PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu.
Jedna injekčná liekovka s 1,25 ml koncentrátu obsahuje 25 mg tremelimumabu.
Jedna injekčná liekovka s 15 ml koncentrátu obsahuje 300 mg tremelimumabu.

Tremelimumab je ľudská anti-CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytárny antigén 4) monoklonálna protilátka typu imunoglobulín G2 IgG2a produkovaná v myšacích myelómových bunkách technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry až slabo opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok bez alebo takmer bez viditeľných častíc. Roztok má pH približne 5,5 a osmolalitu približne 285 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tremelimumab AstraZeneca je v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny indikovaný dospelým na liečbu prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) bez senzitizujúcich mutácií EGFR alebo pozitivity mutácií ALK.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Tremelimumabom AstraZeneca musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Tremelimumabu AstraZeneca je uvedená v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka Tremelimumabu AstraZeneca

Indikácia	Odporúčaná dávka Tremelimumabu AstraZeneca	Dĺžka trvania liečby
Metastatický NSCLC	Počas chemoterapie na báze platiny: 75 mg[a] v kombinácii s durvalumabom 1 500 mg[b] a chemoterapiou na báze platiny[c] každé 3 týždne (21 dní) počas 4 cyklov (12 týždňov).	Až do maximálne 5 dávok. V prípade pprogresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity môžu pacienti dostať menej ako

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

	<u>Po chemoterapii na báze platiny:</u> Durvalumab 1 500 mg[c] každé 4 týždne a podľa histológie udržiavacia liečba pemetrexedom[c,d] každé 4 týždne, Piata dávka Tremelimumabu AstraZeneca 75 mg[e,f] sa má podať v 16. týždni spolu so 6. dávkou durvalumabu	päť dávok Tremelimumabu AstraZeneca v kombinácii s durvalumabom 1 500 mg a chemoterapiou na báze platiny.

[a] Tremelimumab AstraZeneca: pacienti s metastatickým NSCLC s telesnou hmotnosťou 34 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 1 mg/kg Tremelimumabu AstraZeneca, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 34 kg. Durvalumab: pacienti s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 20 mg/kg durvalumabu, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 30 kg.

[b] V prípade podávania Tremelimumabu AstraZeneca v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny si prečítajte informácie o dávkovaní v SPC durvalumabu.

[c] V prípade podávania Tremelimumabu AstraZeneca v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny si prečítajte informácie o dávkovaní v SPC nab-paklitaxelu, gemcitabínu, pemetrexedu a karboplatiny alebo cisplatiny.

[d] Zvážte udržiavacie podávanie pemetrexedu u pacientov s neskvamóznymi nádormi, ktorí boli liečení pemetrexedom a karboplatinou/cisplatinou počas fázy chemoterapie na báze platiny.

[e] V prípade oddialenia dávky (dávok) možno po 16. týždni podať piatu dávku Tremelimumabu AstraZeneca spolu s durvalumabom.

[f] Ak pacienti dostanú menej ako 4 cykly chemoterapie na báze platiny, zvyšné cykly Tremelimumabu AstraZeneca (do celkového počtu 5) sa majú podať počas fázy po chemoterapii na báze platiny.

Pre Tremelimumab AstraZeneca v kombinácii s durvalumabom sa neodporúča eskalácia alebo zníženie dávky. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné oddialenie dávky alebo trvalé ukončenie liečby, pozri tabuľku 2.

Usmernenia týkajúce sa manažmentu imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú opísané v tabuľke 2 (pozri časť 4.4). Pozrite si tiež SPC durvalumabu.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy liečby Tremelimumabu AstraZeneca v kombinácii s durvalumabom a odporúčania na manažment

Nežiaduce reakcie	**Závažnosť[a]**	**Úprava liečby**	**Liečba kortikosteroidom, pokiaľ nie je uvedené inak[b]**
Imunitne podmienená pneumonitída/intersticiálna choroba pľúc	2. stupeň	Oddiaľte podanie dávky[c]	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	
Imunitne podmienená hepatitída	Hladina ALT alebo AST > 3 – ≤ 5-násobok ULN alebo hladina celkového bilirubínu > 1,5 – ≤ 3-násobok ULN	Oddiaľte podanie dávky[c]	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nežiaduce reakcie	Závažnosť[a]	Úprava liečby	Liečba kortikosteroidom, pokiaľ nie je uvedené inak[b]
	Hladina ALT alebo AST > 5 – ≤ 10-násobok ULN	Oddiaľte podanie durvalumabu a natrvalo ukončite liečbu Tremelimumabom AstraZeneca	
	Hladina ALT alebo AST > 3-násobok ULN a hladina celkového bilirubínu > 2-násobok ULN[d] súbežne	Natrvalo ukončite liečbu	
	Hladina ALT alebo AST > 10-násobok ULN alebo hladina celkového bilirubínu > 3-násobok ULN		
Imunitne podmienená kolitída alebo hnačka	2. stupeň	Oddiaľte podanie dávky[c]	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	
Intestinálna perforácia	AKÝKOĽVEK stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	V prípade podozrenia na intestinálnu perforáciu sa ihneď poraďte s chirurgom
Imunitne podmienená hypertyreóza, tyreoiditída	2. – 4. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až do klinickej stabilizácie	Symptomatická liečba, pozri časť 4.8
Imunitne podmienená hypotyreóza	2. – 4. stupeň	Bez zmeny	Začnite substitučnú liečbu hormónom štítnej žľazy podľa klinickej indikácie
Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek alebo hypofyzitída/hypopituitarizmus	2. – 4. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až do klinickej stabilizácie	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky, a hormonálnu substitučnú liečbu podľa klinickej indikácie
Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu	2. – 4. stupeň	Bez zmeny	Začnite liečbu inzulínom podľa klinickej indikácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nežiaduce reakcie	Závažnosť[a]	Úprava liečby	Liečba kortikosteroidom, pokiaľ nie je uvedené inak[b]
Imunitne podmienená nefritída	2. stupeň s hladinou kreatinínu v sére > 1,5 – 3-násobok (ULN alebo východiskovej hodnoty)	Oddiaľte podanie dávky[c]	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	3. stupeň s hladinou kreatinínu v sére > 3-násobok východiskovej hodnoty alebo > 3 – 6-násobok ULN; 4. stupeň s hladinou kreatinínu v sére > 6-násobok ULN	Natrvalo ukončite liečbu	
Imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu)	2. stupeň počas > 1 týždňa	Oddiaľte podanie dávky[c]	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	3. stupeň		
	4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	
Imunitne podmienená myokarditída	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	Začnite liečbu prednizónom v dávke 2 až 4 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky[e]
Imunitne podmienená myozitída/polymyozitída	2. alebo 3. stupeň	Oddiaľte podanie dávky[c,f]	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	
Reakcie súvisiace s infúziou	1. alebo 2. stupeň	Prerušte infúziu alebo znížte rýchlosť infúzie	Môžete zvážiť premedikáciu na profylaxiu následných infúznych reakcií
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	Manažujte závažné reakcie súvisiace s infúziou podľa ústavných štandardov, náležitých odporúčaní klinickej praxe a/alebo odporúčaní odborných spoločností
Infekcia	3. alebo 4. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až do klinickej stabilizácie	

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nežiaduce reakcie	Závažnosť[a]	Úprava liečby	Liečba kortikosteroidom, pokiaľ nie je uvedené inak[b]
Imunitne podmienená myasténia gravis	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
Imunitne podmienená encefalitída	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie[g]	2. alebo 3. stupeň	Oddiaľte podanie dávky[c]	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	
Iné ako imunitne podmienené nežiaduce reakcie	2. a 3. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až kým sa stav neupraví na ≤ 1. stupeň alebo nevráti na východiskový stav	
	4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu[h]	

[a] Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), verzia 4.03. ALT: alanínaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN (upper limit of normal): horná hranica normálu; BLV (baseline value): východisková hodnota.

[b] Po úprave na ≤ 1. stupeň sa má začať s postupným znižovaním dávky kortikosteroidu a v jeho podávaní sa má pokračovať počas minimálne 1 mesiaca. V prípade zhoršenia alebo absencie zlepšenia zvážte zvýšenie dávky kortikosteroidu a/alebo použitie ďalších systémových imunosupresív.

[c] Po oddialení podania sa môže v liečbe Tremelimumabom AstraZeneca a/alebo durvalumabom opätovne pokračovať v priebehu 12 týždňov, ak sa nežiaduce reakcie zmiernili na ≤ 1. stupeň a dávka kortikosteroidu bola znížená na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalent denne. Liečba Tremelimumabom AstraZeneca a durvalumabom sa má v príslušných prípadoch natrvalo ukončiť pri rekurentných nežiaducich reakciách 3. stupňa.

[d] U pacientov s inou príčinou sa riaďte odporúčaniami pre zvýšené hladiny AST alebo ALT bez súbežných zvýšení hladiny bilirubínu.

[e] Ak sa odpoveď nedostaví do 2 až 3 dní napriek podaniu kortikosteroidov, okamžite začnite s doplnkovou imunosupresívnou liečbou. Po úprave (< 1. stupeň) sa má začať s postupným znižovaním dávky kortikosteroidu a v jeho podávaní sa má pokračovať počas minimálne 1 mesiaca.

[f] Natrvalo ukončite liečbu Tremelimumabom AstraZeneca a durvalumabom, ak nedôjde k úprave nežiaducej reakcie na ≤ 1. stupeň do 30 dní alebo ak sú prítomné prejavy respiračnej insuficiencie.

