarea	
	ALT sau AST > 10 x LSN sau bilirubină totală > 3 x LSN		
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea[c]	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea	
Perforație intestinală	ORICE grad	Se oprește definitiv administrarea	Se consultă imediat un medic chirurg dacă există suspiciune de perforație intestinală
Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stării clinice stabile	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Se inițiază terapia de substituție hormonală tiroidiană conform indicațiilor clinice

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Reacții adverse	**Severitate**[a]	**Modificarea tratamentului**	**Tratament cu corticosteroid, cu excepția cazului în care se specifică altfel**[b]
Insuficiență corticosuprarenală sau hipofizită/hipopituitarism mediate imun	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stării clinice stabile	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei și terapie de substituție hormonală conform indicațiilor clinice
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Se inițiază tratament cu insulină conform indicațiilor clinice
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică > 1,5-3 x (LSN sau valoare inițială)	Se amână administrarea[c]	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică > 3 x valoarea inițială sau > 3-6 x LSN; Grad 4 cu creatinină serică > 6 x LSN	Se oprește definitiv administrarea	
Erupție cutanată sau dermatită mediată imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2 > 1 săptămână	Se amână administrarea[c,f]	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 3		
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea	
Miocardită mediată imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 2-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei[e]
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea[c,g]	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea	
Reacții asociate administrării perfuziei	Grad 1 sau 2	Se întrerupe sau se reduce viteza de perfuzare	Se poate lua în considerare pre-medicație ca profilaxie a reacțiilor subsecvente asociate administrării perfuziei

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Reacții adverse	Severitate[a]	Modificarea tratamentului	Tratament cu corticosteroid, cu excepția cazului în care se specifică altfel[b]
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea	Se tratează reacțiile severe asociate administrării perfuziei conform protocolului instituției, ghidurilor de practică clinică adecvate și/sau ghidurilor societății profesionale
Infecție	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la obținerea stării clinice stabile	
Miastenia gravis mediată imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
Encefalită mediată imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
Alte reacții adverse mediate imun[g]	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea[c]	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea	
Reacții adverse care nu sunt mediate imun	Grad 2 și 3	Se amână administrarea până ≤ Grad 1 sau revenirea la statusul inițial	
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea[h]	

[a] Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferază; AST: aspartat aminotransferază; LSN: limita superioară a valorilor normale.

[b] La ameliorarea până la ≤ Grad 1, trebuie inițiată reducerea dozei de corticosteroid și continuată cel puțin 1 lună. Trebuie luată în considerare creșterea dozei de corticosteroizi și/sau utilizarea de imunosupresoare sistemice suplimentare dacă se agravează sau dacă nu există nicio ameliorare.

[c] După întrerupere, tratamentul cu Tremelimumab AstraZeneca și/sau durvalumab poate fi reluat în decurs de 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat la ≤ Grad 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent/zi. Tratamentul cu Tremelimumab AstraZeneca și durvalumab trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse recurente de Gradul 3, după caz.

[d] Pentru pacienții cu etiologie alternativă, se urmează recomandările pentru creșterile AST sau ALT fără creșteri concomitente ale bilirubinei.

[e] Dacă nu există nicio ameliorare în decurs de 2 până la 3 zile deși a fost inițiat tratamentul cu corticosteroizi, se inițiază imediat tratamentul cu un agent imunosupresor suplimentar. După rezoluție (< Grad 1), trebuie inițiată reducerea treptată a corticosteroizilor și continuată timp de cel puțin 1 lună.

[f] Se oprește definitiv tratamentul cu Tremelimumab AstraZeneca și durvalumab dacă reacția adversă nu se

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ameliorează ≤ Grad 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.
[g] Include trombocitopenie și pancreatită mediată imun.
[h] Cu excepția modificărilor de laborator de Gradul 4, când decizia de întrerupere a tratamentului trebuie să se bazeze pe semnele/simptomele clinice asociate și pe evaluarea clinică.

Dacă există suspiciunea de reacții adverse mediate imun, trebuie efectuată o evaluare adecvată pentru a confirma etiologia sau pentru a exclude etiologiile alternative.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea Tremelimumab AstraZeneca la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) (vezi pct. 5.2). Datele la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste sunt limitate.

Insuficiență renală
Nu se recomandă ajustarea dozei de Tremelimumab AstraZeneca la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind administrarea (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Datele de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate. Având în vedere implicarea minoră a proceselor hepatice în clearance-ul tremelimumab, nu se recomandă ajustarea dozei de Tremelimumab AstraZeneca la pacienții cu afectare hepatică, întrucât nu este anticipată nici o diferență de expunere (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Tremelimumab AstraZeneca este pentru utilizare intravenoasă, după diluare și se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.

Atunci când Tremelimumab AstraZeneca se administrează în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, în ziua administrării Tremelimumab AstraZeneca este administrat primul, apoi durvalumab și apoi chimioterapia cu compuși pe bază de platină.

Atunci când Tremelimumab AstraZeneca este administrat ca a cincea doză în săptămâna 16, în asociere cu durvalumab și terapie de menținere cu pemetrexed, în ziua administrării Tremelimumab AstraZeneca este administrat primul, apoi durvalumab și apoi pemetrexed ca terapie de menținere.

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab și chimioterapia cu compuși pe bază de platină se administrează ca perfuzii intravenoase separate. Tremelimumab AstraZeneca și durvalumab se administrează fiecare timp de 1 oră. Pentru chimioterapia cu compuși pe bază de platina, consultați RCP pentru modul de administrare. Pentru terapia de menținere cu pemetrexed, consultați RCP pentru modul de administrare. Trebuie utilizate pungi de perfuzie și filtre separate pentru fiecare perfuzie.

În timpul ciclului 1, administrarea de Tremelimumab AstraZeneca va fi urmat de administrarea de durvalumab, care va începe la aproximativ 1 oră (maxim 2 ore) după finalizarea perfuziei cu Tremelimumab AstraZeneca. Perfuzia cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină trebuie să înceapă la aproximativ 1 oră (maxim 2 ore) după finalizarea perfuziei cu durvalumab. Dacă nu sunt probleme clinice semnificative în timpul ciclului 1, pe baza deciziei medicului, ciclurile ulterioare de durvalumab pot fi administrate imediat după Tremelimumab AstraZeneca, iar perioada de timp dintre finalizarea perfuziei cu durvalumab și începerea chimioterapiei poate fi redusă la 30 de minute.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie a apărut pneumonită sau boală pulmonară interstițială mediată imun, definită prin necesitatea utilizării de corticosteroizi sistemici și fără o etiologie alternativă clară (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de pneumonită. Suspiciunea de pneumonită trebuie confirmată prin examene imagistice și trebuie excluse alte etiologii infecțioase, precum și cele asociate cu alte boli și tratată conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Hepatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie a apărut hepatită mediată imun, definită prin necesitatea utilizării de corticosteroizi sistemici și fără o etiologie alternativă clară (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru valori hepatice modificate înainte de tratament și periodic în timpul tratamentului cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie și după cum este indicat pe baza evaluării clinice. Hepatita mediată imun trebuie tratată conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie, a apărut colită sau diaree mediată imun, definită prin necesitatea utilizării de corticosteroizi sistemici și fără o etiologie alternativă clară (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de perforație a intestinului subțire și perforație a intestinului gros la pacienții care au fost tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de colită/diaree și perforație intestinală și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Endocrinopatii mediate imun

Hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie, au apărut hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită mediată imun, iar hipotiroidismul poate urma hipertiroidismului (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru valori modificate ale funcției tiroidiene înainte de tratament și periodic în timpul tratamentului și după cum este indicat pe baza evaluării clinice. Hipotiroidismul, hipertiroidismul și tiroidita mediată imun trebuie tratate conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Insuficiență corticosuprarenală mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie, a apărut insuficiență corticosuprarenală mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați

Produsul medicinal nu mai este autorizat

pentru semne și simptome clinice de insuficiență corticosuprarenală. În cazul simptomelor de insuficiență corticosuprarenală pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Diabet zaharat de tip 1 mediat imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie, a apărut diabet zaharat de tip 1 mediat imun, care se poate prezenta mai întâi ca cetoacidoză diabetică care poate fi letală dacă nu este detectată la timp (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de diabet zaharat de tip 1. În cazul diabetului zaharat de tip 1 simptomatic, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Hipofizită/hipopituitarism mediat imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie, a apărut hipofizită sau hipopituitarism mediat imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de hipofizită sau hipopituitarism. În cazul simptomelor de hipofizită sau hipopituitarism, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Nefrită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie, a apărut nefrită mediată imun, definită prin necesitatea utilizării de corticosteroizi sistemici și fără o etiologie alternativă clară (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificarea testelor funcției renale înainte de tratament și periodic în timpul tratamentului și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Erupție cutanată mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie, au apărut erupții cutanate sau dermatită mediată imun (inclusiv pemfigoid), definite prin necesitatea utilizării de corticosteroizi sistemici și fără o etiologie alternativă clară, (vezi pct. 4.8). Au fost raportate evenimente asociate sindromului Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică la pacienții tratați cu inhibitori PD-1. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de erupție cutanată sau dermatită și trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Miocardită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie, a apărut miocardită mediată imun, care poate fi letală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de miocardită mediată imun și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Pancreatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie, a apărut pancreatită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de pancreatită mediată imun și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Alte reacții adverse mediate imun

Având în vedere mecanismul de acțiune al tremelimumab în asociere cu durvalumab, pot apărea alte reacții adverse mediate imun. La pacienții tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab au fost observate următoarele reacții adverse mediate imun: miastenia gravis, miozită, polimiozită, meningită, encefalită, sindrom Guillain-Barré, trombocitopenie imună și cistită neinfecțioasă. Pacienții trebuie

Produsul medicinal nu mai este autorizat

monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Reacții asociate administrării perfuziei

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale reacțiilor asociate administrării perfuziei. Au fost raportate reacții severe asociate perfuziei la pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie (vezi pct. 4.8). Reacțiile asociate administrării perfuziei trebuie tratate conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Precauție specifică bolii

NSCLC metastazat

Sunt disponibile date limitate la pacienții vârstnici (≥ 75 ani) tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab şi chimioterapie pe bază de platină (vezi pct. 4.8 și 5.1). Se recomandă o analiză atentă a potențialului beneficiu/risc al acestui regim la nivel individual.

Pacienţi excluşi din studiile clinice

Au fost excluși din studiile clinice pacienții cu următoarele: boală autoimună activă sau documentată anterior; metastataze cerebrale active și/sau netratate; antecedente de imunodeficiență; administrarea de imunosupresoare sistemice într-un interval de 14 zile înainte de inițierea tremelimumab sau durvalumab, cu excepția dozelor fiziologice de corticosteroizi sistemici (≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent); afecțiuni intercurente necontrolate; tuberculoză activă sau hepatită cu virusul hepatitei B sau C sau HIV sau pacienți vaccinați cu un vaccin cu virus viu atenuat într-un interval de 30 de zile înainte sau după inițierea tremelimumab sau durvalumab. În absența datelor, tremelimumab trebuie utilizat cu prudență la aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului potențial beneficiu/risc la nivel individual.

Conţinut de sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea corticosteroizilor sistemici sau a imunosupresoarelor înainte de inițierea tratamentului cu tremelimumab, cu excepția dozelor fiziologice de corticosteroizi sistemici (≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent), nu este recomandată, din cauza interferenței potențiale cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea tremelimumab. Cu toate acestea, corticosteroizii sistemici sau alte imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea tratamentului cu tremelimumab pentru a trata reacțiile adverse mediate imun (vezi pct. 4.4).

Nu au fost efectuate studii formale de farmacocinetică (FC) cu tremelimumab de evaluare a interacțiunilor medicamentoase. Deoarece căile principale de eliminare a tremelimumab sunt catabolismul proteic prin sistemul reticuloendotelial și dispoziția mediată de țintă, nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase metabolice. Interacțiunile medicamentoase de FC între tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină au fost evaluate în studiul POSEIDON și nu au fost observate interacțiuni FC relevante clinic între tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabină, pemetrexed, carboplatină sau cisplatină, administrate concomitent.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepție

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tremelimumab și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de tremelimumab.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea tremelimumab la gravide. Având în vedere mecanismul de acțiune, tremelimumab are risc de afectare a menținerii sarcinii și poate provoca leziuni fetale atunci când este administrat în timpul sarcinii. În studiile de evaluare a efectului asupra funcției de reproducere la animale, administrarea de tremelimumab în perioada de organogeneză la maimuțele cynomolgus gestante nu a fost asociată cu toxicitate maternă sau cu efecte asupra menținerii sarcinii sau asupra dezvoltării embrio-fetale (vezi pct. 5.3). Se cunoaște faptul că IgG2 umană traversează bariera placentară. Tremelimumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind prezența tremelimumab în laptele uman, absorbția și efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producerii de lapte. IgG2 umană este excretată în laptele uman. Din cauza riscului de reacții adverse la tremelimumab la sugarii alăptați, femeilor care alăptează li se recomandă să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele potențiale ale tremelimumab asupra fertilității la om sau la animale. Cu toate acestea, în studiile de toxicitate cu doze repetate s-a observat infiltrarea celulelor mononucleare la nivelul prostatei și uterului (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor observații pentru fertilitate nu este cunoscută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tremelimumab nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie se bazează pe datele de la 330 de pacienți cu NSCLC metastazat. Cele mai frecvente (> 20%) reacții adverse au fost anemie (49,7%), greață (41,5%), neutropenie (41,2%), fatigabilitate (36,1%), erupții cutanate tranzitorii (25,8%), trombocitopenie (24,5%) și diaree (21,5%). Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse de Grad ≥ 3 au fost neutropenie (23,9%), anemie (20,6%), pneumonie (9,4%), trombocitopenie (8,2%), leucopenie (5,5%), fatigabilitate (5,2%), lipazemie crescută (3,9%), amilazemie crescută (3,6%), neutropenie febrilă (2,4%), colită (2,1%) și valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/ valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (2,1%).

Administrarea de tremelimumab a fost oprită din cauza reacțiilor adverse la 4,5% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la oprirea tratamentului au fost pneumonie (1,2%) și colită (0,9%).

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Administrarea de tremelimumab a fost întreruptă din cauza reacțiilor adverse la 40,6% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost neutropenie (13,6%), trombocitopenie (5,8%), leucopenie (4,5%), diaree (3,0%), pneumonie (2,7%), valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/ valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (2,4%), fatigabilitate (2,4%), lipazemie crescută (2,4%), colită (2,1%), hepatită (2,1%) și erupție cutanată tranzitorie (2,1%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 3 prezintă, cu excepția cazului în care se specifică altfel, incidența reacțiilor adverse la pacienții tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie pe bază de platină în studiul POSEIDON, în care la 330 pacienţi s-a administrat tremelimumab. Pacienții au fost expuși la tremelimumab pe o perioadă medie de 20 de săptămâni.

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme şi organe, conform MedDRA. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme, organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă este definită ca fiind: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100); rare (≥ 1/10000 și < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Reacții adverse la pacienții tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie pe bază de platină

	Tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie pe bază de platină		
Termen	**Orice grad (%)**		**Grad 3-4 (%)**
Infecții și infestări			
Infecții de tract respirator superior[a]	Foarte frecvente	15,5	0,6
Pneumonie[b]	Foarte frecvente	14,8	7,3
Gripă	Frecvente	3,3	0
Candidoză orală	Frecvente	2,4	0,3
Infecții dentare și ale țesutului moale din cavitatea bucală[c]	Mai puțin frecvente	0,6	0,3
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie[d]	Foarte frecvente	49,7	20,6
Neutropenie[d,e]	Foarte frecvente	41,2	23,9
Trombocitopenie[d,f]	Foarte frecvente	24,5	8,2
Leucopenie[d,g]	Foarte frecvente	19,4	5,5
Neutropenie febrilă[d]	Frecvente	3,0	2,1
Pancitopenie[d]	Frecvente	1,8	0,6
Trombocitopenie imună	Mai puțin frecvente	0,3	0
Tulburări endocrine			
Hipotiroidism[h]	Foarte frecvente	13,3	0
Hipertiroidism[i]	Frecvente	6,7	0
Insuficiență corticosuprarenală	Frecvente	2,1	0,6
Hipopituitarism/ Hipofizită	Frecvente	1,5	0,3
Tiroiditiă[i]	Frecvente	1,2	0
Diabet insipid	Mai puțin frecvente	0,3	0,3