[g] Zahŕňa imunitnú trombocytopéniu a pankreatitídu.

[h] S výnimkou abnormalít laboratórnych hodnôt 4. stupňa, pri ktorých má byť rozhodnutie o ukončení liečby založené na sprievodných klinických prejavoch/príznakoch a klinickom posúdení.

Pri suspektných imunitne podmienených nežiaducich reakciách sa má vykonať primerané zhodnotenie tak, aby sa potvrdila etiológia alebo vylúčili alternatívne etiológie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Tremelimumabu AstraZeneca u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby
U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky Tremelimumabu AstraZeneca. Údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú nedostatočné pre odporúčanie na dávkovanie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
Údaje u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. Vzhľadom na nevýznamné zapojenie hepatálnych procesov do klírensu tremelimumabu sa neodporúča žiadna úprava dávky Tremelimumabu AstraZeneca u pacientov s poruchou funkcie pečene, pretože sa neočakáva žiadny rozdiel v expozícii (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Tremelimumab AstraZeneca je určený na intravenózne použitie, podáva sa ako intravenózna infúzia po zriedení, počas 1 hodiny.

Keď sa Tremelimumab AstraZeneca podáva v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny, najprv sa podá Tremelimumab AstraZeneca, potom durvalumab a potom chemoterapia na báze platiny v deň podania dávky.

Keď sa Tremelimumab AstraZeneca podáva ako piata dávka v kombinácii s durvalumabom a udržiavacou liečbou pemetrexedom v 16. týždni, najprv sa podá Tremelimumab AstraZeneca, potom durvalumab a potom udržiavacia liečba pemetrexedom v deň podania dávky.

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab a chemoterapia na báze platiny sa podávajú ako samostatné intravenózne infúzie. Tremelimumab AstraZeneca a durvalumab sa podávajú v priebehu 1 hodiny. Informácie o podávaní chemoterapie na báze platiny si pozrite v SPC. Pri udržiavacej liečbe pemetrexedom si informácie o podávaní pozrite v SPC. Pre každú infúziu sa majú používať samostatné infúzne vaky a filtre.

Počas 1. cyklu má po Tremelimumabe AstraZeneca nasledovať durvalumab, ktorý sa má podávať približne 1 hodinu (maximálne 2 hodiny) po ukončení infúzie Tremelimumabu AstraZeneca. Infúzia chemoterapie na báze platiny sa má začať približne 1 hodinu (maximálne 2 hodiny) po ukončení infúzie durvalumabu. Ak sa počas 1. cyklu nevyskytnú žiadne klinicky významné obavy, potom sa podľa uváženia lekára môžu ďalšie cykly durvalumabu podávať bezprostredne po Tremelimumabe AstraZeneca a časový úsek medzi ukončením infúzie durvalumabu a začiatkom chemoterapie sa môže skrátiť na 30 minút.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená pneumonitída alebo intersticiálna choroba pľúc, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky pneumonitídy. Suspektnú pneumonitídu je potrebné potvrdiť rádiografickým zobrazovacím vyšetrením a vylúčiť iné infekčné etiológie a etiológie súvisiace s ochorením a má sa manažovať podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená hepatitída, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou, pravidelne počas liečby a podľa indikácie na základe klinického posúdenia sledujte u pacientov neobvyklé výsledky funkcie pečene. Ďalšie sledovanie je potrebné zvážiť na základe klinického hodnotenia. Imunitne podmienená hepatitída sa má manažovať podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená kolitída alebo hnačka, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8).
U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom sa hlásila intestinálna perforácia a perforácia hrubého čreva. Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky kolitídy/hnačky a intestinálnej perforácie a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Imunitne podmienená hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditída, pričom hypotyreóza môže nasledovať po hypertyreóze (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre neobvyklé výsledky testov funkcie štítnej žľazy pred začatím liečby a pravidelne počas liečby a podľa indikácie na základe klinického vyšetrenia. Imunitne podmienená hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditída sa má manažovať podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre klinické prejavy a príznaky insuficiencie nadobličiek. Pri symptomatickej insuficiencii nadobličiek majú byť pacienti manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytol imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu, ktorý sa môže najskôr prejavovať diabetickou

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ketoacidózou, ktorá môže byť fatálna, pokiaľ sa nezachytí včas (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre klinické prejavy a príznaky diabetu mellitus 1. typu. Pri symptomatickom diabete mellitus 1. typu majú byť pacienti manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená hypofyzitída alebo hypopituitarizmus (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre klinické prejavy a príznaky hypofyzitídy alebo hypopituitarizmu. Pri symptomatickej hypofyzitíde alebo hypopituitarizme majú byť pacienti manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená nefritída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená nefritída, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre neobvyklé výsledky testov funkcie obličiek pred začatím liečby a pravidelne počas liečby a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená vyrážka

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu), ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). U pacientov liečených inhibítormi PD-1 sa hlásili prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy. Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky vyrážky alebo dermatitídy a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená myokarditída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená myokarditída, ktorá môže byť fatálna (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky imunitne podmienenej myokarditídy a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená pankreatitída

U pacientov liečených s tremelimumabov v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená pankreatitída (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky imunitne podmienenej pankreatitídy a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Vzhľadom na mechanizmus účinku tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa môžu vyskytnúť aj iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie. U pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom sa pozorovali nasledujúce imunitne podmienené nežiaduce reakcie: myasténia gravis, myozitída, polymyozitída, meningitída, encefalitída, Guillainov-Barrého syndróm, imunitná trombocytopénia a neinfekčná cystitída (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Reakcie súvisiace s infúziou

Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou. U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa hlásili závažné reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.8). Reakcie súvisiace s infúziou majú byť manažované podľa odporúčaní v časti 4.2.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Opatrenia špecifické pre dané ochorenie

Metastatický NSCLC

Údaje u starších pacientov (vo veku ≥ 75 rokov) liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny sú obmedzené (pozri časti 4.8 a 5.1). Odporúča sa starostlivé zváženie možného prínosu/rizika tohto režimu na individuálnej báze.

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nasledujúcimi stavmi: aktívne alebo v minulosti zdokumentované autoimunitné ochorenie; aktívne a/alebo neliečené mozgové metastázy; imunodeficiencia v anamnéze; podávanie systémovej imunosupresie v priebehu 14 dní pred začiatkom liečby tremelimumabom alebo durvalumabom, s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalent); nekontrolované pridružené ochorenie; aktívna tuberkulóza alebo hepatitída typu B alebo C alebo infekcia HIV alebo pacienti, ktorí dostali živú atenuovanú očkovaciu látku v priebehu 30 dní pred alebo po začiatku liečby tremelimumabom alebo durvalumabom. Vzhľadom na absenciu údajov sa má tremelimumab v týchto populáciách používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení možného prínosu/rizika na individuálnej báze.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, teda v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pred začatím podávania tremelimumabu sa neodporúča použitie systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív, s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalent), z dôvodu ich možnej interferencie s farmakodynamickou aktivitou a účinnosťou tremelimumabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však môžu používať po začatí podávania tremelimumabu na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Nevykonali sa žiadne formálne farmakokinetické (FK) liekové interakčné štúdie s tremelimumabom. Vzhľadom na to, že primárnymi eliminačnými dráhami durvalumabu sú proteínový katabolizmus sprostredkovaný retikuloendoteliálnym systémom alebo cieľovo sprostredkovaná dispozícia, neočakávajú sa žiadne metabolické liekové interakcie. FK liekové interakcie medzi tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny sa hodnotili v štúdii POSEIDON a pri súbežnej liečbe nepreukázali žiadne klinicky významné FK interakcie medzi tremelimumabom, durvalumabom, nab-paklitaxelom, gemcitabínom, pemetrexedom, karboplatinou alebo cisplatinou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby tremelimumabom a počas minimálne 3 mesiacov po poslednej dávke tremelimumabu používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití tremelimumabu u gravidných žien. Na základe svojho mechanizmu účinku má tremelimumab potenciál ovplyvniť udržanie gravidity a pri podávaní gravidným ženám môže spôsobiť poškodenie plodu. V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa podávanie tremelimumabu gravidným makakom počas obdobia organogenézy nespájalo s materskou toxicitou ani žiadnymi účinkami na udržanie gravidity alebo embryonálno-fetálny vývin (pozri časť 5.3). O ľudskom IgG2 je známe, že prestupuje placentárnou bariérou. Tremelimumab sa neodporúča

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré počas liečby a počas minimálne 3 mesiacov po poslednej dávke nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne informácie týkajúce sa prítomnosti tremelimumabu v ľudskom mlieku, absorpcie a účinkov na dojčené dieťa alebo účinkov na tvorbu mlieka. Ľudský IgG2 sa vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na potenciálny výskyt nežiaducich reakcií na tremelimumab u dojčených detí sa dojčiacim ženám odporúča nedojčiť počas liečby a počas minimálne 3 mesiacov po poslednej dávke.