Produsul medicinal nu mai este autorizat

	Tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie pe bază de platină		
Termen	**Orice grad (%)**		**Grad 3-4 (%)**
Diabet zaharat de tip 1	Mai puțin frecvente	0,3	0,3
Tulburări metabolice și de nutriție			
Scădere a apetitului alimentar[d]	Foarte frecvente	28,2	1,5
Tulburări ale sistemului nervos			
Encefalită[k]	Mai puțin frecvente	0,6	0,6
Miastenia gravis[l]	Cu frecvență necunoscută		
Sindrom Guillain-Barre[l]	Cu frecvență necunoscută		
Meningită[l]	Cu frecvență necunoscută		
Tulburări cardiace			
Miocardită[m]	Mai puțin frecvente	0,3	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Tuse/Tuse productivă	Foarte frecvente	12,1	0
Pneumonită[n]	Frecvente	4,2	1,2
Disfonie	Frecvente	2,4	0
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	0,6	0
Tulburări gastrointestinale			
Greață[d]	Foarte frecvente	41,5	1,8
Diaree	Foarte frecvente	21,5	1,5
Constipație[d]	Foarte frecvente	19,1	0
Vărsături[d]	Foarte frecvente	18,2	1,2
Stomatită[d,o]	Frecvente	9,7	0
Amilazemie crescută[l]	Frecvente	8,5	3,6
Durere abdominală[p]	Frecvente	7,3	0
Lipazemie crescută[l]	Frecvente	6,4	3,9
Colită[q]	Frecvente	5,5	2,1
Pancreatită[r]	Frecvente	2,1	0,3
Perforație a intestinului subțire[l]	Cu frecvență necunoscută		
Perforație a intestinului gros[l]	Cu frecvență necunoscută		
Tulburări hepatobiliare			
Valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută[s]	Foarte frecvente	17,6	2,1
Hepatită[t]	Frecvente	3,9	0,9
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Alopecie[d]	Foarte frecvente	10,0	0
Erupție cutanată tranzitorie[u]	Foarte frecvente	26,1	1,5
Prurit	Foarte frecvente	10,9	0
Dermatită	Mai puțin frecvente	0,6	0
Transpirații nocturne	Mai puțin frecvente	0,6	0

Produsul medicinal nu mai este autorizat

	Tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie pe bază de platină		
Termen	**Orice grad (%)**		**Grad 3-4 (%)**
Pemfigoid	Mai puțin frecvente	0,3	0,3
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Mialgie	Frecvente	4,2	0
Miozită	Mai puțin frecvente	0,3	0,3
Polimiozită	Mai puțin frecvente	0,3	0,3
Artralgie	Foarte frecvente	12,4	0,3
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Creatinină serică crescută	Frecvente	6,4	0,3
Disurie	Frecvente	1,5	0
Nefrită	Mai puțin frecvente	0,6	0
Cistită non-infecțioasă	Mai puțin frecvente	0,3	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Fatigabilitate[d]	Foarte frecvente	36,1	5,2
Pirexie	Foarte frecvente	16,1	0
Edeme periferice[v]	Frecvente	8,5	0
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
Reacții asociate administrării perfuziei[w]	Frecvente	3,9	0,3

[a] Include laringită, rinofaringită, faringită, rinită, sinuzită, tonsilită, traheobronșită și infecție a tractului respirator superior.
[b] Include pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie și pneumonie bacteriană.
[c] Include abces dentar și infecție dentară.
[d] Reacția adversă se aplică doar pentru reacțiile adverse la chimioterapie în studiul POSEIDON.
[e] Include neutropenie și număr scăzut de neutrofile.
[f] Include număr scăzut de plachete sanguine și trombocitopenie.
[g] Include leucopenie și număr redus de celule albe în sânge.
[h] Include concentrație sanguină crescută a hormonului de stimulare tiroidiană și hipotiroidism.
[i] Include concentrație sanguină scăzută a hormonului de stimulare tiroidiană și hipertiroidism.
[j] Include tiroidită autoimună și tiroidită.
[k] Include encefalită și encefalită autoimună.
[l] Reacția adversă nu a fost observată în studiul POSEIDON, dar a fost raportată la pacienții tratați cu durvalumab sau tremelimumab+durvalumab în studiile clinice în afara setului de date din POSEIDON.
[m] Include miocardită autoimună.
[n] Include pneumonită mediată imun și pneumonită.
[o] Include inflamație a mucoaselor și stomatită.
[p] Include durere abdominală, durere abdominală inferioară, durere abdominală superioară și durere în flancuri
[q] Include colită, enterită și enterocolită.
[r] Include pancreatită autoimună și pancreatită.
[s] Include valoare serică a alanin aminotransferazei crescută, valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută, valori serice ale enzimelor hepatice crescute și valori serice ale transaminazelor crescute.
[t] Include hepatită autoimună, hepatită, hepatită acută, hepatotoxicitate și hepatită mediată imun.
[u] Include eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă și erupție cutanată cu pustule.
[v] Include edem periferic și acumulare de lichide în periferie.
[w] Include reacție asociată cu administrarea perfuziei și urticarie.

<u>Descrierea reacțiilor adverse selectate</u>

Tremelimumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacții severe, s-au remis după inițierea tratamentului corespunzător sau întreruperea administrării tremelimumab. Informațiile pentru următoarele reacții adverse mediate imun se bazează pe datele de la

Produsul medicinal nu mai este autorizat

2280 de pacienți tratați cu tremelimumab 75 mg la intervale de 4 săptămâni sau 1 mg/kg la intervale de 4 săptămâni în asociere cu durvalumab 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni sau 10 mg/kg la intervale de 2 săptămâni. Detaliile despre reacțiile adverse semnificative la tremelimumab administrat în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină sunt prezentate dacă au fost observate diferențe relevante clinic, în comparație cu tremelimumab în asociere cu durvalumab. Recomandările de tratament în cazul acestor reacții adverse sunt prezentate la pct. 4.4.

Pneumonită mediată imun

În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, pneumonita mediată imun a apărut la 86 de pacienți (3,8%), inclusiv de Grad 3 la 30 de pacienți (1,3%), Grad 4 la 1 pacient (< 0,1%) și Grad 5 (letal) la 7 pacienți (0,3%). Timpul median până la debut a fost de 57 zile (interval: 8 - 912 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și la 79 din 86 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). La șapte pacienți s-au administrat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit la 39 de pacienți. Remiterea reacției adverse s-a obținut la 51 pacienți.

Hepatită mediată imun

În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, hepatita mediată imun a apărut la 80 pacienți (3,5%), inclusiv de Grad 3 la 48 pacienți (2,1%), Grad 4 la 8 pacienți (0,4%) și Grad 5 (letal) la 2 pacienți (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 36 zile (interval: 1 - 533 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și la 68 din 80 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). La opt pacienți s-au administrat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit la 27 pacienți. Remiterea reacției adverse s-a obținut la 47 pacienți.

Colită mediată imun

În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, colita sau diareea mediată imun au apărut la 167 pacienți (7,3%), inclusiv de Grad 3 la 76 pacienți (3,3%) și Grad 4 la 3 pacienți (0,1%). Timpul median până la debut a fost de 57 de zile (interval: 3 - 906 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și la 151 din 167 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). La douăzeci și doi pacienți s-au administrat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit la 54 pacienți. Remiterea reacției adverse s-a obținut la 141 pacienți.

Perforația intestinală și perforația intestinului gros au fost raportate ca mai puțin frecvente la pacienții care au utilizat tremelimumab în asociere cu durvalumab.

Endocrinopatii mediate imun

Hipotiroidism mediat imun
În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, hipotiroidismul mediat imun a apărut la 209 pacienți (9,2%), inclusiv de Grad 3 la 6 pacienți (0,3%). Timpul median până la debut a fost de 85 zile (interval: 1 - 624 zile). Treisprezece pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și la 8 din 13 pacienți s-a adminstrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost oprit la 3 pacienți. Remiterea reacției adverse s-a obținut la 52 pacienți. Hipotiroidismul mediat imun a fost precedat de hipertiroidism mediat imun la 25 pacienți sau de tiroidită mediată imun la 2 pacienți.

Hipertiroidism mediat imun
În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, hipertiroidismul mediat imun a apărut la 62 pacienți (2,7%), inclusiv de Grad 3 la 5 pacienți (0,2%). Timpul median până la debut a fost de 33 de zile (interval: 4 - 176 zile). Optsprezece pacienți au fost

Produsul medicinal nu mai este autorizat

tratați cu corticosteroizi sistemici și la 11 din 18 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Cincizeci și trei pacienți au necesitat un alt tratament (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorat, blocant al canalelor de calciu sau beta-blocant). Un pacient a întrerupt tratamentul din cauza hipertiroidismului. Remiterea reacției adverse s-a obținut la 47 de pacienți.

Tiroidită mediată imun
În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, tiroidita mediată imun a apărut la 15 pacienți (0,7%), inclusiv de Grad 3 la 1 pacient (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 57 zile (interval: 22 - 141 zile). Cinci pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și la 2 din 5 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Treisprezece pacienți au necesitat un alt tratament, inclusiv tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorat, blocant al canalelor de calciu sau beta-blocant. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza tiroiditei mediate imun. Remiterea reacției adverse s-a obținut a apărut la 5 pacienți.

Insuficiență corticosuprarenală mediată imun
În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, insuficiența corticosuprarenală mediată imun a apărut la 33 pacienți (1,4%), inclusiv de Grad 3 la 16 pacienți (0,7%) și de Grad 4 la 1 pacient (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 105 zile (interval: 20 - 428 zile). Treizeci și doi pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și la 10 din 32 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost oprit la un pacient. Remiterea reacției adverse s-a obținut la 11 pacienți.

Diabet zaharat de tip 1 mediat imun
În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, diabetul zaharat de tip 1 mediat imun a apărut la 6 pacienți (0,3%), inclusiv de Grad 3 la 1 pacient (< 0,1%) și de Grad 4 la 2 pacienți (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 58 zile (interval: 7 - 220 zile). Toți pacienții au necesitat administrarea de insulină. Tratamentul a fost oprit la un pacient. Remiterea reacției adverse s-a obținut la 1 pacient.

Hipofizită/hipopituitarism mediat imun
În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, hipofizita/hipopituitarismul mediat imun a apărut la 16 pacienți (0,7%), inclusiv de Grad 3 la 8 pacienți (0,4%). Timpul median până la debut a fost de 123 zile (interval: 63 - 388 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și la 8 din 16 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Patru pacienți au necesitat și terapie hormonală. Tratamentul a fost oprit la 2 pacienți. Remiterea reacției adverse s-a obținut la 7 pacienți.

Nefrita mediată imun

În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, nefrita mediată imun a apărut la 9 pacienți (0,4%), inclusiv de Grad 3 la 1 pacient (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 79 de zile (interval: 39 - 183 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și la 7 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost oprit la 3 pacienți. Remiterea reacției adverse s-a obținut la 5 pacienți.

Erupție cutanată mediată imun

În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, erupția cutanată sau dermatita mediată imun (inclusiv pemfigoid) a apărut la 112 pacienți (4,9%), inclusiv de Grad 3 la 17 pacienți (0,7%). Timpul median până la debut a fost de 35 zile (interval: 1 - 778 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și la 57 pacienți din 112 s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost oprit la 10 pacienți. Remiterea reacției adverse s-a obținut la 65 pacienți.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Reacţii legate de administrarea perfuziei

În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab, reacțiile legate de administrarea perfuziei au apărut la 45 pacienți (2,0%), inclusiv de Grad 3 la 2 pacienți (< 0,1%). Nu au fost evenimente de Grad 4 sau 5.

Modificări ale (valorilor) analizelor de laborator

La pacienții tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, proporția pacienților care au prezentat o modificare de Grad 3 sau 4 față de momentul inițial a analizelor de laborator a fost astfel: 6,2% pentru valoare serică a alanin aminotransferazei crescută, 5,2% pentru valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută, 4,0% pentru creatinină sanguină crescută, 9,4% pentru amilazemie crescută și 13,6% pentru lipazemie crescută. Proporția pacienților cu modificare a TSH ≤ LSN până la > LSN față de momentul inițial a fost de 24,8% și pentru modificare a TSH ≥ LIN până la < LIN față de momentul inițial a fost de 32,9%.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor terapiilor care conțin proteine, există un potențial de imunogenitate. Imunogenitatea tremelimumab se bazează pe datele cumulate de la 1337 pacienți care au fost tratați cu tremelimumab 75 mg sau 1 mg/kg și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-medicament (AAM). O sută patruzeci și trei pacienți (10,7%) au avut titru pozitiv pentru AAM apăruți în timpul tratamentului. Anticorpii neutralizanți anti-tremelimumab au fost detectați la 8,9% (119/1337) dintre pacienți. Prezența AAM nu a avut niciun impact asupra farmacocineticii tremelimumab și nu a existat niciun efect aparent asupra eficacității și siguranței.

În studiul POSEIDON, dintre cei 278 pacienți care au fost tratați cu tremelimumab 75 mg în asociere cu durvalumab 1500 mg la interval de 3 săptămâni și chimioterapie cu compuși pe bază de platină și care au putut fi evaluați pentru prezența AAM anti-tremelimumab, 38 (13,7%) dintre pacienți au avut titru pozitiv AAM apăruți în timpul tratamentului. Anticorpii neutralizanți anti-tremelimumab au fost detectați la 11,2% (31/278) dintre pacienți. Prezența AAM nu a avut niciun efect aparent asupra farmacocineticii sau siguranței.

Vârstnici

În studiul POSEIDON la pacienți tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, au fost raportate unele diferențe în profilul de siguranță între pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) și mai tineri. Datele de siguranță de la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste sunt limitate la un total de 74 pacienți. A fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave și a întreruperii oricărui tratament din studiu din cauza reacțiilor adverse la 35 de pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (45,7% și, respectiv, 28,6%) față de 39 pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste la care s-a administrat doar chimioterapie cu compuși pe bază de platină (35,9% și, respectiv, 20,5%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date privind supradozajul cu tremelimumab. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat tratament simptomatic corespunzător.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți anticorpi monoclonali și conjugați de medicamente cu anticorpi. Cod ATC: L01FX20

Mecanism de acțiune

Antigenul asociat cu limfocitele T citotoxice (CTLA-4) este exprimat în principal pe suprafața limfocitelor T. Interacțiunea CTLA-4 cu liganzii săi, CD80 și CD86, limitează activarea celulelor T efectoare, printr-o serie de mecanisme potențiale, dar în primul rând prin limitarea semnalizării co-stimulatoare prin CD28.

Tremelimumab este un anticorp selectiv de tip IgG2, complet uman, care blochează interacțiunea CTLA-4 cu CD80 și CD86, îmbunătățind astfel activarea și proliferarea celulelor T, ceea ce duce la o diversitate crescută a celulelor T și la o activitate antitumorală sporită.

Asocierea dintre tremelimumab, un inhibitor CTLA-4 și durvalumab, un inhibitor PD-L1 determină răspunsuri anti-tumorale mai bune în cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat. Pe modelele tumorale singenice la rozătoare, blocada duală anti-PD-L1 și CTLA-4 a avut ca rezultat activitate anti-tumorală crescută.

Eficacitate și siguranță clinică

NSCLC – Studiul POSEIDON

POSEIDON a fost un studiu realizat pentru evaluarea eficacității durvalumab administrat cu sau fără Tremelimumab AstraZeneca în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină. POSEIDON a fost un studiu randomizat, cu protocol deschis, multicentric, care a inclus 1013 pacienți cu NSCLC metastazat fără mutație de sensibilitate a receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) sau modificări genetice ale kinazei limfomului anaplazic (ALK). Pentru înrolare au fost eligibili pacienții cu NSCLC confirmat histologic sau citologic, în stadiu metastazat. Pacienții nu au fost tratați anterior cu chimioterapie sau orice alt tratament sistemic pentru NSCLC în stadiu metastazat. Înainte de randomizare, statusul tumoral PD-L1 a fost confirmat cu testul Ventana PD-L1 (SP263). Pacienții au avut la înrolare status de performanță al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)/Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) 0 sau 1.

Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună documentată activă sau în istoric; metastaze cerebrale active și/sau netratate; antecedente de imunodeficiență; tratament cu imunosupresoare sistemice într-un interval de 14 zile înainte de inițierea Tremelimumab AstraZeneca sau durvalumab, cu excepția dozei fiziologice de corticosteroizi sistemici; tuberculoză activă sau hepatită cu virus B sau C sau infecție HIV; sau pacienți vaccinați cu un vaccin cu virus viu atenuat într-un interval de 30 de zile înainte sau după inițierea Tremelimumab AstraZeneca și/sau durvalumab (vezi pct. 4.4).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) (CT ≥ 50% versus CT < 50%), stadiul bolii (Stadiu IVA versus Stadiu IVB, conform American Joint Committee on Cancer ediția a 8-a) și tipul histologic (non-scuamos versus scuamos).

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1:1 la:

- Brațul 1: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg cu durvalumab 1500 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri, urmat de durvalumab 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni. A cincea doză de Tremelimumab AstraZeneca 75 mg a fost administrată în Săptămâna 16 împreună cu doza 6 de durvalumab.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

- Brațul 2: durvalumab 1500 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri, urmat de durvalumab 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni.
- Brațul 3: chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri. A fost posibilă administrarea a 2 cicluri suplimentare (în total 6 cicluri după randomizare) dacă a fost indicat clinic, la decizia Investigatorului.