Fertilita
K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa možných účinkov tremelimumabu na fertilitu u ľudí alebo zvierat. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa však pozorovala mononukleárna bunková infiltrácia do prostaty a maternice (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto zistení pre fertilitu nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tremelimumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou vychádza z údajov od 330 pacientov s metastatickým NSCLC. Najčastejšie (> 20 %) nežiaduce reakcie boli anémia (49,7 %), nevoľnosť (41,5 %), neutropénia (41,2 %), únava (36,1 %), vyrážka (25,8 %), trombocytopénia (24,5 %) a hnačka (21,5 %). Najčastejšie (> 2 %) nežiaduce reakcie ≥ 3. stupňa boli neutropénia (23,9 %), anémia (20,6 %), pneumónia (9,4 %), trombocytopénia (8,2 %), leukopénia (5,5 %), únava (5,2 %), zvýšená hladina lipázy (3,9 %), zvýšená hladina amylázy (3,6 %), febrilná neutropénia (2,4 %), kolitída (2,1 %) a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/ alanínaminotransferázy (2,1 %).

Liečba tremelimumabom bola ukončená z dôvodu nežiaducich reakcií u 4,5 % pacientov. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby, bola pneumónia (1,2 %) a kolitída (0,9 %).

Liečba tremelimumabom bola prerušená z dôvodu nežiaducich reakcií u 40,6 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k prerušeniu liečby, boli neutropénia (13,6 %), trombocytopénia (5,8 %), leukopénia (4,5 %), hnačka (3,0 %), pneumónia (2,7 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/alanínaminotransferázy (2,4 %), únava (2,4 %), zvýšená hladina lipázy (2,4 %), kolitída (2,1 %), hepatitída (2,1 %) a vyrážka (2,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pokiaľ nie je uvedené inak, v tabuľke 3 je uvedený výskyt nežiaducich reakcií u pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny v štúdii POSEIDON zahrnajúcej 330 pacientov dostávajúcich tremelimumab. Pacienti boli liečení tremelimumabom počas 20 týždňov (medián).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej frekvencie výskytu. Príslušné kategórie frekvencie výskytu sú pre každú nežiaducu reakciu definované ako: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny sú frekvencie výskytu nežiaducich reakcií uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny

	Tremelimumab s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny		
Termín	**Akýkoľvek stupeň (%)**		**3. – 4. stupňa (%)**
Infekcie a nákazy			
infekcie horných dýchacích ciest[a]	Veľmi časté	15,5	0,6
pneumónia[b]	Veľmi časté	14,8	7,3
chrípka	Časté	3,3	0
orálna kandidóza	Časté	2,4	0,3
infekcie zubov a mäkkých tkanív úst[c]	Menej časté	0,6	0,3
Poruchy krvi a lymfatického systému			
anémia[d]	Veľmi časté	49,7	20,6
neutropénia[d,e]	Veľmi časté	41,2	23,9
trombocytopénia[d,f]	Veľmi časté	24,5	8,2
leukopénia[d,g]	Veľmi časté	19,4	5,5
febrilná neutropénia[d]	Časté	3,0	2,1
pancytopénia[d]	Časté	1,8	0,6
imunitná trombocytopénia	Menej časté	0,3	0
Poruchy endokrinného systému			
hypotyreóza[h]	Veľmi časté	13,3	0
hypertyreóza[i]	Časté	6,7	0
insuficiencia nadobličiek	Časté	2,1	0,6
hypopituitarizmus/hypofyzitída	Časté	1,5	0,3
tyreoiditída[j]	Časté	1,2	0
diabetes insipidus	Menej časté	0,3	0,3
diabetes mellitus 1. typu	Menej časté	0,3	0,3
Poruchy metabolizmu a výživy			
znížená chuť do jedla[d]	Veľmi časté	28,2	1,5
Poruchy nervového systému			
encefalitída[k]	Menej časté	0,6	0,6
myasténia gravis[l]	Neznáme		
Guillainov-Barrého syndróm[l]	Neznáme		
meningitída[l]	Neznáme		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
myokarditída[m]	Menej časté	0,3	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
kašeľ/produktívny kašeľ[d]	Veľmi časté	12,1	0
pneumonitída[n]	Časté	4,2	1,2
dysfónia	Časté	2,4	0
intersticiálna choroba pľúc	Menej časté	0,6	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
nauzea[d]	Veľmi časté	41,5	1,8
hnačka[d]	Veľmi časté	21,5	1,5
zápcha[d]	Veľmi časté	19,1	0
vracanie[d]	Veľmi časté	18,2	1,2
stomatitída[d,o]	Časté	9,7	0
zvýšená hladina amylázy[l]	Časté	8,5	3,6
abdominálna bolesť[p]	Časté	7,3	0
zvýšená hladina lipázy[l]	Časté	6,4	3,9
kolitída[q]	Časté	5,5	2,1
pankreatitída[r]	Časté	2,1	0,3
intestinálna perforácia[l]	Neznáme		

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

	Tremelimumab s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny		
Termín	**Akýkoľvek stupeň (%)**		**3. – 4. stupňa (%)**
perforácia hrubého čreva[l]	Neznáme		
Poruchy pečene a žlčových ciest			
zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/ zvýšená hladina alanínaminotransferázy[s]	Veľmi časté	17,6	2,1
hepatitída[t]	Časté	3,9	0,9
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
alopécia[d]	Veľmi časté	10,0	0
vyrážka[u]	Veľmi časté	26,1	1,5
pruritus	Veľmi časté	10,9	0
dermatitída	Menej časté	0,6	0
nočné potenie	Menej časté	0,6	0
pemfigoid	Menej časté	0,3	0,3
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
myalgia	Časté	4,2	0
myozitída	Menej časté	0,3	0,3
polymyozitída	Menej časté	0,3	0,3
artralgia	Veľmi časté	12,4	0,3
Poruchy obličiek a močových ciest			
zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	6,4	0,3
dyzúria	Časté	1,5	0
nefritída	Menej časté	0,6	0
neinfekčná cystitída	Menej časté	0,3	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
únava[d]	Veľmi časté	36,1	5,2
pyrexia	Veľmi časté	16,1	0
periférny edém[v]	Časté	8,5	0
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
reakcia súvisiaca s infúziou[w]	Časté	3,9	0,3

[a] zahŕňa laryngitídu, nazofaryngitídu, faryngitídu, rinitídu, sinusitídu, tonzilitídu, tracheobronchitídu a infekciu horných dýchacích ciest.
[b] zahŕňa pneumóniu vyvolanú *Pneumocystis jirovecii*, pneumóniu a bakteriálnu pneumóniu.
[c] zahŕňa zubný absces a zubnú infekciu.
[d] nežiaduce reakcie sa vzťahujú len na nežiaduce reakcie chemoterapie v štúdii POSEIDON.
[e] zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov.
[f] zahŕňa znížený počet trombocytov a trombocytopéniu.
[g] zahŕňa leukopéniu a znížený počet bielych krviniek.
[h] zahŕňa zvýšenú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi a hypotyreózu.
[i] zahŕňa zníženú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi a hypertyreózu.
[j] zahŕňa autoimunitnú tyreoiditídu a tyreoiditídu.
[k] zahŕňa encefalitídu a autoimunitnú encefalitídu.
[l] nežiaduce reakcie neboli pozorované v štúdii POSEIDON, ale boli hlásené u pacientov liečených durvalumabom alebo tremelimumab + durvalumabom v klinických štúdiách mimo súboru údajov POSEIDON.
[m] zahŕňa autoimunitnú myokarditídu.
[n] zahŕňa imunitne podmienenú pneumonitídu a pneumonitídu.
[o] zahŕňa zápal sliznice a stomatitídu.
[p] zahŕňa abdominálnu bolesť, bolesť v spodnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v bokoch.
[q] zahŕňa kolitídu, enteritídu a enterokolitídu.
[r] zahŕňa autoimunitnú pankreatitídu a pankreatitídu.
[s] zahŕňa zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov a zvýšenú hladinu aminotransferáz.
[t] zahŕňa autoimunitnú hepatitídu, hepatitídu, akútnu hepatitídu, hepatotoxicitu a imunitne podmienenú hepatitídu.

Text s ukončenou platnosťou registrácie

[u] zahŕňa ekzém, erytém, vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, pruritickú vyrážku a pustulárnu vyrážku.
[v] zahŕňa periférny edém a periférny opuch.
[w] zahŕňa reakciu súvisiacu s infúziou a urtikáriu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Tremelimimab sa spája s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami. Väčšina z nich, vrátane závažných reakcií, sa upravila po začatí vhodnej medikamentóznej liečby alebo po ukončení liečby tremelimumabom. Údaje k nasledujúcim imunitne podmieneným nežiaducim reakciám sú od 2 280 pacientov dostávajúcich tremelimumab v dávke 75 mg každé 4 týždne alebo 1 mg/kg každé 4 týždne v kombinácii s durvalumabom 1 500 mg každé 4 týždne, 20 mg/kg každé 4 týždne alebo 10 mg/kg každé 2 týždne. Podrobnosti o významných nežiaducich reakciách pre tremelimumab pri podávaní v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny sa uvádzajú, ak sa zaznamenali klinicky relevantné rozdiely v porovnaní s tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom. Usmernenia k manažmentu týchto nežiaducich reakcií sú uvedené v časti 4.2 a 4.4.

Imunitne podmienená pneumonitída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla u 86 (3,8 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 30 (1,3 %) pacientov, 4. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta a 5. stupňa (smrteľná) u 7 (0,3 %) pacientov. Medián času do výskytu pneumonitídy bol 57 dní (rozsah: 8 – 912 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 79 z 86 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Sedem pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 39 pacientov. Imunitne podmienená pneumonitída sa upravila u 51 pacientov.