Pacienților li s-a administrat unul dintre următoarele regimuri de chimioterapie cu compuși pe bază de platină:

- NSCLC non-scuamos
  - Pemetrexed 500 mg/m^2 cu carboplatină ASC 5-6 sau cisplatină 75 mg/m^2 la intervale de 3 săptămâni. Cu excepția contraindicației decisă de investigator, a putut fi administrată terapie de menținere cu pemetrexed.
- NSCLC scuamos
  - Gemcitabină 1000 sau 1250 mg/m^2 în Zilele 1 și 8 cu cisplatină 75 mg/m^2 sau carboplatină ASC 5-6 în Ziua 1, la intervale de 3 săptămâni.
- NSCLC scuamos sau non-scuamos
  - Nab-paclitaxel 100 mg/m^2 în Zilele 1, 8 și 15 cu carboplatină ASC 5-6 în Ziua 1, la intervale de 3 săptămâni.

Tremelimumab AstraZeneca a fost administrat până la maxim 5 doze, cu excepția progresiei bolii sau apariției toxicității inacceptabile. Tratamentul cu durvalumab și terapia de menținere cu pemetrexed în funcție de rezultatul histologic (dacă a fost cazul) au continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Evaluările tumorale au fost realizate în Săptămâna 6 și Săptămâna 12 de la data randomizării și ulterior la intervale de 8 săptămâni, până la confirmarea obiectivă a progresiei bolii. Evaluările privind supraviețuirea au fost realizate la intervale de 2 luni după întreruperea tratamentului.

Criteriul principal cumulat al studiului a fost constituit din supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea globală (SG) cu durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină (Brațul 2), versus chimioterapie cu compuși pe bază de platină (Brațul 3). Criteriile secundare importante ale studiului au fost SFP și SG pentru Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină (Brațul 1) și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (Brațul 3). Criteriile secundare au inclus rata răspunsului obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR). SFP, RRO și DR au fost evaluate pe baza criteriilor RECIST v1.1 de un comitet independent, care nu cunoștea alocarea tratamentului (BICR).

Caracteristicile demografice și clinice au fost bine echilibrate între grupurile de studiu la momentul inițial. Caracteristicile demografice inițiale în populația globală de studiu au fost următoarele: bărbați (76,0%), vârsta ≥65 ani (47,1%), vârsta ≥75 ani (11,3%), vârsta mediană 64 ani (interval: 27 până la 87 ani), caucazieni (55,9%), asiatici (34,6%), afro-americani (2,0%), altă rasă (7,6%), non-hispanic sau latino (84,2%), fumători actuali sau foști fumători (78,0%), status de performanță OMS/ECOG 0 (33,4%), status de performanță OMS/ECOG 1 (66,5%). Caracteristicile bolii au fost următoarele: stadiu IVA (50,0%), stadiu IVB (49,6%), subgrupuri histologice de carcinom scuamos (36,9%), non-scuamos (62,9%), metastaze cerebrale (10,5%), expresia PD-L1 CT ≥ 50% (28,8%), PD-L1 CT < 50% (71,1%).

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG în grupul de tratament cu Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină (Brațul 1) comparativ cu chimioterapia cu compuși pe bază de platină (Brațul 3). Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină a determinat îmbunătățire semnificativă a SFP comparativ cu chimioterapia cu compuși pe bază de platină. Rezultatele sunt prezentate pe scurt în continuare.

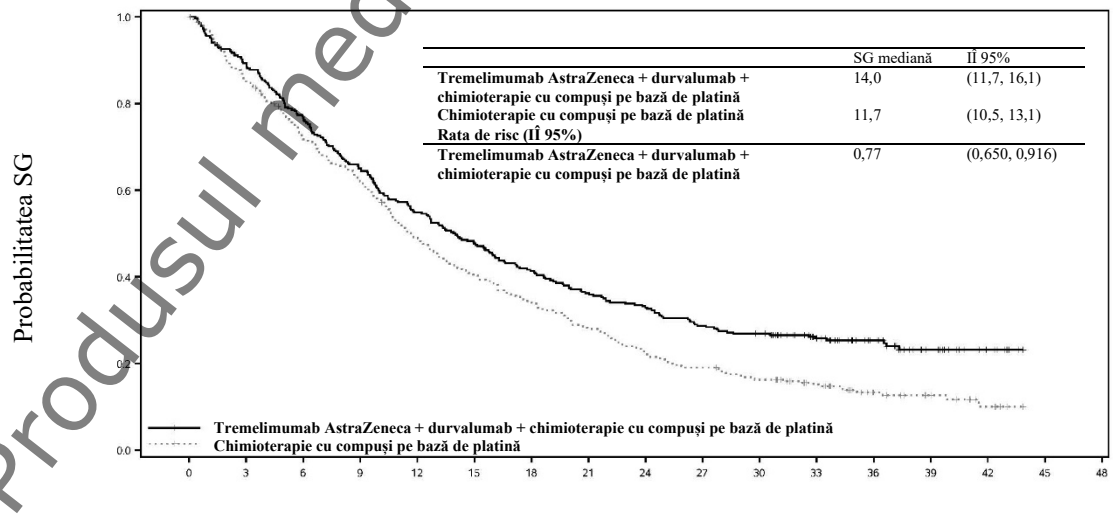
Tabelul 4. Rezultate de eficacitate din studiul POSEIDON

Produsul medicinal nu mai este autorizat

	Brațul 1: Tremelimumab AstraZeneca+durvalumab+ chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=338)	**Brațul 3: chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=337)**
SG[a]		
Numărul de decese (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
SG mediană (luni) (IÎ 95%)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
RR (IÎ 95%)[b]	0,77 (0,650, 0,916)	
Valoarea p[c]	0,00304	
SFP[a]		
Numărul de evenimente (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
SFP mediană (luni) (IÎ 95%)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
RR (IÎ 95%)[b]	0,72 (0,600, 0,860)	
Valoarea p[c]	0,00031	
RRO n (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
Răspuns complet n (%)	2 (0,6)	0
Răspuns parțial n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DR mediană (luni) (IÎ 95%)[d,e]	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

[a] Analiza SFP la data limită 24 iulie 2019 (durata medie de urmărire 10,15 luni). Analiza SG la data limită 12 martie 2021 (durata medie de urmărire 34,86 luni). Limitele pentru declararea eficacității (Brațul 1 versus Brațul 3: SFP 0,00735, SG 0,00797; bi-partit) au fost determinate cu o funcție Lan-DeMets alpha care aproximează un algoritm O'Brien Fleming. SFP a fost evaluată de BICR conform RECIST v1.1.
[b] RR sunt derivate utilizând un model Cox pH stratificat în funcție de PD-L1, rezultatul histologic și stadiul bolii.
[c] Valoarea p bi-partită pe baza unui test log-rank test stratificat în funcție de PD-L1, rezultatul histologic și stadiul bolii.
[d] Răspuns obiectiv confirmat.
[e] Analiză post-hoc.
NR=Nu a fost atinsă; IÎ=Interval de încredere

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a SG



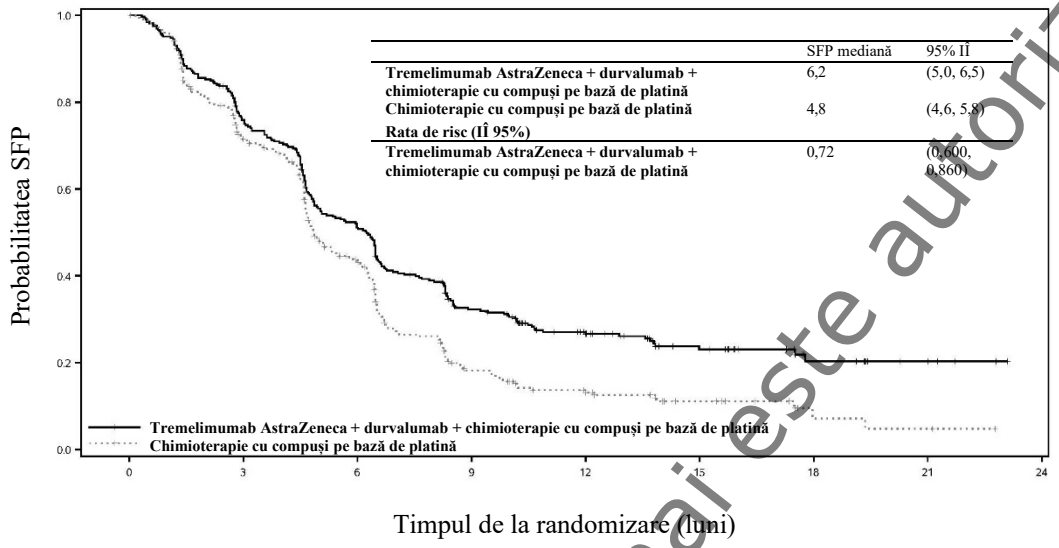
Număr de pacienți la risc

Luna	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină																

Produsul medicinal numai este autorizat

	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chimioterapie cu compuși pe bază de platină																
	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Figura 2. Curba Kaplan-Meier a SFP



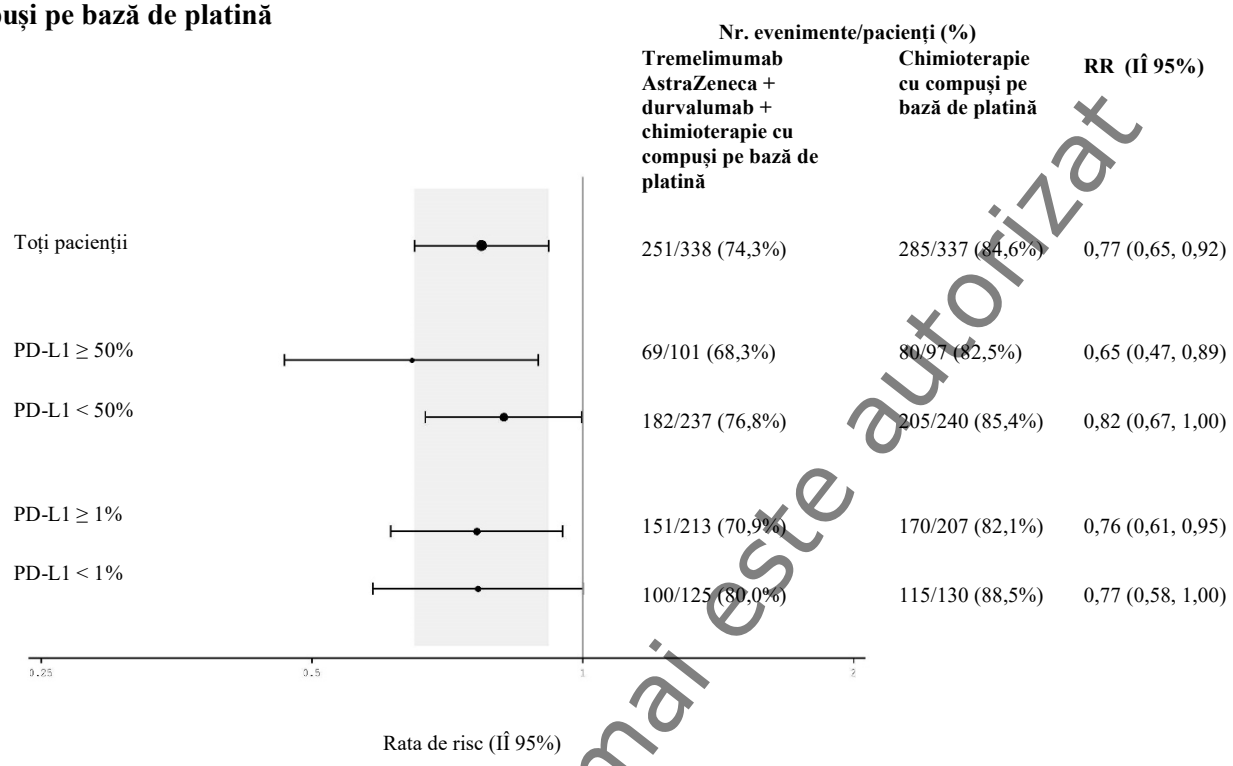
Timpul de la randomizare (luni)

Număr de pacienți la risc									
Luna									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină									
	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chimioterapie cu compuși pe bază de platină									
	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figura 3 sumarizează rezultatele de eficacitate privind SG în funcție de expresia tumorală PD-L1 în analizele de subgrup pre-specificate.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Figura 3. Grafic de tip Forest plot al SG în funcție de expresia PD-L1 pentru Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină vs. chimioterapie cu compuși pe bază de platină



<u>Populația vârstnică</u>

În total, 75 pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani au fost înrolați în studiul POSEIDON, în brațele de tratament cu Tremelimumab AstraZeneca în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=35) și doar cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=40). În acest subgrup de pacienți a fost calculată o RR exploratorie de 1,05 (IÎ 95%: 0,64, 1,71) pentru SG cu Tremelimumab AstraZeneca în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, versus chimioterapie cu compuși pe bază de platină. Din cauza caracterului exploratoriu al acestei analize de subgrup, nu poate fi stabilită o concluzie definitivă, dar se recomandă prudență atunci când se ia în considerare acest regim pentru pacienții vârstnici.

<u>Copii și adolescenți</u>

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tremelimumab AstraZeneca la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplaziilor (cu excepția tumorilor sistemului nervos central, neoplaziilor hematopoietice și ale țesutului limfoid). Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) tremelimumab a fost evaluată în cazul utilizării în monoterapie și în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

Farmacocinetica tremelimumab a fost studiată la doze cuprinse între 75 mg și 750 mg (sau 10 mg/kg) administrate intravenos o dată la intervale de 4 sau 12 săptămâni, în monoterapie. Expunerea FC a crescut proporțional cu doza (FC liniară) la doze ≥ 75 mg. Starea de echilibru a fost atinsă la aproximativ 12 săptămâni. Pe baza analizei de FC populațională, care a inclus 1605 pacienți cărora li s-a administrat tremelimumab în monoterapie sau în asociere cu durvalumab cu sau fără chimioterapie, în intervalul de doze ≥ 75 mg (sau 1 mg/kg) la intervale de 3 sau 4 săptămâni, media geometrică a volumului de distribuție (Vse) la starea de echilibru a fost de 6,33 l. Clearance-ul (Cl) tremelimumab a

Produsul medicinal nu mai este autorizat

scăzut în timp, în cazul administrării în asociere cu durvalumab și chimioterapie, rezultând o medie geometrică a clearance-ului la starea de echilibru (Cl_{se}) de 0,309 l/zi; scăderea Cl_{se} nu a fost considerată relevantă clinic. Media geometrică a timpului de înjumătățire terminal a fost de aproximativ 14,2 zile. Căile principale de eliminare a tremelimumab sunt catabolism proteic prin intermediul sistemului reticuloendotelial și dispoziția mediată de țintă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex, rasă

Vârsta (22-97 de ani), greutatea corporală (34-149 kg), sexul, titrul pozitiv de anticorpi anti-medicament (AAM), concentrațiile sanguine de albumină, LDH, creatinină, tipul tumorii, rasa sau statusul ECOG/OMS nu au avut niciun efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale tremelimumab.

Insuficiență renală

Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) între 60 și 89 ml/min) și moderată (clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) între 30 și 59 ml/min) nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra FC tremelimumab. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (Cl_{Cr} 15 până la 29 ml/min) asupra FC tremelimumab; potențialul de ajustare a dozei nu poate fi determinat. Cu toate acestea, deoarece anticorpii monoclonali de tip IgG nu sunt eliminați în principal pe cale renală, nu se anticipează ca modificarea funcției renale să influențeze expunerea la tremelimumab.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară (bilirubină ≤ LSN și AST > LSN sau bilirubină > 1,0 până la 1,5 × LSN și orice valoare AST) nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra FC tremelimumab. Nu se cunoaște efectul insuficienței hepatice moderate (bilirubină > 1,5 până la 3 x LSN și orice valoare AST) sau al insuficienței hepatice severe (bilirubină > 3,0 x LSN și orice valoare AST) asupra FC tremelimumab; potențialul de ajustare a dozei nu poate fi determinat. Cu toate acestea, deoarece anticorpii monoclonali IgG nu sunt eliminați în principal pe cale hepatică, nu se anticipează ca modificarea funcției hepatice să influențeze expunerea la tremelimumab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate observată la animale

În studiul cu durata de 6 luni și administrare cronică la maimuțele cynomolgus, tratamentul cu tremelimumab a fost asociat cu diaree persistentă și erupție cutanată, cruste și leziuni deschise cu o incidență proporțională cu doza, care au limitat creșterea dozei. Aceste semne au fost asociate, de asemenea, cu scăderea apetitului și a greutății corporale și cu adenopatii periferice. Rezultatele histopatologice care se corelează cu semnele clinice observate au inclus inflamația cronică reversibilă în cec și colon, infiltrat cutanat cu celulele mononucleare și hiperplazia țesuturilor limfoide.

Creșterea dependentă de doză a incidenței și severității infiltratului cu celulele mononucleare cu sau fără inflamație cu celulele mononucleare a fost observată în glandele salivare, pancreas (structura acinară), tiroidă, paratiroide, suprarenale, inimă, esofag, limbă, regiunea hepatică periportală, mușchi scheletici, prostată, uter, hipofiză, ochi (conjunctivă, mușchi extraoculari) și plexul cerebral coroidian. În acest studiu nu a fost raportat niciun NOAEL care să necesite îngrijire de susținere la animalele tratate cu cea mai mică doză de 5 mg/kg/săptămână. Această doză a oferit o margine de siguranță în

Produsul medicinal nu mai este autorizat

funcție de expunere de 3, la o expunere relevantă clinic (luând în considerare diferența dintre specii în evaluarea potenței).