Imunitne podmienená hepatitída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienená hepatitída vyskytla u 80 (3,5 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 48 (2,1 %) pacientov, 4. stupňa u 8 (0,4 %) pacientov a 5. stupňa (smrteľná) u 2 (< 0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu hepatitídy bol 36 dní (rozsah: 1 – 533 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 68 z 80 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Osem pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 27 pacientov. Imunitne podmienená hepatitída sa upravila u 47 pacientov.

Imunitne podmienená kolitída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienená kolitída alebo hnačka vyskytla u 167 (7,3 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 76 (3,3 %) pacientov a 4. stupňa u 3 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu kolitídy alebo hnačky bol 57 dní (rozsah: 3 – 906 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 151 zo 167 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Dvadsaťdva pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 54 pacientov. Imunitne podmienená kolitída alebo hnačka sa upravila u 141 pacientov.

Intestinálna perforácia a perforácia hrubého čreva boli u pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom hlásené menej často.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Imunitne podmienené endokrinopatie

Imunitne podmienená hypotyreóza
V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienená hypotyreóza vyskytla u 209 (9,2 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 6 (0,3 %) pacientov. Medián času do výskytu hypotyreózy bol 85 dní (rozsah: 1 – 624 dní). Trinásť pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 8 z 13 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 3 pacientov. Imunitne podmienená hypotyreóza sa upravila u 52 pacientov. Imunitne podmienenej hypotyreóze predchádzala imunitne podmienená hypertyreóza u 25 pacientov alebo imunitne podmienená tyreoiditída u 2 pacientov.

Imunitne podmienená hypertyreóza
V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienená hypertyreóza vyskytla u 62 (2,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 5 (0,2 %) pacientov. Medián času do výskytu hypertyreózy bol 33 dní (rozsah: 4 – 176 dní). Osemnásť pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 11 z 18 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Päťdesiattri pacientov vyžadovalo inú liečbu (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, chloristan, blokátor kalciového kanála alebo betablokátor). Pre imunitne podmienenú hypertyreózu sa liečba ukončila u jedného pacienta. Imunitne podmienená hypertyreóza sa upravila u 47 pacientov.

Imunitne podmienená tyreoiditída
V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienená tyreoiditída vyskytla u 15 (0,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu tyreoiditídy bol 57 dní (rozsah: 22 – 141 dní). Päť pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 2 z 5 pacientov dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Trinásť pacientov vyžadovalo inú liečbu, vrátane hormonálnej substitučnej liečby, tiamazolu, karbimazolu, propyltiouracilu, chloristanu, blokátora kalciového kanála alebo betablokátora. Pre imunitne podmienenú tyreoiditídu sa liečba neukončila u žiadneho pacienta. Imunitne podmienená tyreoiditída sa upravila u 5 pacientov.

Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek
V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek vyskytla u 33 (1,4 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 16 (0,7 %) pacientov a 4. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu insuficiencie nadobličiek bol 105 dní (rozsah: 20 – 428 dní). Tridsaťdva pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 10 z 32 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Pre imunitne podmienenú insuficienciu nadobličiek sa liečba ukončila u jedného pacienta. Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek sa upravila u 11 pacientov.

Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu
V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu vyskytol u 6 (0,3 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta a 4. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu diabetes mellitus 1. typu bol 58 dní (rozsah: 7 – 220 dní). Všetci pacienti vyžadovali inzulín. Pre imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu sa liečba ukončila u 1 pacienta. Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu sa upravil u 1 pacienta.

Imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus
V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus vyskytli u 16 (0,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 8 (0,4 %) pacientov. Medián času do výskytu udalostí bol 123 dní (rozsah: 63 – 388 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 8 zo 16 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

denne). Štyria pacienti vyžadovali tiež endokrinnú liečbu. Liečba sa ukončila u 2 pacientov. Imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus sa upravili u 7 pacientov.

Imunitne podmienená nefritída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienená nefritída vyskytla u 9 (0,4 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu nefritídy bol 79 dní (rozsah: 39 – 183 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 7 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 3 pacientov. Imunitne podmienená nefritída sa upravila u 5 pacientov.

Imunitne podmienená vyrážka

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu) vyskytla u 112 (4,9 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 17 (0,7 %) pacientov. Medián času do výskytu vyrážky alebo dermatitídy bol 35 dní (rozsah: 1 – 778 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 57 zo 112 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 10 pacientov. Imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída sa upravila u 65 pacientov.

Reakcie súvisiace s infúziou

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli u 45 (2,0 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov. Nevyskytli sa žiadne udalosti 4. alebo 5. stupňa.

Abnormality laboratórnych hodnôt

V skupine pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena abnormalít laboratórnych hodnôt oproti východiskovým hodnotám na 3. alebo 4. stupeň, nasledovný: 6,2 % pre zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, 5,2 % pre zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, 4,0 % pre zvýšenú hladinu kreatinínu v krvi, 9,4 % pre zvýšenú hladinu amylázy a 13,6 % pre zvýšenú hladinu lipázy. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote (ktorá bola ≤ ULN) na stupeň, ktorý bol vyšší ako horná hranica normálu, bol 24,8 % a podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote (ktorá bola ≥ LLN) na stupeň, ktorý bol nižší ako dolná hranica normálu, bol 32,9 %.

Imunogenita

Rovnako, ako pri všetkých proteínoch na terapeutické účely, pri tremelimumabe existuje potenciál imunogenity. Imunogenita tremelimumabu je založená na súhrnných údajoch u 1 337 pacientov, ktorí boli liečení tremelimumabom v dávke 75 mg alebo 1 mg/kg a boli hodnotiteľní na prítomnosť protilátok proti liečivu (anti-drug antibodies, ADA). Stoštyridsaťtri pacientov (10,7 %) malo pozitívny výsledok testu na ADA vyvolané liečbou. Neutralizujúce protilátky proti tremelimumabu sa detegovali u 8,9 % (119/1 337) pacientov. Prítomnosť ADA nemala vplyv na farmakokinetiku tremelimumabu a nepozoroval sa žiadny zjavný účinok na bezpečnosť.

V štúdii POSEIDON spomedzi 278 pacientov, ktorí boli liečení tremelimumabom 75 mg v kombinácii s durvalumabom 1 500 mg každé 3 týždne a chemoterapiou na báze platiny a boli hodnotiteľní na prítomnosť ADA proti tremelimumabu, malo 38 (13,7 %) pacientov pozitívny výsledok testu na ADA vyvolané liečbou. Neutralizujúce protilátky proti tremelimumabu sa detegovali u 11,2 % (31/278) pacientov. Prítomnosť ADA nemala zjavný účinok na farmakokinetiku alebo bezpečnosť.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Staršie osoby

V štúdii POSEIDON u pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny boli hlásené určité rozdiely v bezpečnosti medzi staršími (≥ 65 rokov) a mladšími pacientmi. Údaje o bezpečnosti od pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú obmedzené na celkovo 74 pacientov. U 35 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny bola vyššia frekvencia výskytu závažných nežiaducich reakcií a miera prerušenia akejkoľvek liečby v štúdii z dôvodu nežiaducich reakcií (45,7 % a 28,6 %, v uvedenom poradí) v porovnaní s 39 pacientmi vo veku 75 rokov alebo staršími, ktorí dostávali len chemoterapiu na báze platiny (35,9 % a 20,5 %, v uvedenom poradí).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní tremelimumabom. V prípade predávkovania je potrebné pacientov pozorne sledovať pre prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a je potrebné okamžite začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom. ATC kód: L01FX20

Mechanizmus účinku

Antigén spojený s cytotoxickými T-lymfocytmi (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA-4) je primárne exprimovaný na povrchu T-lymfocytov. Interakcia CTLA-4 s jeho ligandmi, CD80 a CD86, obmedzuje aktiváciu efektorových T-buniek prostredníctvom mnohých možných mechanizmov, predovšetkým však cez obmedzenie kostimulačnej signalizácie prostredníctvom CD28.

Tremelimumab je selektívna, plne ľudská protilátka typu IgG2, ktorá blokuje interakciu CTLA-4 s CD80 a CD86, čím posilňuje aktiváciu a proliferáciu T-buniek, čo vedie k zvýšenej diverzite T-buniek a posilnenej protinádorovej aktivite.

Kombinácia tremelimumabu, inhibítora CTLA-4, a durvalumabu, inhibítora PD-L1, má za následok zlepšenie protinádorových odpovedí pri metastatickom nemalobunkovom karcinóme pľúc. Na syngénnych nádorových modeloch myší viedla duálna blokáda PD-L1 a CTLA-4 k zvýšenej protinádorovej aktivite.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

NSCLC – štúdia POSEIDON

Štúdia POSEIDON bola navrhnutá na hodnotenie účinnosti durvalumabu s Tremelimumabom AstraZeneca alebo bez neho v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. Štúdia POSEIDON bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia u 1 013 pacientov s metastatickým NSCLC bez senzitizujúcej mutácie receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR) alebo genómových aberácií kinázy anaplastického lymfómu (ALK) v nádore. Pacienti s histologicky alebo cytologicky

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

zdokumentovaným metastatickým NSCLC boli spôsobilí na zaradenie do štúdie. Pacienti nedostali žiadnu predchádzajúcu chemoterapiu ani inú systémovú liečbu metastatického NSCLC. Pred randomizáciou mali pacienti stav PD-L1 v nádore potvrdený použitím metódy Ventana PD-L1 (SP263). Výkonnostný stav pacientov pri zaradení do štúdie bol podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization, WHO)/Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 alebo 1.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnymi alebo predchádzajúcimi zdokumentovanými autoimunitnými poruchami; aktívnymi a/alebo neliečenými mozgovými metastázami; imunodeficienciou v anamnéze; pacienti užívajúci systémové imunosupresíva v priebehu 14 dní pred začiatkom liečby Tremelimumabom AstraZeneca alebo durvalumabom s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov; s aktívnou tuberkulózou alebo hepatitídou typu B alebo C alebo s infekciou HIV alebo pacienti, ktorí dostali živú atenuovanú očkovaciu látku v priebehu 30 dní pred alebo po začiatku liečby Tremelimumabom AstraZeneca a/alebo durvalumabom (pozri časť 4.4).

Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 na nádorových bunkách (tumour cells, TC) (TC ≥ 50 % oproti TC < 50 %), štádia ochorenia (štádium IVA oproti štádiu IVB, podľa Amerického spoločného výboru pre rakovinu (American Joint Committee on Cancer), 8. vydanie) a histológie (neskvamózny oproti skvamózny).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na podávanie:

- 1. skupina: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg s durvalumabom 1 500 mg a chemoterapiou na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledoval durvalumab 1 500 mg v monoterapii každé 4 týždne. Piata dávka Tremelimumabu AstraZeneca 75 mg sa podala v 16. týždni spolu so 6. dávkou durvalumabu.
- 2. skupina: Durvalumab 1 500 mg s chemoterapiou na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledoval durvalumab 1 500 mg v monoterapii každé 4 týždne.
- 3. skupina: chemoterapia na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov. Pacienti mohli dostať ďalšie 2 cykly (celkovo 6 cyklov po randomizácii) podľa klinickej indikácie a na základe rozhodnutia skúšajúceho.

Pacienti dostávali jeden z nasledujúcich režimov chemoterapie na báze platiny:

- Neskvamózny NSCLC
  - Pemetrexed 500 mg/m^2 s karboplatinou AUC 5-6 alebo cisplatinou 75 mg/m^2 každé 3 týždne. Ak to skúšajúci neposúdil ako kontraindikáciu, mohla sa podávať udržiavacia liečba pemetrexedom.
- Skvamózny NSCLC
  - Gemcitabín 1 000 alebo 1 250 mg/m^2 v 1. a 8. deň s cisplatinou 75 mg/m^2 alebo karboplatinou AUC 5-6 v 1. deň každé 3 týždne.
- Neskvamózny alebo skvamózny NSCLC
  - Nab-paklitaxel 100 mg/m^2 v 1., 8. a 15. deň s karboplatinou AUC 5-6 v 1. deň každé 3 týždne.

Tremelimumab AstraZeneca sa podával maximálne v 5 dávkach, pokiaľ nedošlo k progresii ochorenia alebo neprijateľnej toxicite. Podávanie durvalumabu a podľa histológie udržiavacia liečba pemetrexedom (ak sa použila) pokračovali až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo v 6. a 12. týždni od randomizácie a následne každých 8 týždňov až do potvrdenej objektívnej progresie ochorenia. Hodnotenie prežívania sa vykonávalo každé 2 mesiace po ukončení liečby.

Dvomi primárnymi ukazovateľmi štúdie boli prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) a celkové prežívanie (overall survival, OS) pre durvalumab + chemoterapia na báze platiny (2. skupina) oproti samotnej chemoterapii na báze platiny (3. skupina). Kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi štúdie boli pre Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapia na báze platiny (1. skupina) a samotnú chemoterapiu na báze platiny (3. skupina) PFS a OS. Sekundárne

lieks s ukončenou platnosťou registrácie

ukazovatele zahŕňali mieru objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) a dĺžku trvania odpovede (duration of response, DoR). PFS, ORR a DoR sa posudzovali zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (BICR) podľa RECIST verzie 1.1.

Demografické charakteristiky a východiskové charakteristiky ochorenia boli medzi skupinami štúdie rovnomerne vyvážené. Východiskové demografické charakteristiky celkovej populácie štúdie boli nasledovné: muži (76 %), vek ≥ 65 rokov (47,1 %), vek ≥ 75 rokov (11,3 %), medián veku 64 rokov (rozsah: 27 až 87 rokov), biela rasa (55,9 %), ázijská rasa (34,6 %), čierna alebo afroamerická rasa (2,0 %), iná rasa (7,6 %), non-hispánska alebo latinskoamerická rasa (84,2 %), súčasný alebo bývalý fajčiar (78,0 %), výkonnostný stav podľa WHO/ECOG 0 (33,4 %), výkonnostný stav podľa WHO/ECOG 1 (66,5 %). Charakteristiky ochorenia boli nasledovné: štádium IVA (50,0 %), štádium IVB (49,6 %), histologický podtyp skvamózny (36,9 %), neskvamózny (62,9 %), mozgové metastázy (10,5 %), expresia PD-L1 TC≥ 50 % (28,8 %), expresia PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS pre Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapia na báze platiny (1. skupina) oproti samotnej chemoterapii na báze platiny (3. skupina). Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapia na báze platiny preukázali štatisticky významné zlepšenie PFS oproti samotnej chemoterapii na báze platiny. Výsledky sú zhrnuté nižšie.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v štúdii POSEIDON

	1. skupina: Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapia na báze platiny (n=338)	**3. skupina: chemoterapia na báze platiny (n=337)**
OS[a]		
Počet úmrtí (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95 % IS)[b]	0,77 (0,650; 0,916)	
p-hodnota[c]	0,00304	
PFS[a]		
Počet udalostí (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95 % IS)[b]	0,72 (0,600; 0,860)	
p-hodnota[c]	0,00031	
ORR n (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
Úplná odpoveď n (%)	2 (0,6)	0
Čiastočná odpoveď n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medián DoR (mesiace) (95% IS)[d,e]	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

[a] Analýza PFS pri ukončení zberu údajov 24. júla 2019 (medián sledovania 10,15 mesiacov). Analýza OS pri ukončení zberu údajov 12. marca 2021 (medián sledovania 34,86 mesiacov). Hranice pre vyhlásenie účinnosti (1. skupina oproti 3. skupine: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-stranné) boli stanovené pomocou „Lan-DeMets alfa spending function“, ktorá sa približuje O'Brienovmu Flemingovmu prístupu. PFS sa hodnotilo pomocou BICR podľa RECIST v1.1.

[b] HR sú odvodené s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík stratifikovaného podľa PD-L1, histológie a štádia ochorenia.

[c] Dvojstranná p-hodnota je založená na log-rank teste stratifikovanom podľa PD-L1, histológie a štádia ochorenia.

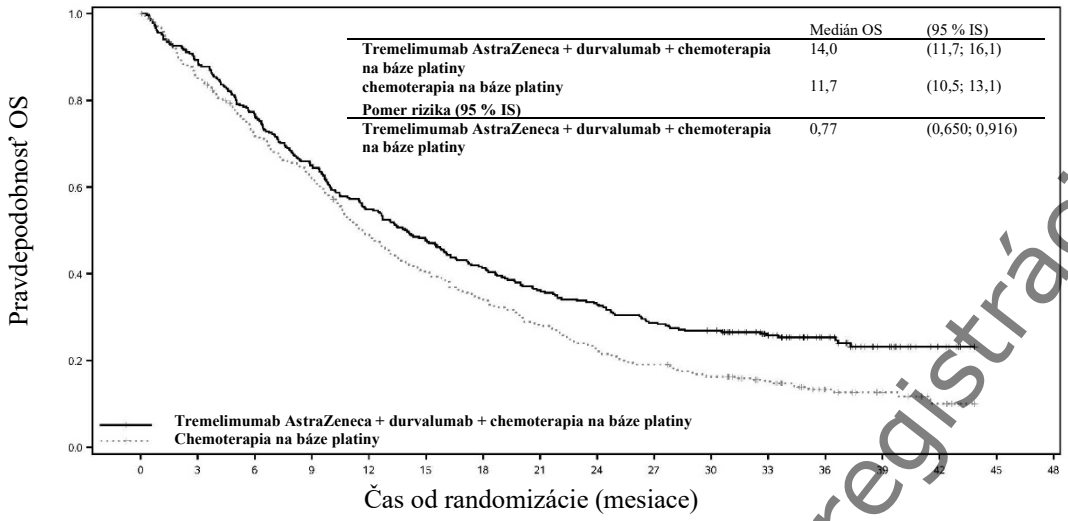
[d] Potvrdená objektívna odpoveď.

[e] Post-hoc analýza.