Carcinogenitate și mutagenitate

Potențialul carcinogen și genotoxic al tremelimumab nu a fost evaluat.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile de toxicitate cu doze repetate s-a observat infiltrarea celulelor mononucleare la nivelul prostatei și uterului. Deoarece nu au fost efectuate studii cu tremelimumab la animale pentru evaluarea fertilității, nu se cunoaște relevanța clinică a acestor rezultate pentru fertilitate. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, administrarea de tremelimumab în timpul perioadei de organogeneză la maimuțele cynomolgus gestante nu a fost asociată cu toxicitate maternă sau efecte asociate cu pierderea sarcinii, modificări ale greutății fetale sau anomalii externe, viscerale, scheletice sau modificarea greutății anumitor organe fetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Trehaloză dihidrat
Edetat disodic dihidrat
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani.

Soluție diluată

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării până la 28 de zile la 2 °C - 8 °C și până la 48 de ore la temperatura camerei (până la 25 °C) din momentul preparării.

Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată pentru perfuzie trebuie utilizată imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C sau 12 ore la temperatura camerei (până la 25 °C), cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

S-a demonstrat absența dezvoltării microbiene în soluția preparată pentru perfuzie până la 28 de zile la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C și până la 48 de ore la temperatura camerei (până la 25 °C) din momentul preparării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1,25 ml de concentrat într-un flacon de 2 ml de sticlă de tip I cu dop elastomeric și capsă detașabilă din aluminiu, de culoare violet, conținând tremelimumab 25 mg. Mărimea ambalajului este 1 flacon.

15 ml de concentrat într-un flacon de 20 ml din sticlă de tip I cu un dop elastomeric și capsă detașabilă din aluminiu, de culoare albastru închis, conținând tremelimumab 300 mg. Mărimea ambalajului este 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea soluției

Tremelimumab AstraZeneca este furnizat în flacon cu doză unică și nu conține conservanți, pentru pregătire trebuie respectată tehnica aseptică.

- Inspectați vizual medicamentul pentru observarea de particule și a modificărilor de culoare. Tremelimumab AstraZeneca este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben deschis. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, cu modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile. Nu agitați flaconul.

- Extrageți volumul necesar din flaconul(ele) de Tremelimumab AstraZeneca și transferați-l într-o pungă de perfuzie intravenoasă care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă. Amestecați soluția diluată, răsturnând cu grijă flaconul. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 0,1 mg/ml și 10 mg/ml. Nu congelați și nu agitați soluția.

- Trebuie luate măsuri de precauție să se asigure sterilitatea soluției preparate.

- Nu reutilizați flaconul după extragerea medicamentului.

- Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

Administrare

- Administrați soluția în perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute, pe o linie intravenoasă care conține un filtru liniar steril, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiunea de 0,2 sau 0,22 microni.

- Nu se administrează concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Produsul medicinal numai este autorizat

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1712/001 flacon cu 25 mg
EU/1/22/1712/002 300 flacon cu 300 mg

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologic active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Produsul medicinal nu mai este autorizat

- **Alte reacții de minimizare a riscului**

Înainte de lansarea Tremelimumab AstraZeneca în fiecare stat membru, DAPP trebuie să agreeze cu Autoritatea Națională Competentă conținutul și formatul programului educațional, inclusiv comunicările în media, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului. Măsurile suplimentare de minimizare a riscului au scopul de creștere a conștientizării și de a oferi informațiile referitoare la simptomele reacțiilor adverse mediate imun.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru unde Tremelimumab AstraZeneca este comercializat, toți medicii care se anticipează că vor utiliza Tremelimumab AstraZeneca să aibă acces/să li se furnizeze următoarele pentru a le pune la dispoziția pacienților:

- Cardul pentru pacient

Principalele mesaje incluse în Cardul pentru pacient sunt:

- Atenționare că pot să apară reacții adverse mediate imun (în limbaj pentru pacienți) și că acestea pot fi grave
- Descrierea simptomelor reacțiilor adverse mediate imun
- Notă prin care să li se reamintească necesitatea de a contacta imediat profesionistul în domeniul sănătății pentru a discuta despre semne și simptome
- Spațiu pentru detaliile de contact ale medicului care prescrie medicamentul
- Notă prin care să li se reamintească faptul că trebuie să aibă tot timpul cardul la ei.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tremelimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține tremelimumab 20 mg.
Un flacon de 1,25 ml de concentrat conține tremelimumab 25 mg.
Un flacon de 15 ml de concentrat conține tremelimumab 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat, edetat disodic dihidrat, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Produsul medicinal nu mai este autorizat

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1712/001 flacon cu 25 mg
EU/1/22/1712/002 300 flacon cu 300 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrat steril
tremelimumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tremelimumab

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tremelimumab AstraZeneca și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tremelimumab AstraZeneca
3. Cum vi se administrează Tremelimumab AstraZeneca
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tremelimumab AstraZeneca
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tremelimumab AstraZeneca și pentru ce se utilizează

Tremelimumab AstraZeneca este un medicament împotriva cancerului. Conține substanța activă tremelimumab, care este un tip de medicament numit *anticorp monoclonal*. Acest medicament este dezvoltat pentru a recunoaște o substanță țintă specifică din organism. Tremelimumab AstraZeneca acționează ajutând sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului.

Tremelimumab AstraZeneca este utilizat pentru tratamentul unui tip de cancer pulmonar (cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, în stadiu avansat) la adulți. Va fi utilizat în asociere cu alte medicamente indicate în tratamentul cancerului (durvalumab și chimioterapie).

Deoarece Tremelimumab AstraZeneca va fi administrat în asociere cu alte medicamente utilizate împotriva cancerului, este important să citiți și prospectul acestor alte medicamente. Dacă aveți întrebări despre modul în care acționează Tremelimumab AstraZeneca sau de ce au fost prescrise aceste medicamente pentru dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tremelimumab AstraZeneca

Nu trebuie să vi se administreze Tremelimumab AstraZeneca
- dacă sunteți alergic la tremelimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții
Înainte să vi se administreze Tremelimumab AstraZeneca, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o boală autoimună (o boală în care sistemul imunitar al organismului atacă propriile celule);
- ați avut un transplant de organ;
- aveți probleme pulmonare sau respiratorii;

Produsul medicinal nu mai este autorizat

- aveți probleme cu ficatul.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Tremelimumab AstraZeneca dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră.

Atunci când vi se administrează Tremelimumab AstraZeneca, puteți avea unele **reacții adverse grave**.

Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente care previn complicații mai grave și ajută la reducerea simptomelor dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate amâna următoarea doză de Tremelimumab AstraZeneca sau poate întrerupe tratamentul cu Tremelimumab AstraZeneca.
Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

- tuse nou apărută sau agravată; dificultăți la respirație; dureri în piept (pot fi semne de inflamație **pulmonară**)
- greață (senzație de rău) sau vărsături; poftă de mâncare redusă; durere în partea dreaptă a stomacului; îngălbenire a pielii sau a zonei albe a ochilor; somnolență; urină închisă la culoare sau sângerare sau apariția de vânătăi mai ușor decât în mod normal (pot fi semne de inflamație a **ficatului**)
- diaree sau mai multe scaune decât de obicei; scaune de culoare neagră, cu aspect de gudron sau lipicioase, cu sânge sau mucus; durere severă sau sensibilitate severă la nivelul stomacului (pot fi semne de inflamație **intestinală** sau de perforație intestinală)
- bătăi rapide ale inimii; oboseală extremă; creștere în greutate sau scădere în greutate; amețeli sau leșin; cădere a părului; senzație de frig; constipație; dureri de cap care nu dispar sau dureri de cap neobișnuite (pot fi semne de inflamare a **glandelor**, în special a tiroidei, suprarenalei, hipofizei sau pancreasului)
- senzație de foame sau sete mai intensă decât de obicei; urinare mai frecventă decât de obicei; concentrație mare de zahăr în sânge; respirație rapidă și profundă; confuzie; respirație cu miros dulce; gust dulce sau metalic în gură sau urină sau transpirație cu miros diferit (pot fi semne de **diabet**)
- scădere a cantității de urină pe care o eliminați (poate fi un semn de inflamație a **rinichilor**)
- erupție trecătoare pe piele; mâncărimi; bășici sau ulcerații în gură sau pe alte mucoase (pot fi semne de inflamație a **pielii**)
- durere în piept; dificultăți la respirație; bătăi neregulate ale inimii (pot fi semne de inflamație a **mușchiului cardiac**)
- durere sau slăbiciune musculară sau oboseală rapidă a mușchilor (pot fi semne de inflamație sau alte probleme ale **mușchilor**)
- frisoane sau tremurături, mâncărimi sau erupție pe piele, înroșire a feței și a gâtului, dificultăți la respirație sau respirație șuierătoare, amețeli sau febră (pot fi semne **de reacții legate de administrarea în perfuzie**)
- convulsii; rigiditate a gâtului; dureri de cap; febră, frisoane; vărsături; sensibilitate a ochilor la lumină; confuzie și somnolență (pot fi semne de inflamație a **creierului** sau a membranei din jurul creierului și a **măduvei spinării**)
- durere; slăbiciune și paralizie la nivelul mâinilor, picioarelor sau brațelor (pot fi semne de inflamație a **nervilor**, sindromul Guillain-Barré)
- sângerare (din nas sau din gingii) și/sau apariție de vânătăi (pot fi semne ale unui **număr redus de trombocite în sânge**).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus.

Copii și adolescenți
Tremelimumab AstraZeneca nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Tremelimumab AstraZeneca împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente din plante sau medicamente obținute fără prescripție

Produsul medicinal nu mai este autorizat

medicală.

Sarcina și fertilitatea
Acest medicament **nu este recomandat în timpul sarcinii**. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Tremelimumab AstraZeneca și timp de cel puțin 3 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea
Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Nu se știe dacă Tremelimumab AstraZeneca trece în laptele matern uman.
Este posibil să vi se recomande să nu alăptați în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după administrarea ultimei doze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Este puțin probabil ca Tremelimumab AstraZeneca să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, dacă aveți reacții adverse care vă afectează capacitatea de concentrare și reacție, trebuie să fiți atent când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Tremelimumab AstraZeneca are un conținut scăzut de sodiu
Tremelimumab AstraZeneca conţine sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum vi se administrează Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.
Se administrează în asociere cu durvalumab și chimioterapie.

Doza recomandată:
- Dacă aveți greutatea corporală de 34 kg sau mai mare, doza este de 75 mg, la intervale de 3 săptămâni
- Dacă aveți greutatea corporală mai mică de 34 kg, doza va fi de 1 mg per fiecare kg din greutatea dumneavoastră corporală, la intervale de 3 săptămâni

Medicul dumneavoastră vă va administra Tremelimumab AstraZeneca sub formă de perfuzie în venă, cu durata de aproximativ o oră.

De obicei, vi se vor administra în total 5 doze de Tremelimumab AstraZeneca. Primele 4 doze sunt administrate în săptămânile 1, 4, 7 și 10. A cincea doză este administrată, de obicei, după 6 săptămâni, în săptămâna 16. Medicul dumneavoastră va decide exact de câte doze aveți nevoie.

Când Tremelimumab AstraZeneca este administrat în asociere cu durvalumab și chimioterapie, vi se va administra mai întâi Tremelimumab AstraZeneca, apoi durvalumab și apoi chimioterapie.

Dacă lipsiți de la o programare pentru tratamentul cu Tremelimumab AstraZeneca
Este foarte important să nu omiteți o doză din acest medicament. Dacă lipsiți de la o programare, **sunați imediat medicul dumneavoastră** pentru a vă reprograma.

Dacă aveți alte întrebări despre tratamentul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când vi se administrează Tremelimumab AstraZeneca, puteți avea unele reacții adverse grave. **Vezi pct. 2** pentru o listă detaliată.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse care au fost raportate într-un studiu clinic efectuat la pacienți cărora li s-a administrat Tremelimumab AstraZeneca în asociere cu durvalumab și chimioterapie:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- infecții ale tractului respirator superior
- infecție pulmonară (pneumonie)
- număr scăzut de celule roșii în sânge
- număr scăzut de celule albe în sânge
- număr scăzut de plachete sanguine
- activitate redusă a glandei tiroide, care poate cauza oboseală sau creștere în greutate
- scădere a poftei de mâncare
- tuse
- greață
- diaree
- vărsături
- constipație
- valori modificate ale analizelor hepatice (valoare crescută a aspartat aminotransferazei; valoare crescută a alanin aminotransferazei)
- cădere a părului
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi
- durere articulară (artralgie)
- senzație de oboseală sau slăbiciune
- febră

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- boală asemănătoare gripei
- infecție fungică la nivelul gurii
- număr scăzut de celule albe în sânge și semne de febră
- număr scăzut de celule roșii, celule albe și plachete în sânge (pancitopenie)
- activitate crescută a glandei tiroide, care poate cauza bătăi rapide ale inimii sau scădere în greutate
- scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale, care poate provoca oboseală
- activitate redusă a glandei hipofize; inflamație a glandei hipofize
- inflamație a glandei tiroide (tiroidită)
- inflamare a plămânilor (pneumonită)
- voce răgușită (disfonie)
- inflamație la nivelul gurii sau buzelor
- valori modificate ale analizelor funcției pancreasului
- durere de stomac
- inflamație a intestinului (colită)
- inflamație a pancreasului (pancreatită)
- inflamație a ficatului, care poate cauza greață sau poftă de mâncare scăzută (hepatită)
- dureri musculare (mialgii)
- valori modificate ale analizelor funcției renale (creatinină sanguină crescută)
- urinare dureroasă (disurie)
- umflare a picioarelor (edeme periferice)

Produsul medicinal nu mai este autorizat

- reacție la administrarea prin perfuzie a medicamentului, care poate provoca febră sau înroșire la nivelul feței și a gâtului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- infecții ale dinților și ale țesuturilor moi din gură
- număr scăzut de plachete sanguine, cu semne de sângerare excesivă și apariție a vânătăilor (trombocitopenie imună)
- diabet insipid
- diabet zaharat de tip 1
- inflamație la nivelul creierului (encefalită)
- inflamație a inimii (miocardită)
- cicatrizare a țesutului pulmonar
- formare de vezicule pe piele
- transpirații nocturne
- inflamație a pielii
- inflamație a mușchilor (miozită)
- inflamație a mușchilor și a vaselor de sânge
- inflamație a rinichilor (nefrită), care poate duce la scăderea cantității de urină
- inflamație a vezicii urinare (cistită). Semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, senzație nevoie imediată de urinare, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior.

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (frecvența nu pot fi estimată din datele disponibile)
- o afecțiune în care apar slăbiciune musculară și oboseală rapidă a mușchilor (miastenia gravis)
- inflamație a nervilor (sindromul Guillain-Barré)
- inflamație a membranei care învelește măduva spinării și creierul (meningită)
- perforație intestinală

Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse prezentate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca vi se va administra într-un spital sau o clinică, iar profesionistul din domeniul sănătății va fi responsabil pentru păstrarea acestuia.

Nu lăsați acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Nu păstraţi cantităţile neutilizate de soluţie perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tremelimumab AstraZeneca
Substanța activă este tremelimumab.

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tremelimumab 20 mg.

Un flacon conține tremelimumab 300 mg în 15 ml de concentrat sau tremelimumab 25 mg în 1,25 ml de concentrat.

Celelalte componente sunt: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat, edetat disodic dihidrat (vezi pct. 2 „Tremelimumab AstraZeneca are un conținut scăzut de sodiu"), polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tremelimumab AstraZeneca și conținutul ambalajului
Tremelimumab AstraZeneca concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție sterilă, fără conservanți, limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben deschis, fără particule vizibile.

Este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon de sticlă de 1,25 ml de concentrat sau 1 flacon de sticlă de 15 ml de concentrat.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

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 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu/

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea și administrarea perfuziei

- Inspectați vizual medicamentul care se administrează parenteral pentru observarea de particule și a modificărilor de culoare. Concentratul este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră

Produsul medicinal nu mai este autorizat

până la galben deschis, fără particule vizibile. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, cu modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile.

- Nu agitați flaconul.
- Extrageți volumul necesar din flaconul(ele) de concentrat și transferați-l într-o pungă de perfuzie intravenoasă (i.v.) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă . Amestecați soluția diluată răsturnând cu grijă flaconul.
- După diluare, medicamentul trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Dacă nu se utilizează imediat, timpul total de la puncționarea flaconului până la începerea administrării nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC sau 12 ore la temperatura camerei (până la 25 ºC). Dacă se păstrează la frigider, pungile de perfuzie intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Administrați soluția în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră pe o linie intravenoasă care conține un filtru steril, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiunea de 0,2 sau 0,22 microni.
- Nu se administrează concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- Tremelimumab AstraZeneca conține o doză unică. Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Produsul medicinal nu mai este autorizat