NR = Nedosiahol sa, IS = Interval spoľahlivosti

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

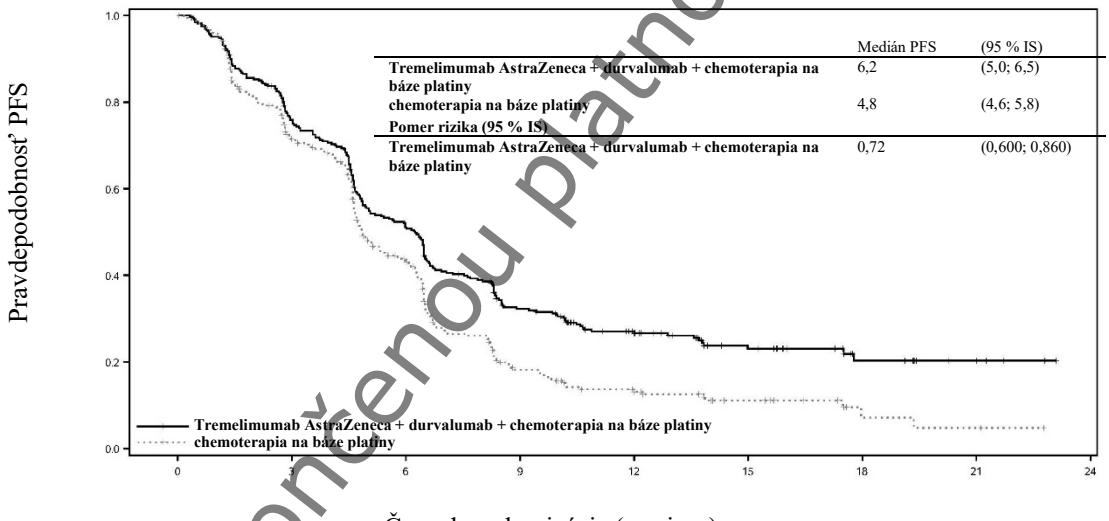
Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka OS



Počet pacientov v riziku

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

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka PFS



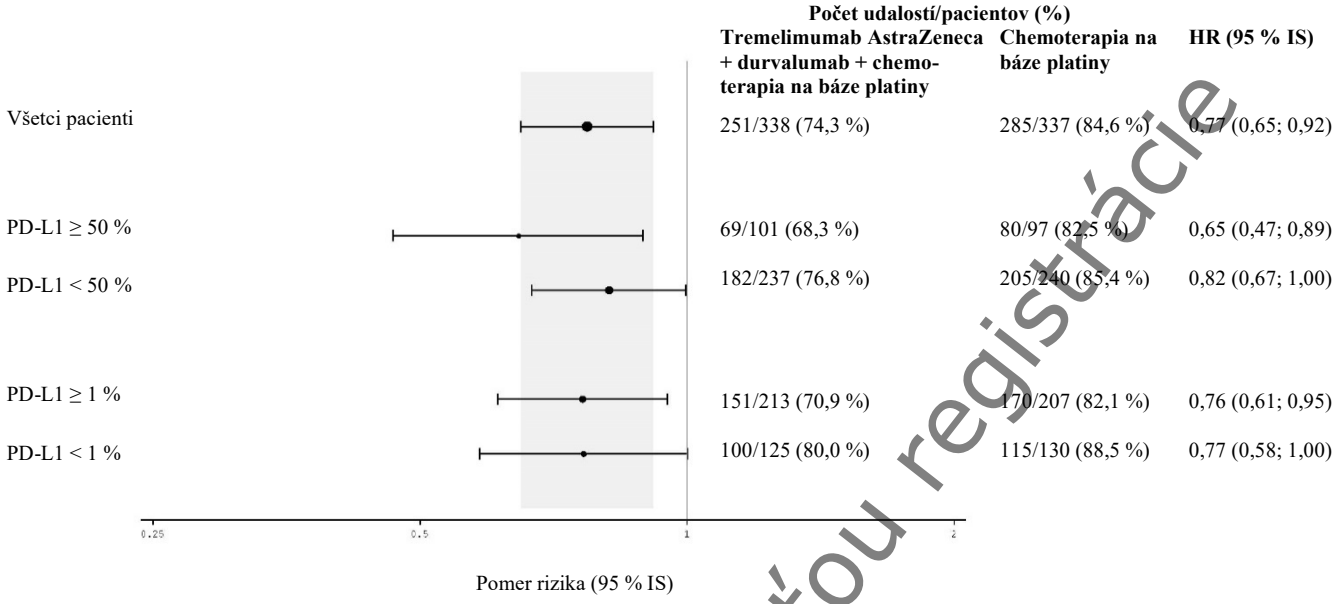
Počet pacientov v riziku

Mesiac	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapia na báze platiny									
	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemoterapia na báze platiny									
	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Na obrázku 3 sú zhrnuté výsledky účinnosti OS podľa expresie PD-L1 v nádore v rámci analýz vopred špecifikovaných podskupín.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Obrázok 3: Stromový graf (forest plot) OS podľa expresie PD-L1 pre Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapia na báze platiny oproti samotnej chemoterapii na báze platiny



Populácia starších osôb

V štúdii POSEIDON bolo celkovo 75 pacientov vo veku ≥ 75 rokov zaradených do skupín Tremelimumab AstraZeneca v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny (n=35) a samotná chemoterapia na báze platiny (n=40). V tejto podskupine štúdie sa pozoroval HR 1,05 (95 % IS: 0,64; 1,71) pre OS pre Tremelimumab AstraZeneca v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny oproti chemoterapii na báze platiny. Vzhľadom na prieskumný charakter tejto analýzy podskupiny nie je možné vyvodiť definitívne závery, avšak pri zvažovaní tohto režimu u starších pacientov sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tremelimumabom AstraZeneca v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe malígnych nádorov (s výnimkou nádorov centrálneho nervového systému, nádorov hematopoetického a lymfoidného tkaniva) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) tremelimumabu sa hodnotila v monoterapii a aj v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny.

Farmakokinetika tremelimumabu sa skúmala u pacientov pri dávkach v rozsahu od 75 mg do 750 mg (alebo 10 mg/kg) podávaných intravenózne jedenkrát každé 4 alebo 12 týždňov ako monoterapia. FK expozícia sa pri dávkach ≥ 75 mg zvýšila úmerne dávke (lineárna FK). Rovnovážny stav sa dosiahol približne v 12. týždni. Na základe populačnej FK analýzy, ktorá zahŕňala 1 605 pacientov liečených tremelimumabom v monoterapii alebo v kombinácii s durvalumabom s chemoterapiou alebo bez nej s rozsahom dávky ≥ 75 mg (alebo 1 mg/kg) každé 3 alebo 4 týždne, bol geometrický priemer distribučného objemu v rovnovážnom stave (V_{ss}) 6,33 l. Klírens (clearance, CL) tremelimumabu sa v priebehu času znížil pri kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou, čo viedlo ku geometrickému priemeru klírensu v rovnovážnom stave (CL_{ss}) v hodnote 0,309 l/deň v 365. deň; zníženie CL_{ss} nebolo považované za klinicky významné. Geometrický priemer terminálneho biologického polčasu ($t_{1/2}$) bol približne 14,2 dní. Primárnymi eliminačnými dráhami tremelimumabu sú proteínový katabolizmus sprostredkovaný retikuloendoteliálnym systémom alebo cieľovo sprostredkovaná dispozícia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie, rasa

Vek (22 – 97 rokov), telesná hmotnosť (34 – 149 kg), pohlavie, pozitívny stav protilátok proti liečivu (ADA), hladiny albumínu, hladiny LDH, hladiny kreatinínu, typ nádoru, rasa alebo výkonnostný stav podľa ECOG/WHO nemali žiadny klinicky významný vplyv na FK tremelimumabu.

Porucha funkcie obličiek

Mierna (klírens kreatinínu (creatinine clearance, CrCL) 60 až 89 ml/min) a stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCL) 30 až 59 ml/min) nemala žiadny klinicky významný vplyv na FK tremelimumabu. Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek (CrCL 15 až 29 ml/min) na FK tremelimumabu nie je známy; nie je možné určiť potenciálnu potrebu úpravy dávky. Keďže sa však monoklonálne protilátky IgG primárne nevylučujú prostredníctvom obličiek, neočakáva sa, že by zmena funkcie obličiek ovplyvnila expozíciu tremelimumabu.

Porucha funkcie pečene

Mierna porucha funkcie pečene (hladina bilirubínu ≤ ULN a hladina AST > ULN alebo hladina bilirubínu > 1,0- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) nemala žiadny klinicky významný vplyv na FK tremelimumabu. Vplyv stredne závažnej poruchy funkcie pečene (hladina bilirubínu > 1,5- až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) alebo závažnej poruchy funkcie pečene (hladina bilirubínu > 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) na FK tremelimumabu nie je známy; nie je možné určiť potenciálnu potrebu úpravy dávky. Avšak, keďže monoklonálne protilátky IgG nie sú primárne eliminované prostredníctvom hepatálnych dráh, neočakáva sa, že zmena funkcie pečene ovplyvní expozíciu tremelimumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia u zvierat

V chronickej 6-mesačnej štúdii na makakoch sa liečba tremelimumabom spájala s dávkou súvisiacim výskytom pretrvávajúcej hnačky a kožnej vyrážky, chrást a otvorených rán, ktoré limitovali dávku. Tieto klinické prejavy sa spájali tiež so zníženou chuťou do jedla a telesnou hmotnosťou a opuchnutými periférnymi lymfatickými uzlinami. Histopatologické nálezy korelujúce s pozorovanými klinickými prejavmi zahŕňali reverzibilný chronický zápal slepého čreva a hrubého čreva, mononukleárnu bunkovú infiltráciu do kože a hyperpláziu v lymfoidných tkanivách.

V slinnej žľaze, pankrease (acinárny), štítnej žľaze, prištítnych telieskach, nadobličkách, srdci, pažeráku, jazyku, periportálnej oblasti pečene, kostrovom svale, prostate, maternici, hypofýze, oku (spojovka, extraokulárne svaly) a choroidálneho plexu mozgu sa pozorovalo od dávky závislé zvýšenie výskytu a závažnosti mononukleárnej bunkovej infiltrácie so zápalom mononukleárnych buniek alebo bez zápalu. V tejto štúdii sa nezistila žiadna hladina NOAEL u zvierat liečených najnižšou dávkou 5 mg/kg/týždeň, ktorá si vyžadovala podpornú liečbu. Táto dávka poskytla na expozícii založenú bezpečnostnú hranicu 3 pre klinicky relevantnú expozíciu (berúc do úvahy druhový rozdiel v účinku).

Karcinogenita a mutagenita

Karcinogénny a genotoxický potenciál tremelimumabu sa neskúmal.

Reprodukčná toxikológia

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovala mononukleárna bunková infiltrácia do prostaty a maternice. Keďže štúdie fertility u zvierat sa s tremelimumabom neuskutočnili, klinický význam týchto zistení pre fertilitu nie je známy. V reprodukčných štúdiách sa podávanie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

tremelimumabu gravidným makakom počas obdobia organogenézy nespájalo s materskou toxicitou alebo účinkami na spontánne potraty, hmotnosť plodov alebo externé, viscerálne, skeletálne abnormality alebo hmotnosť vybraných fetálnych orgánov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
monohydrát histidínium-chloridu
dihydrát trehalózy
dihydrát edetanu disodného
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita v rámci používania sa preukázala počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a počas 48 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C) od času prípravy.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania v rámci používania a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 12 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C), pokiaľ riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Absencia rastu mikroorganizmov v pripravenom infúznom roztoku sa preukázala počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a počas 48 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C) od času prípravy.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1,25 ml koncentrátu v 2 ml injekčnej liekovke zo skla typu 1 so zátkou z elastoméru a fialovým odklápacím hliníkovým tesnením obsahujúcej 25 mg tremelimumabu. Veľkosť balenia s 1 injekčnou liekovkou.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

15 ml koncentrátu v 20 ml injekčnej liekovke zo skla typu 1 so zátkou z elastoméru a tmavomodrým odklápacím hliníkovým tesnením obsahujúcej 300 mg tremelimumabu. Veľkosť balenia s 1 injekčnou liekovkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava roztoku

Tremelimumab AstraZeneca sa dodáva v jednodávkovej injekčnej liekovke a neobsahuje žiadne konzervačné látky, musí sa preto dodržiavať aseptický postup.

- Liek vizuálne skontrolujte na prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. Tremelimumab AstraZeneca je číry až slabo opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok. Injekčnú liekovku vyraďte, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo spozorujete viditeľné častice. Injekčnú liekovku nepretrepávajte.

- Z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) Tremelimumabu AstraZeneca odoberte požadovaný objem a preneste ho do intravenózneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Zriedený roztok premiešajte opatrným prevrátením. Konečná koncentrácia zriedeného roztoku má byť v rozsahu 0,1 mg/ml a 10 mg/ml. Roztok neuchovávajte v mrazničke ani nepretrepávajte.

- Je nevyhnutná opatrnosť na zabezpečenie sterility pripravených roztokov.

- Po odobratí lieku z injekčnej liekovky opätovne neprepichujte injekčnú liekovku.

- Zlikvidujte akýkoľvek nepoužitý podiel, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

Podávanie

- Infúzny roztok podajte intravenózne počas 60 minút cez intravenóznu súpravu obsahujúcu sterilný, proteíny málo viažuci, in-line filter s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov.

- Nepodávajte súbežne s inými liekmi cez rovnakú infúznu súpravu.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1712/001 25 mg injekčná liekovka
EU/1/22/1712/002 300 mg injekčná liekovka

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Tremelimumabu AstraZeneca na trh v každom členskom štáte má držiteľ rozhodnutia o registrácii s príslušnou národnou kompetentnou autoritou odsúhlasiť obsah a formát edukačného programu, vrátane komunikačných médií, spôsobu distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu. Dodatočné opatrenie na minimalizáciu rizika je zamerané na zvýšenie informovanosti a poskytovanie informácií o symptómoch imunitne podmienených nežiaducich reakcií.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Tremelimumab AstraZeneca uvedený na trh, všetci lekári, u ktorých sa predpokladá, že budú používať Tremelimumab AstraZeneca, mali prístup/bude im poskytnutý nasledujúci edukačný materiál pre ich pacientov:

Karta pre pacienta

Kľúčové informácie na karte pre pacienta zahŕňajú:

- Upozornenie, že sa môžu vyskytnúť imunitne podmienené nežiaduce reakcie (povedané laicky) a ktoré môžu byť závažné.
- Popis symptómov imunitne podmienených nežiaducich reakcií.
- Pripomenutie, aby pacienti okamžite kontaktovali poskytovateľa zdravotnej starostlivosti a prediskutovali prejavy a symptómy.
- Priestor pre kontaktné údaje predpisujúceho lekára.
- Pripomenutie, aby nosili pacienti kartu stále so sebou.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
tremelimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg tremelimumabu.
Jedna injekčná liekovka s 1,25 ml koncentrátu obsahuje 25 mg tremelimumabu.
Jedna injekčná liekovka s 15 ml koncentrátu obsahuje 300 mg tremelimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, monohydrát histidínium-chloridu, dihydrát trehalózy, dihydrát edetanu disodného, polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

koncentrát na infúzny roztok

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

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1712/001 25 mg injekčná liekovka
EU/1/22/1712/002 300 mg injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml sterilný koncentrát
tremelimumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

AstraZeneca

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
tremelimumab

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tremelimumab AstraZeneca a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Tremelimumab AstraZeneca
3. Ako sa Tremelimumab AstraZeneca podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tremelimumab AstraZeneca
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tremelimumab AstraZeneca a na čo sa používa

Tremelimumab AstraZeneca je liek proti rakovine. Obsahuje liečivo tremelimumab, ktoré je druhom lieku nazývaným *monoklonálna protilátka*. Tento liek je navrhnutý tak, aby v tele rozpoznal špecifickú cieľovú látku. Tremelimumab AstraZeneca účinkuje tým, že pomáha vášmu imunitnému systému bojovať s rakovinou.

Tremelimumab AstraZeneca sa používa na liečbu typu rakoviny pľúc nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) u dospelých. Používa sa v kombinácii s inými liekmi proti rakovine (s durvalumabom a chemoterapiou).

Vzhľadom na to, že sa Tremelimumab AstraZeneca podáva v kombinácii s ďalšími liekmi proti rakovine, je dôležité, aby ste si prečítali tiež písomnú informáciu pre používateľa týchto ďalších liekov. Ak máte akékoľvek otázky o účinku lieku Tremelimumab AstraZeneca alebo prečo vám lekár predpísal tento liek, opytajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca vám nesmú podať
- ak ste alergický na tremelimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste niečím istý, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako vám podajú Tremelimumab AstraZeneca, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte autoimunitné ochorenie (ochorenie, pri ktorom imunitný systém tela napáda vlastné bunky);
- ak ste podstúpili transplantáciu orgánu;
- ak máte problémy s pľúcami alebo problémy s dýchaním;
- ak máte problémy s pečeňou.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak sa vás môže týkať ktorékoľvek z vyššie uvedeného, **porozprávajte sa svojím lekárom** predtým, ako vám podajú Tremelimumab AstraZeneca.

Keď vám podajú Tremelimumab AstraZeneca, môžu sa u vás objaviť niektoré **závažné vedľajšie účinky**.

Váš lekár vám môže podať ďalšie lieky, ktoré zabránia vážnejším komplikáciám a pomôžu zmierniť vaše príznaky. Váš lekár môže oddialiť podanie ďalšej dávky Tremelimumabu AstraZeneca alebo ukončiť vašu liečbu Tremelimumabom AstraZeneca. Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**:

- nový alebo zhoršujúci sa kašeľ, dýchavičnosť, bolesť v hrudníku (môžu to byť prejavy zápalu **pľúc**);
- nevoľnosť alebo vracanie, menší pocit hladu, bolesť v pravej strane vášho brucha, zožltnutie kože alebo očných bielok, ospalosť, tmavý moč alebo krvácanie alebo ľahšia tvorba podliatin, ako je bežné (môžu to byť prejavy zápalu **pečene**);
- hnačka alebo častejšie vyprázdňovanie stolice, ako je bežné, čierna, dechtovitá alebo lepkavá stolica obsahujúca krv alebo hlien, silná bolesť alebo citlivosť brucha (môžu to byť prejavy zápalu **čreva** alebo prederavenia čreva);
- rýchly tep srdca, extrémna únava, zvýšenie alebo úbytok telesnej hmotnosti, závrat alebo mdloby, vypadávanie vlasov, pocit chladu, zápcha, neustupujúca bolesť hlavy alebo neobvyklá bolesť hlavy (môžu to byť prejavy zápalu **žliaz**, najmä štítnej žľazy, nadobličiek, podmozgovej žľazy alebo podžalúdkovej žľazy);
- väčší pocit hladu alebo smädu, ako je bežné, častejšie močenie, ako je bežné, vysoká hladina cukru v krvi, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, sladký pach dychu, sladká alebo kovová pachuť v ústach alebo odlišný zápach moču alebo potu (môžu to byť prejavy **cukrovky**);
- zníženie množstva moču, ktorý vymočíte (môže to byť prejav zápalu **obličiek**);
- vyrážka, svrbenie, tvorba pľuzgierov na koži alebo vredov v ústach alebo na iných slizniciach (môžu to byť prejavy zápalu **kože**);
- bolesť v hrudníku, dýchavičnosť, nepravidelný tlkot srdca (môžu to byť prejavy zápalu **srdcového svalu**);
- svalová bolesť alebo slabosť alebo rýchla svalová únava (môžu to byť prejavy zápalu alebo iných problémov so **svalmi**);
- triaška alebo chvenie, svrbenie alebo vyrážka, začervenanie, dýchavičnosť alebo sipot, závrat alebo horúčka (môžu to byť prejavy **reakcií súvisiacich s infúziou**);
- záchvaty kŕčov, stuhnutosť šije, bolesť hlavy, horúčka, zimnica, vracanie, citlivosť očí na svetlo, zmätenosť a ospalosť (môžu to byť prejavy zápalu **mozgu** alebo blán obklopujúcich mozog a **miechu**);
- bolesť, slabosť a ochrnutie rúk, chodidiel alebo horných končatín (môžu to byť prejavy zápalu **nervov**, Guillainovho-Barrého syndrómu);
- krvácanie (z nosa alebo ďasien) a/alebo tvorba podliatin (môžu to byť prejavy **nízkeho počtu krvných doštičiek**).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Deti a dospievajúci
Tremelimumab AstraZeneca sa nemá podávať deťom a dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Tremelimumab AstraZeneca
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných prípravkov a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárky predpis, povedzte to svojmu lekárovi.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tehotenstvo a plodnosť
Tento liek **sa neodporúča používať počas tehotenstva**. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi. Ak ste žena v plodnom veku, musíte počas liečby Tremelimumabom AstraZeneca a minimálne počas 3 mesiacov po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie
Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Nie je známe, či Tremelimumab AstraZeneca prechádza do materského mlieka u ľudí. Môže vám odporučiť, aby ste počas liečby a minimálne počas 3 mesiacov po poslednej dávke nedojčili.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Nie je pravdepodobné, že Tremelimumab AstraZeneca ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak však máte vedľajšie účinky, ktoré ovplyvňujú vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať, pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov buďte opatrný.

Tremelimumab AstraZeneca má nízky obsah sodíka
Tremelimumab AstraZeneca obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej dávke, teda v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Tremelimumab AstraZeneca podáva

Tremelimumab AstraZeneca vám podajú v nemocnici alebo klinike pod dohľadom skúseného lekára. Podáva sa v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou.

Odporúčaná dávka
- Ak je vaša telesná hmotnosť 34 kg alebo viac, dávka je 75 mg každé 3 týždne.
- Ak je vaša telesná hmotnosť menej ako 34 kg, dávka bude 1 mg na kg vašej telesnej hmotnosti každé 3 týždne.

Lekár vám Tremelimumab AstraZeneca podá pomocou infúzie (po kvapkách) do žily počas približne 1 hodiny.

Zvyčajne dostanete celkovo 5 dávok Tremelimumabu AstraZeneca. Prvé 4 dávky sa podávajú v 1., 4., 7. a 10. týždni. Piata dávka sa zvyčajne podáva o 6 týždňov neskôr, v 16. týždni. Váš lekár rozhodne, koľko terapií potrebujete.

Keď sa Tremelimumab AstraZeneca podáva v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou, najprv vám podajú Tremelimumab AstraZeneca, potom durvalumab a následne chemoterapiu.

Ak vynecháte návštevu lekára s podaním dávky Tremelimumabu AstraZeneca
Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku. Ak vynecháte návštevu lekára, **okamžite kontaktujte svojho lekára**, aby ste si dohodli náhradný termín návštevy.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď vám podajú Tremelimumab AstraZeneca, môžu sa u vás objaviť niektoré závažné vedľajšie účinky. Podrobný zoznam týchto vedľajších účinkov, **pozri časť 2**.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ktoré boli hlásené v rámci klinickej štúdie u pacientov dostávajúcich Tremelimumab AstraZeneca v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
- infekcia horných dýchacích ciest,
- infekcia pľúc (pneumónia),
- nízky počet červených krviniek,
- nízky počet bielych krviniek,
- nízky počet krvných doštičiek,
- znížená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu alebo zvýšenie telesnej hmotnosti,
- znížená chuť do jedla,
- kašeľ,
- nevoľnosť,
- hnačka,
- vracanie,
- zápcha,
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene (zvýšená hladina aspartátaminotransferázy; zvýšená hladina alanínaminotransferázy),
- vypadávanie vlasov,
- kožná vyrážka
- svrbenie,
- bolesť kĺbov (artralgia),
- pocit únavy alebo slabosti,
- horúčka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- ochorenie podobné chrípke,
- plesňová infekcia v ústach,
- nízky počet bielych krviniek s prejavmi horúčky,
- nízky počet červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (pancytopénia),
- zvýšená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť rýchly tep srdca alebo úbytok telesnej hmotnosti,
- znížené vylučovanie hormónov tvorených v nadobličkách, ktoré môže spôsobiť únavu,
- znížená funkcia podmozgovej žľazy; zápal podmozgovej žľazy,
- zápal štítnej žľazy (tyreoiditída),
- zápal pľúc (pneumonitída),
- zachrípnutý hlas (dysfónia),
- zápal úst alebo pier,
- neobvyklé výsledky vyšetrenia funkcie podžalúdkovej žľazy
- bolesť žalúdka,
- zápal čriev (kolitída),
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída),
- zápal pečene, ktorý môže spôsobiť nevoľnosť alebo menší pocit hladu (hepatitída),
- svalová bolesť (myalgia),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie obličiek (zvýšená hladina kreatinínu v krvi),
- bolesť pri močení (dyzúria),
- opuch nôh (periférny edém),
- reakcia na infúziu lieku, ktorá môže spôsobiť horúčku alebo sčervenanie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- infekcie zubov a mäkkých tkanív úst,
- nízky počet krvných doštičiek s prejavmi nadmerného krvácania a tvory podliatin (imunitná trombocytopénia),

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

- močová úplavica (diabetes insipidus),
- cukrovka (diabetes mellitus) 1. typu,
- zápal mozgu (encefalitída),
- zápal srdca (myokarditída),
- tvorba jaziev v pľúcnom tkanive,
- tvorba pľuzgierov na koži,
- nočné potenie,
- zápal kože,
- zápal svalov (myozitída),
- zápal svalov a ciev,
- zápal obličiek (nefritída), ktorý môže znížiť množstvo moču,
- zápal močového mechúra (cystitída). Medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha.

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené s neznámou frekvenciou (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
- stav, keď svaly zoslabnú a dochádza k rýchlej svalovej únave (myasténia gravis),
- zápal nervov (Guillainov-Barrého syndróm),
- zápal blán obklopujúcich miechu a mozog (meningitída),
- prederavenie čreva (intestinálna perforácia).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca vám podajú v nemocnici alebo klinike a za jeho uchovávanie bude zodpovedný zdravotnícky pracovník.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte, ak je liek zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice.

Neuchovávajte akýkoľvek nepoužitý podiel infúzneho roztoku na opätovné použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tremelimumab AstraZeneca obsahuje
Liečivo je tremelimumab.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Každý ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje buď 300 mg tremelimumabu v 15 ml koncentrátu alebo 25 mg tremelimumabu v 1,25 ml koncentrátu.

Ďalšie zložky sú: histidín, monohydrát histidínium-chloridu, dihydrát trehalózy, dihydrát edetanu disodného (pozri časť 2 „Tremelimumab AstraZeneca má nízky obsah sodíka“), polysorbát 80, voda na injekcie.

Ako vyzerá Tremelimumab AstraZeneca a obsah balenia
Tremelimumab AstraZeneca koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát) je sterilný, čiry až slabo opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok bez konzervačných látok a bez viditeľných častíc.

Je dostupný v baleniach obsahujúcich buď 1 sklenenú injekčnú liekovku s 1,25 ml koncentrátu alebo 1 sklenenú injekčnú liekovku s 15 ml koncentrátu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

Uplynutím platnosťou registrácie

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava a podávanie infúzie

- Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. Koncentrát je číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok bez viditeľných častíc. Injekčnú liekovku vyraďte, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo spozorujete viditeľné častice.
- Injekčnú liekovku nepretrepávajte.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

- Z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) odoberte požadovaný objem a preneste ho do intravenózneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) tak, aby ste pripravili zriedený roztok s konečnou koncentráciou v rozsahu 0,1 až 10 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte opatrným prevrátením.
- Liek použite okamžite po zriedení. Zriedený roztok sa nesmie uchovávať v mrazničke. Ak sa nepoužije okamžite, celkový čas od prepichnutia injekčnej liekovky do začiatku podávania nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 12 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C). Ak sa intravenózny vak uchovával v chladničke, pred použitím sa musí nechať dosiahnuť izbovú teplotu. Infúzny roztok podajte intravenózne počas 1 hodiny s použitím sterilného, proteíny málo viažuceho, in-line filtra s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov.
- Nepodávajte súbežne iné lieky cez rovnakú infúznu súpravu.
- Tremelimumab AstraZeneca sa dodáva v jednodávkovej injekčnej liekovke. Zlikvidujte akýkoľvek nepoužitý podiel, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie