PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg tremelimumaba.
Ena viala z 1,25 ml koncentrata vsebuje 25 mg tremelimumaba.
Ena viala s 15 ml koncentrata vsebuje 300 mg tremelimumaba.

Tremelimumab je humani imunoglobulin G2 usmerjen proti citotoksičnemu T-limfocitnemu antigenu 4 (CTLA-4), monoklonsko prititelo IgG2a, pridobljeno v celicah mišjega mieloma s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat).

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina brez ali skoraj brez vidnih delcev. Raztopina ima pH približno 5,5 in osmolalnost približno 285 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca je v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDCRP) brez senzibilizirajočih mutacij EGFR ali pozitivnih mutacij ALK.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Tremelimumab AstraZeneca mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje zdravila Tremelimumab AstraZeneca prikazuje preglednica 1.

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje zdravila Tremelimumab AstraZeneca

Indikacija	Priporočeni odmerek zdravila Tremelimumab AstraZeneca	Trajanje zdravljenja
Metastatski NDCRP	Med kemoterapijo s platino: 75 mg[a] v kombinaciji s 1500 mg durvalumaba[b] in kemoterapijo na osnovi platine[c]	Do največ 5 odmerkov. V primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov lahko bolniki

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Indikacija	Priporočeni odmerek zdravila Tremelimumab AstraZeneca	Trajanje zdravljenja
	na 3 tedne (21 dni) 4 cikle (12 tednov). <u>Po kemoterapiji s platino:</u> Durvalumab 1500 mg[c] na 4 tedne in vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom (na podlagi histologije)[c,d] na 4 tedne. Peti odmerek 75 mg zdravila Tremelimumab AstraZeneca[e,f] je treba dati 16. teden, hkrati s 6. odmerkom durvalumaba.	prejmejo manj kot pet odmerkov zdravila Tremelimumab AstraZeneca v kombinaciji s 1.500 mg durvalumaba in kemoterapijo na osnovi platine.

[a] Za Tremelimumab AstraZeneca je bolnikom z metastatskim NDCRP in telesno maso 34 kg ali manj treba odmerek določiti glede na telesno maso, in sicer 1 mg/kg zdravila Tremelimumab AstraZeneca, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 34 kg. Za durvalumab je bolnikom s telesno maso 30 kg ali manj treba odmerek določiti glede na telesno maso, in sicer 20 mg/kg durvalumaba, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 30 kg.

[b] Če je zdravilo Tremelimumab AstraZeneca uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, za informacije o odmerjanju glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za durvalumab.

[c] Če je zdravilo Tremelimumab AstraZeneca uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, za informacije o odmerjanju glejte tudi povzetke glavnih značilnosti zdravil za nab-paklitaksel, gemcitabin, pemetreksed in karboplatin ali cisplatin.

[d] Pri bolnikih z neploščatoceličnimi tumorji, ki so med obdobjem kemoterapije na osnovi platine prejemali pemetreksed in karboplatin/cisplatin, razmislite o vzdrževalni uporabi pemetrekseda.

[e] V primeru odloga/odlogov odmerka je mogoče peti odmerek zdravila Tremelimumab AstraZeneca dati po 16. tednu, skupaj z durvalumabom.

[f] Če bolnik prejme manj kot 4 cikle kemoterapije na osnovi platine, je treba preostale cikle zdravila Tremelimumab AstraZeneca (do skupno 5) dati med obdobjem po kemoterapiji na osnovi platine.

Med uporabo zdravila Tremelimumab AstraZeneca v kombinaciji z durvalumabom odmerkov ni priporočljivo povečevati ali zmanjševati. Pri posameznem bolniku se lahko glede na varnost in prenašanje pokaže potreba po odložitvi odmerka ali prenehanju uporabe zdravila, glejte preglednico 2.

Smernice za obravnavanje imunsko pogojenih neželenih učinkov so opisane v preglednici 2 (glejte poglavje 4.4). Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za durvalumab.

Preglednica 2. Priporočila za prilagoditev in vodenje zdravljenja med uporabo zdravila Tremelimumab AstraZeneca v kombinaciji z durvalumabom

Neželeni učinki	Izrazitost[a]	Prilagoditev zdravljenja	Zdravljenje s kortikosteroidi, če ni navedeno drugače[b]
Imunsko pogojeni pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč	2. stopnja	Odložite uporabo odmerka[c]	Uvedite 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

Neželeni učinki	Izrazitost[a]	Prilagoditev zdravljenja	Zdravljenje s kortikosteroidi, če ni navedeno drugače[b]
Imunsko pogojeni hepatitis	ALT ali AST > 3 – ≤ 5 x ZNM ali celokupni bilirubin > 1,5 – ≤ 3 x ZNM	Odložite uporabo odmerka[c]	Uvedite 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte
	ALT ali AST > 5 – ≤ 10 x ZNM	Odložite uporabo durvalumaba in trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tremelimumab AstraZeneca	
	Sočasno ALT ali AST > 3 x ZNM in celokupni bilirubin > 2 x ZNM[d]	Trajno prenehajte uporabljati	
	ALT ali AST > 10 x ZNM ali celokupni bilirubin > 3 x ZNM		
Imunsko pogojeni kolitis ali driska	2. stopnja	Odložite uporabo odmerka[c]	Uvedite 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	
Perforacija črevesa	KATERA KOLI stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	V primeru suma na perforacijo črevesa se morate nemudoma posvetovati s kirurgom
Imunsko pogojeni hipertiroidizem, tiroiditis	2.-4. stopnja	Odložite uporabo odmerka, dokler stanje ni klinično stabilno	Simptomatsko zdravljenje, glejte poglavje 4.8
Imunsko pogojeni hipotiroidizem	2.-4. stopnja	Brez sprememb	Uvedite nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni, kot je klinično indicirano
Imunsko pogojena nadledvična insuficienca ali hipofizitis/hipopituitarizem	2.-4. stopnja	Odložite uporabo odmerka, dokler stanje ni klinično stabilno	Uvedite 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte; uvedite hormonsko nadomestno zdravljenje, kot je klinično indicirano

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Neželeni učinki	Izrazitost[a]	Prilagoditev zdravljenja	Zdravljenje s kortikosteroidi, če ni navedeno drugače[b]
Imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1	2.-4. stopnja	Brez sprememb	Začnite zdravljenje z insulinom, kot je klinično indicirano
Imunsko pogojeni nefritis	2. stopnja s kreatininom v serumu > 1,5 – 3 x (ZNM ali izhodiščna vrednost)	Odložite uporabo odmerka[c]	Uvedite 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte
	3. stopnja s kreatininom v serumu > 3 x izhodiščna vrednost ali > 3-6 x ZNM; 4. stopnja s kreatininom v serumu > 6 x ZNM	Trajno prenehajte uporabljati	
Imunsko pogojeni izpuščaj ali dermatitis (vključno s pemfigoidom)	2. stopnja > 1 teden	Odložite uporabo odmerka[c]	Uvedite 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte
	3. stopnja		
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	
Imunsko pogojeni miokarditis	2.-4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	Uvedite 2 do 4 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte[e]
Imunsko pogojeni miozitis/polimiozitis	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo odmerka[c,f]	Uvedite 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	
Z infundiranjem povezane reakcije	1. ali 2. stopnja	Infundiranje prekinite ali upočasnite hitrost infundiranja	V poštev pride premedikacija za preprečitev infuzijskih reakcij v prihodnje
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	Hude z infundiranjem povezane reakcije obravnavajte po standardih ustanove, ustreznih smernicah za klinično prakso in/ali smernicah strokovnih društev
Okužba	3. ali 4. stopnja	Odložite uporabo odmerka, dokler stanje ni klinično stabilno	

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Neželeni učinki	Izrazitost[a]	Prilagoditev zdravljenja	Zdravljenje s kortikosteroidi, če ni navedeno drugače[b]
Imunsko pogojena miastenija gravis	2.-4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	Uvedite 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte
Imunsko pogojeni encefalitis	2.-4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	Uvedite 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki[g]	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo odmerka[c]	Uvedite 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta in nato postopoma zmanjšujte
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	
Ne imunsko pogojeni neželeni učinki	2. in 3. stopnja	Odložite uporabo odmerka do zmanjšanja na ≤ 1. stopnjo ali vrnitev na izhodišče	
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati[h]	

[a] Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzija 4.03. ALT = alanin-aminotransferaza, AST = aspartat-aminotransferaza, IZV = izhodiščna vrednost, ZNM = zgornja normalna meja.

[b] Po izboljšanju na ≤ 1. stopnjo je treba začeti s postopnim zmanjševanjem kortikosteroida in ga zmanjševati v obdobju vsaj 1 meseca. Če ni izboljšanja ali se pojavi poslabšanje, je mogoče povečati odmerek kortikosteroidov in/ali uporabiti dodatne sistemske imunosupresive.

[c] Po odložitvi uporabe je mogoče zdravilo Tremelimumab AstraZeneca in/ali durvalumab znova začeti uporabljati v 12 tednih, če se neželeni učinki izboljšajo na ≤ 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroida zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona ali ekvivalenta na dan. V primeru ponovnih neželenih učinkov 3. stopnje je treba zdravljenje z zdravilom Tremelimumab AstraZeneca in durvalumabom trajno prenehati, kot pride v poštev.

[d] Pri bolnikih, ki imajo kakšen drug vzrok, upoštevajte priporočila za zvišanje AST ali ALT brez sočasnega zvišanja bilirubina.

[e] Če kljub kortikosteroidom v 2 do 3 dneh ni izboljšanja, takoj začnite dodatno imunosupresivno zdravljenje. Po izginotju (≤ 1. stopnja) je treba začeti s postopnim zmanjševanjem kortikosteroida in ga zmanjševati v obdobju vsaj 1 meseca.

[f] Če se neželeni učinek v 30. dneh ne zmanjša na ≤ 1. stopnjo ali če ima bolnik znake respiracijske insuficience, trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tremelimumab AstraZeneca in durvalumab.

[g] Vključuje imunsko trombocitopenijo in pankreatitis.

[h] Z izjemo laboratorijskih nepravilnosti 4. stopnje, pri katerih se je treba o prenehanju odločiti na podlagi spremljajočih kliničnih znakov/simptomov in klinične presoje.

V primeru domnevnih imunsko pogojenih neželenih učinkov je potrebno ustrezno ovrednotenje, da bi potrdili etiologijo oziroma izključili druge etiologije.

Posebne populacije

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Tremelimumab AstraZeneca pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Starejše osebe
Starejšim bolnikom (starim ≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Podatkov o bolnikih, starih 75 let ali več, je malo.

Okvara ledvic
Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka zdravila Tremelimumab AstraZeneca ni treba prilagoditi. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic ni dovolj, da bi bilo mogoče podati priporočila za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter
Podatkov o bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter je malo. Ker so procesi v jetrih le v majhni meri vključeni v očistek tremelimumaba, bolnikom z okvaro jeter odmerka zdravila Tremelimumab AstraZeneca ni treba prilagoditi, saj ni pričakovati razlike v izpostavljenosti (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca je namenjeno za intravensko uporabo in se po razredčenju daje v 1-urni intravenski infuziji.

Če je zdravilo Tremelimumab AstraZeneca uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je treba zdravilo Tremelimumab AstraZeneca dati prvo, nato na dan uporabe sledita durvalumab in potem kemoterapija na osnovi platine.

Če je zdravilo Tremelimumab AstraZeneca uporabljeno kot peti odmerek v kombinaciji z durvalumabom in vzdrževalnim zdravljenjem s pemetreksedom 16. teden, je treba zdravilo Tremelimumab AstraZeneca dati prvo, nato na dan uporabe sledita durvalumab in potem kemoterapija na osnovi platine.

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab in kemoterapijo na osnovi platine je treba dati v ločenih intravenskih infuzijah. Dajanje zdravila traja po 1 uro tako za Tremelimumab AstraZeneca kot za durvalumab. Za informacije o dajanju kemoterapije na osnovi platine glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za informacije o dajanju vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za vsako infundiranje je treba uporabiti ločene infuzijske vrečke in filtre.

V 1. ciklu mora zdravilu Tremelimumab AstraZeneca slediti durvalumab, in sicer z začetkom približno 1 uro (največ 2 uri) po koncu infundiranja zdravila Tremelimumab AstraZeneca. Infundiranje kemoterapije na osnovi platine se mora začeti približno 1 uro (največ 2 uri) po koncu infundiranja durvalumaba. Če med 1. ciklom ni klinično pomembnih težav, je mogoče naslednje cikle durvalumaba po zdravnikovi presoji dati takoj po zdravilu Tremelimumab AstraZeneca, čas med koncem infundiranja durvalumaba in začetkom kemoterapije pa je mogoče skrajšati na 30 minut.

Za navodila o razredčenju zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, so se pojavili imunsko pogojeni pnevmonitis ali intersticijska bolezen pljuč, opredeljena s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa. Sum na pnevmonitis je treba potrditi z radiografskim slikanjem, izključiti je treba druge infekcijske in z boleznijo povezane etiologije ter ga obravnavati v skladu s priporočili v poglavju 4.2.

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni hepatitis, opredeljen s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede nenormalnih izvidov jetrnih testov, in sicer pred zdravljenjem, redno med zdravljenjem s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo ter kot je potrebno glede na klinično oceno. Imunsko pogojeni hepatitis je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, sta se pojavila imunsko pogojeni kolitis ali driska, opredeljena s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom, so poročali o perforaciji črevesa in perforaciji debelega črevesa. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa/driske in perforacije črevesa ter jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Imunsko pogojeni hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, so se pojavili hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis; hipertiroidizmu lahko sledi hipotiroidizem (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede nenormalnih izvidov preiskav delovanja ščitnice, in sicer pred zdravljenjem, redno med zdravljenjem ter kot je potrebno glede na klinično oceno. Imunsko pogojeni hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Imunsko pogojena nadledvična insuficienca

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavila imunsko pogojena nadledvična insuficienca (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov nadledvične insuficience. V primeru simptomatske nadledvične insuficience je treba bolnike obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavila imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1 (glejte poglavje 4.8); ta se lahko najprej pokaže z diabetično ketoacidozo, ki je lahko smrtna, če ni odkrita zgodaj. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov sladkorne bolezni tipa 1. V primeru simptomatske sladkorne bolezni tipa 1 je treba bolnike obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni hipofizitis ali hipopituitarizem (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov hipofizitisa ali hipopituitarizma. V primeru simptomatskega hipofizitisa ali hipopituitarizma je treba bolnike obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Imunsko pogojeni nefritis

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni nefritis, opredeljen s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba pred zdravljenjem in redno med zdravljenjem kontrolirati glede nenormalnih izvidov delovanja ledvic ter jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Imunsko pogojeni izpuščaj

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojen izpuščaj ali dermatitis (vključno s pemfigoidom), opredeljen s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1, so poročali o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov izpuščaja ali dermatitisa in jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Imunsko pogojeni miokarditis

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni miokarditis, ki je lahko smrten (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunsko pogojenega miokarditisa in jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Imunsko pogojeni pankreatitis

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni pankreatitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunsko pogojenega pankreatitisa in jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Glede na mehanizem delovanja tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom se lahko pojavijo še drugi potencialno imunsko pogojeni neželeni učinki. Pri bolnikih, zdravljenih s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom, so opažali naslednje imunsko pogojene neželene učinke: miastenijo gravis, miozitis, polimiozitis, meningitis, encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, imunsko trombocitopenijo in neinfekcijski cistitis. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov in jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Z infundiranjem povezane reakcije

Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij. Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, so poročali o hudih z infundiranjem povezanih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Z infundiranjem povezane reakcije je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Za bolezen specifični previdnostni ukrepi

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Metastatski NDCRP

Podatkov o starejših bolnikih (≥ 75 let), zdravljenih s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je malo (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Morebitno korist/tveganje te sheme je priporočljivo skrbno pretehtati za vsakega bolnika posebej.

Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije

V klinične študije niso bili vključeni bolniki, ki so imeli kaj od naslednjega: aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko bolezen, aktivne in/ali nezdravljene metastaze v možganih, anamnezo imunske pomanjkljivosti, prejemanje sistemske imunosupresije v 14 dneh pred začetkom zdravljenja s tremelimumabom ali durvalumabom (razen fiziološkega odmerka sistemskih kortikosteroidov, tj. ≤ 10 mg/dan prednizona ali ekvivalenta), nenadzorovano sočasno bolezen, aktivno tuberkulozo ali hepatitis B ali C ali okužbo s HIV, ali bolniki, ki so prejeli živo oslabljeno cepivo v 30 dneh pred ali po začetku zdravljenja s tremelimumabom ali durvalumabom. Ker podatkov o teh skupinah bolnikov ni, je treba tremelimumab pri takšnih bolnikih uporabljati previdno ter po skrbni oceni možnih koristi in tveganj za vsakega posameznega bolnika.

Vsebnost natrija

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sistemski kortikosteroidi oziroma imunosupresivi lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost tremelimumaba, zato jih pred uvedbo tremelimumaba ni priporočljivo uporabljati; izjema so fiziološki odmerki sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizona ali ekvivalenta). Vendar pa se kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po uvedbi tremelimumaba za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil s tremelimumabom niso izvedli. Ker sta glavni poti odstranjevanja tremelimumaba katabolizem beljakovin prek retikuloendotelijskega sistema ali tarčno posredovana razgradnja, presnovnih medsebojnih delovanj z zdravili ni pričakovati. Farmakokinetična medsebojna delovanja med tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine so ocenili v študiji POSEIDON. Izkazalo se je, da med sočasnim zdravljenjem ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med tremelimumabom, durvalumabom, nab-paklitakselom, gemcitabinom, pemetreksedom, karboplatinom ali cisplatinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s tremelimumabom in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku tremelimumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tremelimumaba pri nosečnicah ni. Glede na mehanizem delovanja lahko tremelimumab vpliva na ohranitev nosečnosti in bi v primeru uporabe pri nosečnici lahko škodoval plodu. V reprodukcijskih študijah na živalih dajanje tremelimumaba brejim opicam cynomolgus med obdobjem organogeneze ni bilo povezano ne z maternalno toksičnostjo ne s kakršnim koli vplivom na ohranitev brejosti ali embriofetalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Znano je, da humani IgG2 prehajajo skozi placentno pregrado. Tremelimumaba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Dojenje

O prisotnosti tremelimumaba v materinem mleku pri človeku, o njegovi absorpciji in vplivih na dojenega dojenčka ali o vplivih na nastajanje mleka ni podatkov. Humani IgG2 se izločajo v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov tremelimumaba pri dojenih otrocih je treba doječim ženskam naročiti, naj med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku ne dojijo.

Plodnost

Podatkov o možnih vplivih tremelimumaba na plodnost pri človeku ali živalih ni. So pa v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov opažali infiltracijo mononuklearnih celic v prostato in maternico (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen teh izsledkov za plodnost ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tremelimumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Izsledki o varnosti tremelimumaba, uporabljenega v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, temeljijo na podatkih 330 bolnikov z metastatskim NDCRP. Najpogostejši (> 20 %) neželeni učinki so bili anemija (49,7 %), navzea (41,5 %), nevtropenija (41,2 %), utrujenost (36,1 %), izpuščaj (25,8 %), trombocitopenija (24,5 %) in driska (21,5 %). Najpogostejši (> 2 %) neželeni učinki ≥ 3. stopnje so bili nevtropenija (23,9 %), anemija (20,6 %), pljučnica (9,4 %), trombocitopenija (8,2 %), levkopenija (5,5 %), utrujenost (5,2 %), zvišana lipaza (3,9 %), zvišana amilaza (3,6 %), febrilna nevtropenija (2,4 %), kolitis (2,1 %) in zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (2,1 %).

Zaradi neželenih učinkov so tremelimumab prenehali uporabljati pri 4,5 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila prenehanje zdravljenja, sta bila pljučnica (1,2 %) in kolitis (0,9 %).

Zaradi neželenih učinkov so uporabo tremelimumaba prekinili pri 40,6 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev uporabe, so bili nevtropenija (13,6 %), trombocitopenija (5,8 %), levkopenija (4,5 %), driska (3,0 %), pljučnica (2,7 %), zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (2,4 %), utrujenost (2,4 %), zvišana lipaza (2,4 %), kolitis (2,1 %), hepatitis (2,1 %) in izpuščaj (2,1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 3 prikazuje (če ni navedeno drugače) pojavnost neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine v študiji POSEIDON, v kateri je tremelimumab prejemalo 330 bolnikov. Bolniki so bili tremelimumabu izpostavljeni mediano 20 tednov.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti. Ustrezne kategorije pogostnosti za vsak neželeni učinek so opredeljene kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Preglednica 3. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine

	75 mg tremelimumaba z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine		
Izraz	**Katere koli stopnje (%)**		**3.-4. stopnja (%)**
Infekcijske in parazitske bolezni			
Okužbe zgornjih dihal[a]	Zelo pogosti	15,5	0,6
Pljučnica[b]	Zelo pogosti	14,8	7,3
Gripa	Pogosti	3,3	0
Oralna kandidoza	Pogosti	2,4	0,3
Zobne okužbe in okužbe ustnih mehkih tkiv[c]	Občasni	0,6	0,3
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Anemija[d]	Zelo pogosti	49,7	20,6
Nevtropenija[d,e]	Zelo pogosti	41,2	23,9
Trombocitopenija[d,f]	Zelo pogosti	24,5	8,2
Levkopenija[d,g]	Zelo pogosti	19,4	5,5
Febrilna nevtropenija[d]	Pogosti	3,0	2,1
Pancitopenija[d]	Pogosti	1,8	0,6
Imunska trombocitopenija	Občasni	0,3	0
Bolezni endokrinega sistema			
Hipotiroidizem[h]	Zelo pogosti	13,3	0
Hipertiroidizem[i]	Pogosti	6,7	0
Nadledvična insuficienca	Pogosti	2,1	0,6
Hipopituitarizem/hipofizitis	Pogosti	1,5	0,3
Tiroiditis[j]	Pogosti	1,2	0
Diabetes insipidus	Občasni	0,3	0,3
Sladkorna bolezen tipa 1	Občasni	0,3	0,3
Presnovne in prehranske motnje			
Zmanjšan apetit[d]	Zelo pogosti	28,2	1,5
Bolezni živčevja			
Encefalitis[k]	Občasni	0,6	0,6
Miastenija gravis[l]	Ni znano		
Guillain-Barréjev sindrom[l]	Ni znano		
Meningitis[l]	Ni znano		
Srčne bolezni			
Miokarditis[m]	Občasni	0,3	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Kašelj/produktiven kašelj	Zelo pogosti	12,1	0
Pnevmonitis[n]	Pogosti	4,2	1,2
Disfonija	Pogosti	2,4	0
Intersticijska bolezen pljuč	Občasni	0,6	0
Bolezni prebavil			
Navzea[d]	Zelo pogosti	41,5	1,8
Driska	Zelo pogosti	21,5	1,5
Zaprtje[d]	Zelo pogosti	19,1	0
Bruhanje[d]	Zelo pogosti	18,2	1,2
Stomatitis[d,o]	Pogosti	9,7	0
Zvišana amilaza[l]	Pogosti	8,5	3,6
Bolečine v trebuhu[p]	Pogosti	7,3	0
Zvišana lipaza[l]	Pogosti	6,4	3,9
Kolitis[q]	Pogosti	5,5	2,1
Pankreatitis[r]	Pogosti	2,1	0,3
Perforacija črevesa[l]	Ni znano		

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Perforacija debelega črevesa[l]	Ni znano		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Zvišana aspartat-aminotransferaze/zvišana alanin-aminotransferaza[s]	Zelo pogosti	17,6	2,1
Hepatitis[t]	Pogosti	3,9	0,9
Bolezni kože in podkožja			
Alopecija[d]	Zelo pogosti	10,0	0
Izpuščaj[u]	Zelo pogosti	26,1	1,5
Srbenje	Zelo pogosti	10,9	0
Dermatitis	Občasni	0,6	0
Nočno znojenje	Občasni	0,6	0
Pemfigoid	Občasni	0,3	0,3
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Artralgija	Zelo pogosti	12,4	0,3
Mialgija	Pogosti	4,2	0
Miozitis	Občasni	0,3	0,3
Polimiozitis	Občasni	0,3	0,3
Bolezni sečil			
Zvišan kreatinin v krvi	Pogosti	6,4	0,3
Dizurija	Pogosti	1,5	0
Nefritis	Občasni	0,6	0
Neinfekcijski cistitis	Občasni	0,6	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Utrujenost[d]	Zelo pogosti	36,1	5,2
Zvišana telesna temperatura	Zelo pogosti	16,1	0
Periferni edemi[v]	Pogosti	8,5	0
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			
Z infundiranjem povezana reakcija[w]	Pogosti	3,9	0,3

[a] Vključuje laringitis, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinuzitis, tonzilitis, traheobronhitis in okužbo zgornjih dihal.

[b] Vključuje pljučnico zaradi Pneumocystis jirovecii, pljučnico in bakterijsko pljučnico.

[c] Vključuje zobni absces in okužbo zoba.

[d] Neželeni učinek se nanaša le na NU kemoterapije v študiji POSEIDON.

[e] Vključuje nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev.

[f] Vključuje zmanjšano število trombocitov in trombocitopenijo.

[g] Vključuje levkopenijo in zmanjšano število belih krvnih celic.

[h] Vključuje zvišan tiroideo-stimulirajoči hormon v krvi in hipotiroidizem

[i] Vključuje znižan tiroideo-stimulirajoči hormon v krvi in hipertiroidizem.

[j] Vključuje avtoimunski tiroiditis in tiroiditis.

[k] Vključuje encefalitis in avtoimunski encefalitis.

[l] Neželenega učinka v študiji POSEIDON niso opazili, so pa o njem poročali pri bolnikih, zdravljenih z durvalumabom ali s kombinacijo tremelimumaba in durvalumaba v kliničnih študijah zunaj študije POSEIDON.

[m] Vključuje avtoimunski miokarditis.

[n] Vključuje imunsko pogojeni pnevmonitis in pnevmonitis.

[o] Vključuje vnetje sluznice in stomatitis.

[p] Vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v ledjih.

[q] Vključuje kolitis, enteritis in enterokolitis.

[r] Vključuje avtoimunski pankreatitis in pankreatitis.

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

[s] Vključuje zvišano alanin-aminotransferazo, zvišano aspartat-aminotransferazo, zvišane jetrne encime in zvišane transaminaze.
[t] Vključuje avtoimunski hepatitis, hepatitis, akutni hepatitis, hepatotoksičnost in imunsko pogojeni hepatitis.
[u] Vključuje ekcem, eritem, izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, papularen izpuščaj, pruritičen izpuščaj in pustulozen izpuščaj.
[v] Vključuje periferne edeme in periferne otekline.
[w] Vključuje z infundiranjem povezano reakcijo in urtikarijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Tremelimumab je povezan z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Večina teh, vključno s hudimi učinki, je izginila po uvedbi ustreznega zdravljenja ali ukinitvi tremelimumaba. Izsledki o naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih temeljijo na podatkih 2280 bolnikov, ki so prejemali tremelimumab v odmerku 75 mg na 4 tedne ali 1 mg/kg na 4 tedne v kombinaciji s 1500 mg durvalumaba na 4 tedne ali 20 mg/kg durvalumaba na 4 tedne ali 10 mg/kg durvalumaba na 2 tedna. Podrobnosti o pomembnih neželenih učinkih tremelimumaba, uporabljenega v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, so prikazani, če so bile ugotovljene klinično pomembne razlike v primerjavi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom. Smernice za obravnavo teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom je bil imunsko pogojeni pnevmonitis zabeležen pri 86 (3,8 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 30 (1,3 %) bolnikih, 4. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku in 5. stopnjo (s smrtnim izidom) pri 7 (0,3 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 57 dni (razpon: od 8 do 912 dni). Vsi bolniki so prejemali sistemske kortikosteroide in 79 od 86 bolnikov je prejemalo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Sedem bolnikov je prejemalo tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 39 bolnikih. Do izginotja je prišlo pri 51 bolnikih.

Imunsko pogojeni hepatitis

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom je bil imunsko pogojeni hepatitis zabeležen pri 80 (3,5 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 48 (2,1 %) bolnikih, 4. stopnjo pri 8 (0,4 %) bolnikih in 5. stopnjo (s smrtnim izidom) pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 36 dni (razpon: od 1 do 533 dni). Vsi bolniki so prejemali sistemske kortikosteroide in 68 od 80 bolnikov je prejemalo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Osem bolnikov je prejemalo tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 27 bolnikih. Do izginotja je prišlo pri 47 bolnikih.

Imunsko pogojeni kolitis

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom sta bila imunsko pogojeni kolitis ali driska zabeležena pri 167 (7,3 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 76 (3,3 %) bolnikih in 4. stopnjo pri 3 (0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 57 dni (razpon: od 3 do 906 dni). Vsi bolniki so prejemali sistemske kortikosteroide in 151 od 167 bolnikov je prejemalo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Dvaindvajset bolnikov je prejemalo tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 54 bolnikih. Do izginotja je prišlo pri 141 bolnikih.

Pri bolnikih, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom, so občasno poročali o perforaciji črevesa in perforaciji debelega črevesa.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Imunsko pogojeni hipotiroidizem

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom je bil imunsko pogojeni hipotiroidizem zabeležen pri 209 (9,2 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 6 (0,3 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 85 dni (razpon: od 1 do 624 dni). Trinajst bolnikov je prejemalo sistemske kortikosteroide in 8 od 13 bolnikov je prejemalo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 3 bolnikih. Do izginotja je prišlo pri 52 bolnikih. Pri 25 bolnikih se je pred imunsko pogojenim hipotiroidizmom pojavil imunsko pogojeni hipertiroidizem, pri 2 bolnikih pa imunsko pogojeni tiroiditis.

Imunsko pogojeni hipertiroidizem
V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom je bil imunsko pogojeni hipertiroidizem zabeležen pri 62 (2,7 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 5 (0,2 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 33 dni (razpon: od 4 do 176 dni). Osemnajst bolnikov je prejemalo sistemske kortikosteroide in 11 od 18 bolnikov je prejemalo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Triinpetdeset bolnikov je potrebovalo druga zdravila (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanalčkov ali blokator beta). En bolnik je zaradi hipertiroidizma prenehal zdravljenje. Do izginotja je prišlo pri 47 bolnikih.

Imunsko pogojeni tiroiditis
V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom je bil imunsko pogojeni tiroiditis zabeležen pri 15 (0,7 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 57 dni (razpon: od 22 do 141 dni). Pet bolnikov je prejemalo sistemske kortikosteroide in 2 od 5 bolnikov sta prejemala visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Trinajst bolnikov je potrebovalo druga zdravila, vključno s hormonskim nadomestnim zdravljenjem, tiamazolom, karbimazolom, propiltiouracilom, perkloratom, blokatorjem kalcijevih kanalčkov ali blokatorjem beta. Zaradi imunsko pogojenega tiroiditisa ni zdravljenja prenehal noben bolnik. Do izginotja je prišlo pri 5 bolnikih.

Imunsko pogojena nadledvična insuficienca
V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom je bila imunsko pogojena nadledvična insuficienca zabeležena pri 33 (1,4 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 16 (0,7 %) bolnikih in 4. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 105 dni (razpon: od 20 do 428 dni). Dvaintrideset bolnikov je prejemalo sistemske kortikosteroide in 10 od 32 bolnikov je prejemalo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri enem bolniku. Do izginotja je prišlo pri 11 bolnikih.

Imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1
V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom je bila imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1 zabeležena pri 6 (0,3 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku in 4. stopnjo pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 58 dni (razpon: od 7 do 220 dni). Vsi bolniki so potrebovali insulin. Zdravljenje so prenehali pri 1 bolniku. Do izginotja je prišlo pri 1 bolniku.

Imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem
V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom je bil imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem zabeležen pri 16 (0,7 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 8 (0,4 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 123 dni (razpon: od 63 do 388 dni). Vsi bolniki so prejemali sistemske kortikosteroide in 8 od 16 bolnikov je prejemalo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Štirje bolniki so potrebovali tudi endokrinološko zdravljenje. Zdravljenje so prenehali pri 2 bolnikih. Do izginotja je prišlo pri 7 bolnikih.

Imunsko pogojeni nefritis

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom je bil imunsko pogojeni nefritis zabeležen pri 9 (0,4 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 79 dni (razpon: od 39 do 183 dni). Vsi bolniki so prejemali sistemske kortikosteroide in 7 bolnikov je prejemalo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 3 bolnikih. Do izginotja je prišlo pri 5 bolnikih.

Imunsko pogojeni izpuščaj

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom sta bila imunsko pogojeni izpuščaj ali dermatitis (vključno s pemfigoidom) zabeležena pri 112 (4,9 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 17 (0,7 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 35 dni (razpon: od 1 do 778 dni). Vsi bolniki so prejemali sistemske kortikosteroide in 57 od 112 bolnikov so prejemali visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 10 bolnikih. Do izginotja je prišlo pri 65 bolnikih.

Z infundiranjem povezane reakcije

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom so bile z infundiranjem povezane reakcije zabeležene pri 45 (2,0 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Učinkov 4. ali 5. stopnje ni bilo.

Laboratorijske nepravilnosti

Med bolniki, zdravljenimi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je bil delež bolnikov, ki so se jim laboratorijski izvidi od izhodišča spremenili do nepravilnosti 3. ali 4. stopnje, naslednji: 6,2 % z zvišano alanin-aminotransferazo, 5,2 % z zvišano aspartat-aminotransferazo, 4,0 % z zvišanim kreatininom v krvi, 9,4 % z zvišano amilazo in 13,6 % z zvišano lipazo. Delež bolnikov, ki se jim je TSH od izhodišča spremenil za ≤ ZNM do > ZNM, je bil 24,8 %, tistih, ki se jim je TSH od izhodišča spremenil za ≥ SNM do < SNM, pa je bil 32,9 %.

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Izsledki o imunogenosti tremelimumaba temeljijo na združenih podatkih 1337 bolnikov, zdravljenih s tremelimumabom v odmerku 75 mg ali 1 mg/kg, ki jih je bilo mogoče oceniti glede prisotnosti protiteles proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies). Stotriinštirideset bolnikov (10,7 %) je imelo pozitiven izvid testiranja za ADA, nastala med zdravljenjem. Nevtralizirajoča protitelesa proti tremelimumabu so ugotovili pri 8,9 % (119/1337) bolnikov. Prisotnost ADA ni vplivala na farmakokinetiko tremelimumaba in ni opazno vplivala na varnost.

V študiji POSEIDON je imelo od 278 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 75 mg tremelimumaba v kombinaciji s 1500 mg durvalumaba na 3 tedne in kemoterapijo na osnovi platine ter so bili ocenljivi za prisotnost ADA, 38 (13,7 %) bolnikov pozitiven izvid testiranja za ADA, nastala med zdravljenjem. Nevtralizirajoča protitelesa proti tremelimumabu so ugotovili pri 11,2 % (31/278) bolnikov. Prisotnost ADA ni opazno vplivala na farmakokinetiko ali varnost.

Starejše osebe

Med bolniki, ki so v študiji POSEIDON prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, so poročali o nekaterih razlikah v varnosti med starejšimi osebami (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki. Podatki o varnosti pri bolnikih, starih 75 let ali več, so omejeni na skupno 74 bolnikov. Pogostost resnih neželenih učinkov in prenehanj zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila pri 35 bolnikih v starosti 75 let ali več, ki so prejemali tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, večja (45,7 % oziroma 28,6 %) kot pri 39 bolnikih v starosti 75 let ali več, ki so prejemali samo kemoterapijo na osnovi platine (35,9 % oziroma 20,5 %).

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju tremelimumaba ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike natančno kontrolirati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil. Oznaka ATC: L01FX20

Mehanizem delovanja

Citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA-4) je izražen predvsem na površini limfocitov T. Interakcija CTLA-4 z ligandoma CD80 in CD86 omeji aktivacijo efektorskih celic T s številnimi možnimi mehanizmi, a predvsem z omejitvijo sostimulacijskega signaliziranja prek CD28.

Tremelimumab je selektivno, popolnoma humano protitelo IgG2, ki blokira interakcijo CTLA-4 s CD80 in CD86; s tem poveča aktivacijo in proliferacijo celic T, zaradi česar se poveča raznolikost celic T in okrepi protitumorsko delovanje.

Kombinacija tremelimumaba, zaviralca CTLA-4, in durvalumaba, zaviralca PD-L1, pri metastatskem nedrobnoceličnem raku pljuč izboljša protitumorske odzive. V modelih mišjih singenskih tumorjev je dvojna blokada PD-L1 in CTLA-4 povečala protitumorsko aktivnost.

Klinična učinkovitost in varnost

NDCRP – študija POSEIDON

Študija POSEIDON je bila namenjena oceni učinkovitosti durvalumaba z zdravilom Tremelimumab AstraZeneca ali brez njega v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine. Študija POSEIDON je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija 1013 bolnikov z metastatskim NDCRP brez senzibilizirajoče mutacije receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) ali genomskih tumorskih aberacij anaplastične limfomske kinaze (ALK). Za zajetje v študijo so bili primerni bolniki s histološko ali citološko potrjenim metastatskim NDCRP. Bolniki za zdravljenje metastatskega NDCRP predhodno niso prejemali kemoterapije ali kakšnega drugega sistemskega zdravljenja. Pred randomizacijo so stanje tumorskega PD-L1 pri bolnikih potrdili s preizkusom Ventana PD-L1 (SP263). Bolniki so imeli ob zajetju stanje zmogljivosti 0 ali 1 po SZO (Svetovni zdravstveni organizaciji)/ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko bolezen, aktivne in/ali nezdravljene metastaze v možganih, anamnezo imunske pomanjkljivosti, zdravljenje s sistemsko imunosupresijo v 14 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tremelimumab AstraZeneca ali durvalumabom (razen fiziološkega odmerka sistemskih kortikosteroidov), aktivno tuberkulozo ali hepatitis B ali C ali okužbo s HIV, ali bolniki, ki so prejeli

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

živo oslabljeno cepivo v 30 dneh pred ali po začetku zdravljenja z zdravilom Tremelimumab AstraZeneca in/ali durvalumabom (glejte poglavje 4.4).

Randomizacija je bila stratificirana po izraženosti PD-L1 na tumorskih celicah (TC) (TC ≥ 50 % ali TC < 50 %), stadiju bolezni (stadij IVA ali stadij IVB po 8. izdaji American Joint Committee on Cancer) in histologiji (neploščatocelični ali ploščatocelični).

Bolnike so v razmerju 1:1:1 randomizirali na prejemanje:

- 1. skupina: 75 mg zdravila Tremelimumab AstraZeneca s 1500 mg durvalumaba in kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne 4 cikle, potem pa 1500 mg durvalumaba na 4 tedne kot monoterapija. Peti odmerek 75 mg zdravila Tremelimumab AstraZeneca je bil uporabljen 16. teden, hkrati s 6. odmerkom durvalumaba.
- 2. skupina: 1500 mg durvalumaba in kemoterapija na osnovi platine na 3 tedne 4 cikle, potem pa 1500 mg durvalumaba na 4 tedne kot monoterapija.
- 3. skupina: Kemoterapija na osnovi platine na 3 tedne 4 cikle. Bolniki so lahko po raziskovalčevi presoji dobili 2 dodatna cikla (skupaj 6 ciklov po randomizaciji), kot je bilo klinično indicirano.

Bolniki so prejemali eno od naslednjih shem kemoterapije na osnovi platine:

- Neploščatocelični NDCRP
  - 500 mg/m^2 pemetrekseda s karboplatinom AUC 5-6 ali 75 mg/m^2 cisplatina na 3 tedne. Uporabljeno je bilo lahko vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom, razen če ga je raziskovalec ocenil kot kontraindiciranega.
- Ploščatocelični NDCRP
  - 1000 ali 1250 mg/m^2 gemcitabina 1. in 8. dan s 75 mg/m^2 cisplatina ali karboplatin AUC 5-6 1. dan na 3 tedne.
- Neploščatocelični ali ploščatocelični NDCRP
  - 100 mg/m^2 nab-paklitaksela 1., 8. in 15. dan s karboplatinom AUC 5-6 1. dan na 3 tedne.

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca so uporabljali do največ 5 odmerkov, razen v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje z durvalumabom in, na osnovi histologije, vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom (kjer je to prišlo v poštev) sta se nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Ocene tumorja so opravili 6. in 12. teden od datuma randomizacije, nato pa vsakih 8 tednov do potrjenega objektivnega napredovanja bolezni. Preživetje so ocenjevali na 2 meseca po prenehanju zdravljenja.

Dvojna primarna opazovana dogodka študije sta bila preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival) in celokupno preživetje (OS - overall survival) v skupini z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine (2. skupina) v primerjavi s skupino, ki je prejemala samo kemoterapijo na osnovi platine (3. skupina). Ključna sekundarna opazovana dogodka študije sta bila PFS in OS v skupini z zdravilom Tremelimumab AstraZeneca + durvalumabom + kemoterapijo na osnovi platine (1. skupina) v primerjavi s skupino, ki je prejemala samo kemoterapijo na osnovi platine (3. skupina). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež objektivnega odziva (ORR - objective response rate) in trajanje odziva (DoR – duration of response). PFS, ORR in DoR so bili ocenjeni s slepim neodvisnim centralnim pregledom (SNCP) po merilih RECIST v1.1.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med študijskimi skupinami dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti celotne študijske populacije so bile: moški (76,0 %), starost ≥ 65 let (47,1 %), starost ≥ 75 let (11,3 %), mediana starost 64 let (razpon: od 27 do 87 let), belci (55,9 %), Azijci (34,6 %), črnci ali Afroameričani (2,0 %), drugi (7,6 %), nehispani ali latini (84,2 %), sedanji ali nekdanji kadilci (78,0 %), SZ po SZO/ECOG 0 (33,4 %), SZ po SZO/ECOG 1 (66,5 %). Značilnosti bolezni so bile: stadij IVA (50,0 %), stadij IVB (49,6 %),

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

histološki podskupini ploščatocelični (36,9 %), neploščatocelični (62,9 %), metastaze v možganih (10,5 %), izraženost PD-L1 TC ≥ 50 % (28,8 %), izraženost PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje OS z zdravilom Tremelimumab AstraZeneca + durvalumabom + kemoterapijo na osnovi platine (1. skupina) v primerjavi s skupino, ki je prejemala samo kemoterapijo na osnovi platine (3. skupina). Kombinacija zdravila Tremelimumab AstraZeneca + durvalumaba + kemoterapije na osnovi platine je dosegla statistično značilno izboljšanje PFS v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine samo. Rezultati so povzeti spodaj.

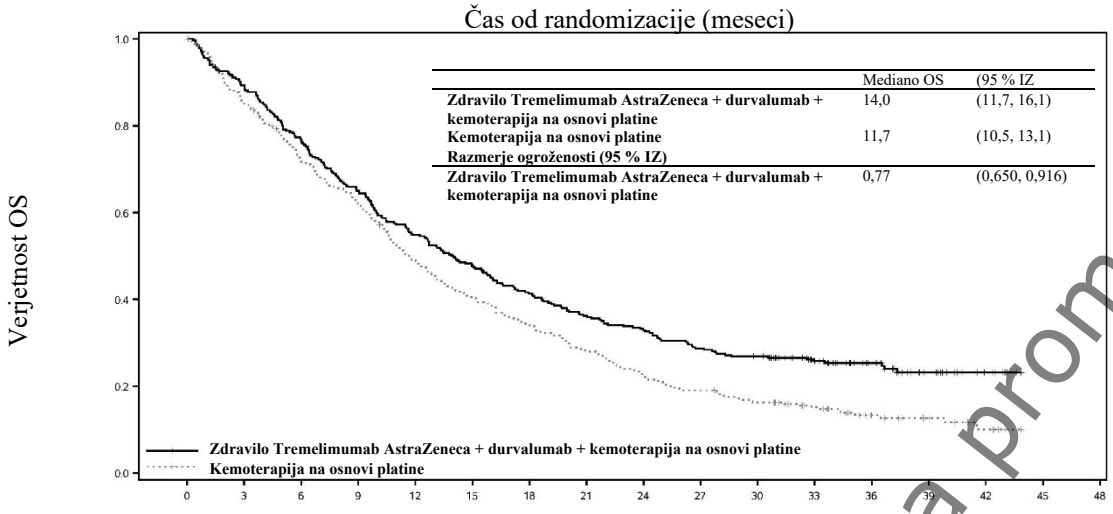
Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti v študiji POSEIDON

	1. skupina: Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kemoterapija na osnovi platine (n = 338)	**3. skupina: Kemoterapija na osnovi platine (n = 337)**
OS[a]		
Število smrti (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediano OS (meseci) (95 % IZ)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
ROg (95 % IZ) [b]	0,77 (0,650; 0,916)	
Vrednost p[c]	0,00304	
PFS[a]		
Število dogodkov (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediano PFS (meseci) (95 % IZ)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
ROg (95 % IZ) [b]	0,72 (0,600; 0,860)	
Vrednost p[c]	0,00031	
ORR n (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
Popoln odziv n (%)	2 (0,6)	0
Delen odziv n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Mediano DoR (meseci) (95 % IZ) [d,e]	9,5 (7,2; ND)	5,1 (4,4; 6,0)

[a] Analiza podatkov o PFS ob datumu zamejitve podatkov 24. julij 2019 (mediani čas spremljanja 10,15 meseca). Analiza podatkov o OS ob datumu zamejitve podatkov 12. marec 2021 (mediani čas spremljanja 34,86 meseca). Meji za potrditev učinkovitosti (1. skupina v primerjavi s 3. skupino: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-stransko) sta bili določene na podlagi Lan-DeMetsove funkcije porabe alfa, ki je približek O'Brien Flemingove metode. PFS je bilo ocenjeno s SNCP po merilih RECIST v1.1. PFS je bilo ocenjeno s SNCP po merilih RECIST v1.1.
[b] Razmerja ogroženosti so izračunana na podlagi Coxovega modela sorazmernih ogroženosti s stratifikacijo po PD-L1, histologiji in stadiju bolezni..
[c] 2-stranska vrednost p na podlagi log-rang testa, stratificiranega po PD-L1, histologiji in stadiju bolezni.
[d] Potrjen objektivni odziv.
[e] Analiza post hoc.
ND = ni doseženo, IZ = interval zaupanja.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja

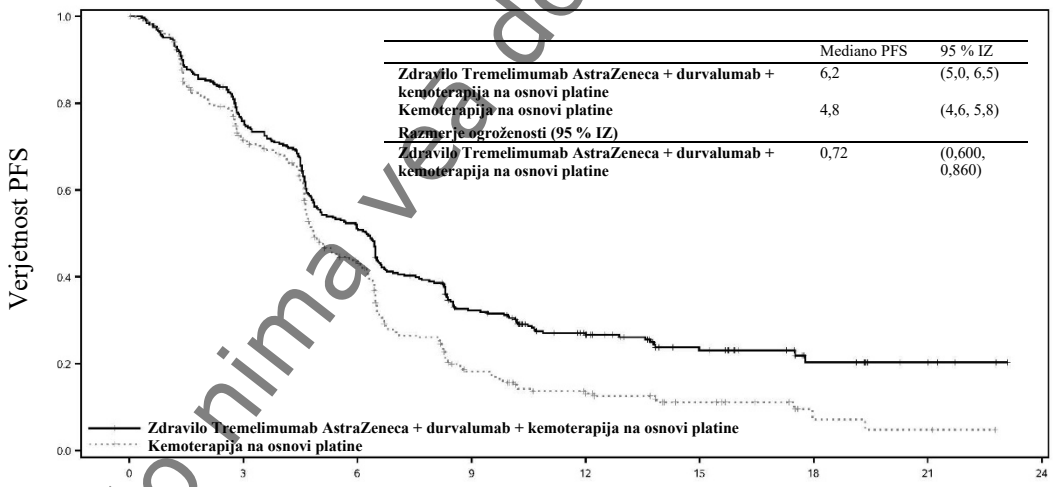
Zdravilo nima veā dovoljenja za promet



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

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

Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS



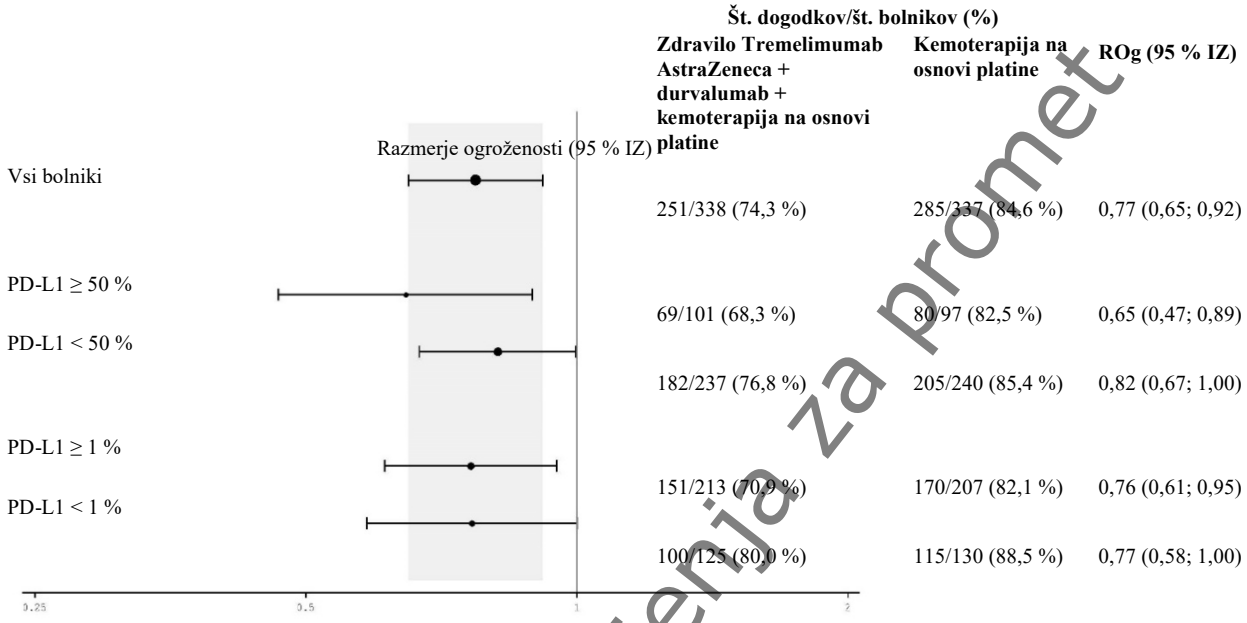
Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

Mesec	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kemoterapija na osnovi platine	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Kemoterapija na osnovi platine	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Slika 3 povzema rezultate učinkovitosti OS glede na izraženost PD-L1 v tumorju v analizah predhodno določenih podskupin.

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

Slika 3. Drevesni diagram OS glede na izraženost PD-L1 za kombinacijo zdravila Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kemoterapija na osnovi platine v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine



Starejše osebe

Študija POSEIDON je v skupini z zdravilom Tremelimumab AstraZeneca v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine ter s kemoterapijo na osnovi platine samo zajela skupaj le 75 bolnikov, starih ≥ 75 let (n = 35 v prvi in n = 40 v drugi skupini). V tej podskupini je bilo raziskovalno ROg za OS 1,05 (95 % IZ: 0,64; 1,71) z zdravilom Tremelimumab AstraZeneca v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine samo. Zaradi eksplorativne narave te analize podskupin dokončni zaključki niso mogoči, a pri razmisleku o uporabi te sheme pri starejših bolnikih je priporočljiva previdnost.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij s tremelimumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje malignih novotvorb (razen tumorjev osrednjega živčevja ter novotvorb hematopoetskega in limfoidnega tkiva). Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko tremelimumaba so ocenili kot monoterapijo in v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine.

Farmakokinetiko tremelimumaba so raziskali pri bolnikih z odmerki od 75 mg do 750 mg (ali 10 mg/kg), uporabljenimi intravensko enkrat na 4 ali 12 tednov v monoterapiji. Farmakokinetična izpostavljenost se je pri odmerkih ≥ 75 mg povečevala sorazmerno odmerku (linearna farmakokinetika). Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo v približno 12 tednih. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize 1605 bolnikov, ki so prejeli tremelimumab v monoterapiji ali v kombinaciji z durvalumabom (s kemoterapijo ali brez nje) v razponu odmerkov ≥ 75 mg (ali 1 mg/kg) na 3 ali 4 tedne, je bila geometrična sredina volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) 6,33 l. Očistek tremelimumaba se je v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo sčasoma zmanjševal, tako da je bila geometrična sredina očistka v stanju dinamičnega ravnovesja (CL_{ss})

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

0,309 l/dan; to zmanjšanje CL_{ss} ni bilo ocenjeno kot klinično pomembno. Geometrična sredina terminalnega razpolovnega časa je bila približno 14,2 dneva. Glavni poti odstranjevanja tremelimumaba sta katabolizem beljakovin prek retikuloendotelijskega sistema ali tarčno posredovana razgradnja.

Posebne populacije

Starost, spol, rasa

Starost (od 22 do 97 let), telesna masa (od 34 do 149 kg), spol, pozitivna protitelesa proti zdravilu (ADA), koncentracija albumina, raven LDH, koncentracija kreatinina, tip tumorja, rasa ali stanje po ECOG/SZO niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko tremelimumaba.

Okvara ledvic

Blaga (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min) ali zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min) ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko tremelimumaba. Vpliv hude okvare ledvic (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min) na farmakokinetiko tremelimumaba ni znan; morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče opredeliti. Ker pa se monoklonska protitelesa IgG ne izločajo primarno po ledvični poti, ni pričakovati, da bi sprememba delovanja ledvic vplivala na izpostavljenost tremelimumabu.

Okvara jeter

Blaga okvara jeter (bilirubin ≤ ZNM in AST > ZNM ali bilirubin > 1,0 do 1,5 × ZNM ne glede na AST) ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko tremelimumaba. Vpliv zmerne okvare jeter (bilirubin > 1,5 do 3 x ZNM ne glede na AST) ali hude okvare jeter (bilirubin > 3,0 x ZNM ne glede na AST) na farmakokinetiko tremelimumaba ni znan; morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče opredeliti. Ker pa se monoklonska protitelesa IgG ne izločajo primarno po jetrni poti, ni pričakovati, da bi sprememba delovanja jeter vplivala na izpostavljenost tremelimumabu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija pri živalih

V kronični 6-mesečni študiji pri opicah cynomolgus je bilo zdravljenje s tremelimumabom povezano s pojavom dolgotrajne driske, kožnega izpuščaja, krast in odprtih ran; pojavnost teh motenj je bila povezana z odmerkom ter so omejile odmerek. Ti klinični znaki so bili povezani tudi z zmanjšanim apetitom, zmanjšanjem telesne mase in oteklostjo perifernih bezgavk. Histopatološke spremembe, povezane z opaženimi kliničnimi znaki, so obsegale reverzibilno kronično vnetje v slepem in debelem črevesu, infiltracijo mononuklearnih celic v koži in hiperplazijo v limfatičnih tkivih.

Od odmerka odvisno povečanje pojavnosti in izrazitost infiltracije z mononuklearnimi celicami (z vnetjem mononuklearnih celic ali brez njega) so opažali v slinavkah, trebušni slinavki (acinarno), ščitnici, obščitnicah, nadledvičnih žlezah, srcu, požiralniku, jeziku, periportalnem predelu jeter, skeletnih mišicah, prostati, maternici, hipofizi, očesu (veznici, zunajočesnih mišicah) in horoidnem pletežu možganov. V tej študiji na živalih, ki so prejemale najmanjši odmerek 5 mg/kg/teden, niso ugotovili nobenega NOAEL s potrebo po podporni oskrbi. Ta odmerek je na podlagi izpostavljenosti zagotavljal varnostno mejo 3 do klinično pomembne izpostavljenosti (upoštevaje razliko v moči med živalskimi vrstami).

Kancerogenost in mutagenost

Kancerogenega in genotoksičnega potenciala tremelimumaba niso ocenili.

Reproduktivna toksičnost

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so opažali infiltracijo mononuklearnih celic v prostato in maternico. S tremelimumabom niso izvedli študij plodnosti na živalih, zato klinični pomen teh izsledkov za plodnost ni znan. V reprodukcijskih študijah na živalih dajanje tremelimumaba brejim opicam cynomolgus med obdobjem organogeneze ni bilo povezano ne z maternalno toksičnostjo ne z učinki na izgubo brejosti, plodovo telesno maso, niti z zunanjimi, visceralnimi ali skeletnimi nepravilnostmi ali maso izbranih plodovih organov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Histidin
Histidinijev klorid monohidrat
Trehaloza-dihidrat
Dinatrijev edetat dihidrat
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študij kompatibilnosti ni, se tega zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Razredčena raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 28 dni na temperaturi od 2 °C do 8 °C in do 48 ur na sobni temperaturi (do 25 °C) od časa priprave.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 12 ur na sobni temperaturi (do 25 °C), razen če je priprava opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Odsotnost rasti mikrobov v pripravljeni raztopini za infundiranje je bila dokazana do 28 dni na temperaturi od 2 °C do 8 °C in do 48 ur na sobni temperaturi (do 25 °C) od časa priprave.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1,25 ml koncentrata v 2-ml viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in vijolično snemno aluminijsko zaporo vsebuje 25 mg tremelimumaba. Velikost pakiranja z 1 vialo.

Zdravilo nima vsā dovoljenja za promet

15 ml koncentrata v 20-ml viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in temnomodro snemno aluminijsko zaporo vsebuje 300 mg tremelimumaba. Velikost pakiranja z 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava raztopine

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca je na voljo v vialah z enim odmerkom in ne vsebuje konzervansov, zato je treba upoštevati aseptičen postopek.

- Zdravilo morate pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, vialo zavrzite. Viale ne stresajte.

- Vzemite potrebno količino iz vial(e) zdravila Tremelimumab AstraZeneca in jo prenesite v intravensko vrečko, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 0,1 mg/ml in 10 mg/ml. Raztopine ne zamrzujte in ne stresajte.

- Paziti je treba, da so pripravljene raztopine sterilne.

- Po odvzemu zdravila v vialo ne posegajte znova.

- Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavrzite.

Dajanje zdravila

- Raztopino za infundiranje dajte intravensko v 60 minutah po intravenski liniji, v kateri je sterilen 0,2- ali 0,22-mikronski linijski filter, z majhno vezavo beljakovin.

- Po isti infuzijski liniji ne dajajte obenem nobenega drugega zdravila.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1712/001 25-mg viala
EU/1/22/1712/002 300-mg viala

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Tremelimumab AstraZeneca na trg v posamezni državi članici mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.
Dodatni ukrep za zmanjševanje tveganj je namenjen povečanju ozaveščenosti in zagotavljanju informacij o simptomih imunsko pogojenih neželenih učinkov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Tremelimumab AstraZeneca na trgu, zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, ki bodo predvidoma uporabljali zdravilo Tremelimumab AstraZeneca, imeli dostop/bodo prejeli naslednje izobraževalno gradivo, ki ga bodo posredovali bolnikom:

- Kartica za bolnika

Ključna sporočila kartice za bolnika obsegajo:

- Opozorilo (razumljivo bolniku), da se lahko pojavijo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so lahko resni.
- Opis simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov.
- Opozorilo, naj se bolnik nemudoma obrne na zdravstvenega delavca in se posvetuje o znakih in simptomih.
- Prostor za kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo.
- Opozorilo, naj ima bolnik kartico vedno pri sebi.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
tremelimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter koncentrata vsebuje 20 mg tremelimumaba.
Ena viala z 1,25 ml koncentrata vsebuje 25 mg tremelimumaba.
Ena viala s 15 ml koncentrata vsebuje 300 mg tremelimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, trehaloza-dihidrat, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbat 80 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

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

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1712/001 25-mg viala
EU/1/22/1712/002 300-mg viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml sterilni koncentrat
tremelimumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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

6. DRUGI PODATKI

AstraZeneca

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
tremelimumab

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tremelimumab AstraZeneca in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tremelimumab AstraZeneca
3. Kako boste dobili zdravilo Tremelimumab AstraZeneca
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tremelimumab AstraZeneca
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tremelimumab AstraZeneca in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca je zdravilo proti raku. Vsebuje učinkovino tremelimumab, ki spada v skupino zdravil, imenovanih *monoklonska protitelesa.* To zdravilo je pripravljeno tako, da prepozna določeno ciljno snov v telesu. Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca deluje tako, da imunskemu sistemu pomaga premagati raka.

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca uporabljamo za zdravljenje določene vrste pljučnega raka (napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč) pri odraslih. Dobili ga boste v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku (durvalumabom in kemoterapijo).

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, zato je pomembno, da preberete tudi navodila za uporabo teh drugih zdravil. Če imate vprašanja o tem, kako zdravilo Tremelimumab AstraZeneca deluje ali zakaj so vam ga predpisali, vprašajte zdravnika ali farmacevta.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tremelimumab AstraZeneca

Zdravila Tremelimumab AstraZeneca ne smete dobiti:
- če ste alergični na tremelimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden dobite zdravilo Tremelimumab AstraZeneca, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri imunski sistem napade celice lastnega telesa),
- če imate presajen organ,
- če imate težave s pljuči ali dihanjem,

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- če imate težave z jetri.

Če bi kaj od tega lahko veljalo za vas, **se posvetujte z zdravnikom**, preden dobite zdravilo Tremelimumab AstraZeneca.

Ko dobite zdravilo Tremelimumab AstraZeneca, se vam lahko pojavijo nekateri **resni neželeni učinki**.

Zdravnik vam lahko da še druga zdravila za preprečitev hujših zapletov in za zmanjšanje simptomov. Zdravnik lahko odloži uporabo naslednjega odmerka zdravila Tremelimumab AstraZeneca ali vaše zdravljenje s tem zdravilom konča. **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom**, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- novonastali kašelj ali poslabšanje kašlja, kratko sapo, bolečine v prsih (to so lahko znaki vnetja **pljuč**)
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, manjši občutek lakote, bolečine na desni strani trebuha, porumenelost kože ali očesnih beločnic, zaspanost, temen urin ali večjo nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam kot po navadi (to so lahko znaki vnetja **jeter**)
- drisko ali pogostejše iztrebljanje kot po navadi, črno, smolasto ali lepljivo blato s krvjo ali sluzjo, hude bolečine v trebuhu ali občutljivost trebuha (to so lahko znaki vnetja **črevesa** ali predrtja črevesa)
- hitro bitje srca, skrajno utrujenost, pridobivanje ali izgubljanje telesne mase, omotico ali omedlevico, izpadanje las, občutek mraza, zaprtje, glavobole, ki ne minejo, ali nenavadne glavobole (to so lahko znaki vnetja **žlez**, zlasti ščitnice, nadledvične žleze, hipofize ali trebušne slinavke)
- večjo lakoto ali žejo kot po navadi, pogostejše odvajanje urina kot po navadi, visok krvni sladkor, hitro in globoko dihanje, zmedenost, sladek zadah iz ust, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja (to so lahko znaki **sladkorne bolezni**)
- zmanjšanje količine urina (to je lahko znak vnetja **ledvic**)
- izpuščaj, srbenje, mehurje na koži ali razjede v ustih ali na drugih vlažnih telesnih površinah (to so lahko znaki vnetja **kože**)
- bolečine v prsih, kratko sapo, neredno bitje srca (to so lahko znaki vnetja **srčne mišice**)
- bolečine v mišicah, šibkost ali hitro utrudljivost mišic (to so lahko znaki vnetja ali drugih težav z **mišicami**)
- mrzlico ali tresenje, srbenje ali izpuščaj, zardevanje, kratko sapo ali piskajoče dihanje, omotico ali zvišano telesno temperaturo (to so lahko znaki **z infundiranjem povezanih reakcij**)
- napade krčev, togost vratu, glavobol, zvišano telesno temperaturo, mrzlico, bruhanje, občutljivost oči za svetlobo, zmedenost in zaspanost (to so lahko znaki vnetja **možganov** ali ovojnic, ki obdajajo možgane in **hrbtni mozeg**)
- bolečine, šibkost in ohromelost dlani, stopal ali rok (to so lahko znaki vnetja **živcev**, Guillain-Barréjevega sindroma)
- krvavitve (iz nosu ali dlesni) in/ali podplutbe (to so lahko znaki majhnega števila krvnih ploščic (**trombocitov**)).

Če imate katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom**.

Otroci in mladostniki
Zdravila Tremelimumab AstraZeneca se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Tremelimumab AstraZeneca
Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora in zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Nosečnost in plodnost

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Tega zdravila **ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo**. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom. Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Tremelimumab AstraZeneca in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila.

Dojenje
Če dojite, morate to povedati zdravniku. Ni znano, ali zdravilo Tremelimumab AstraZeneca pri človeku prehaja v materino mleko.
Morda vam bodo svetovali, da med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Ni verjetno, da bi zdravilo Tremelimumab AstraZeneca vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če pa imate neželene učinke, ki vam poslabšajo zbranost in sposobnost reagiranja, morate biti pri upravljanju vozil in strojev previdni.

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca vsebuje malo natrija
Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

3. Kako boste dobili zdravilo Tremelimumab AstraZeneca

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca boste dobili v bolnišnici ali ambulanti pod nadzorstvom izkušenega zdravnika.
Dobili ga boste v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo.

Priporočeni odmerek:
- Če tehtate 34 kg ali več, je odmerek 75 mg na 3 tedne.
- Če tehtate manj kot 34 kg, je odmerek 1 mg na kilogram telesne teže na 3 tedne.

Zdravnik vam bo dal zdravilo Tremelimumab AstraZeneca z infuzijo (kapalno) v veno; dajanje bo trajalo približno 1 uro.

Po navadi boste dobili skupno 5 odmerkov zdravila Tremelimumab AstraZeneca. Prve 4 odmerke boste dobili 1., 4., 7. in 10. teden. Peti odmerek se nato po navadi uporabi 6 tednov pozneje, 16. teden. Zdravnik bo natančno določil, koliko zdravljenj potrebujete.

Če je zdravilo Tremelimumab AstraZeneca uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, boste najprej dobili zdravilo Tremelimumab AstraZeneca, nato durvalumab in potem kemoterapijo.

Če izpustite obisk za prejem zdravila Tremelimumab AstraZeneca
Zelo pomembno je, da ne izpustite odmerka tega zdravila. Če izpustite obisk, **takoj pokličite zdravnika,** da se boste dogovorili za nov datum obiska.

Če imate o tem zdravljenju dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ko dobite zdravilo Tremelimumab AstraZeneca, se vam lahko pojavijo nekateri resni neželeni učinki. Za podroben seznam teh neželenih učinkov **glejte 2. poglavje**.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se vam pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, o katerih so poročali v klinični študiji pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Tremelimumab AstraZeneca v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe zgornjih dihal
- okužba pljuč (pljučnica)
- nizko število rdečih krvnih celic
- nizko število belih krvnih celic
- nizko število krvnih ploščic (trombocitov)
- premalo delujoča ščitnica; to lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase
- zmanjšan apetit
- kašelj
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- driska
- bruhanje
- zaprtje
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter (zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana alanin-aminotransferaza)
- izpadanje las
- izpuščaj na koži
- srbenje
- bolečine v sklepih (artralgija)
- utrujenost ali šibkost
- zvišana telesna temperatura.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripi podobna bolezen
- glivična okužba v ustih
- nizko število belih krvnih celic z znaki zvišane telesne temperature
- nizko število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in krvnih ploščic (pancitopenija)
- prekomerno delujoča ščitnica, ki lahko povzroči hitro bitje srca ali izgubljanje telesne mase
- zmanjšana raven hormonov, ki nastajajo v nadledvičnih žlezah; to lahko povzroči utrujenost
- premalo delujoča hipofiza, vnetje hipofize
- vnetje ščitnice (tiroiditis)
- vnetje pljuč (pnevmonitis)
- hripavost (disfonija)
- vnetje ust ali ustnic
- nenormalni izvidi preiskav delovanja trebušne slinavke
- bolečine v trebuhu
- vnetje črevesa (kolitis)
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- vnetje jeter, ki lahko povzroči slabost v želodcu ali manjši občutek lakote (hepatitis)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- nenormalen izvid preiskave delovanja ledvic (zvišan kreatinin v krvi)
- boleče uriniranje (dizurija)
- otekanje nog (periferni edemi)
- reakcija na infundiranje zdravila, ki lahko povzroči zvišano telesno temperaturo ali zardevanje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- okužbe zob in mehkih tkiv v ustih
- nizko število krvnih ploščic s prekomernimi krvavitvami in podplutbami (imunska trombocitopenija)
- diabetes insipidus

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- sladkorna bolezen tipa 1
- vnetje možganov (encefalitis)
- vnetje srca (miokarditis)
- brazgotinjenje pljučnega tkiva
- mehurji na koži
- nočno znojenje
- vnetje kože
- vnetje mišic (miozitis)
- vnetje mišic in žil
- vnetje ledvic (nefritis), zaradi česar se lahko zmanjša količina urina
- vnetje mehurja (cistitis). Med znaki in simptomi so lahko pogosto in/ali boleče uriniranje, siljenje na vodo, kri v urinu, bolečina ali pritisk v spodnjem delu trebuha.

Med drugimi neželenimi učinki, o katerih so poročali z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) so

- bolezen, pri kateri mišice postanejo šibke in se hitro utrudijo (miastenija gravis)
- vnetje živcev (Guillain-Barréjev sindrom)
- vnetje ovojnic, ki obdajajo hrbtni mozeg in možgane (meningitis)
- predrtje črevesa (perforacija črevesa).

Če opazite katerega koli od naštetih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom:

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tremelimumab AstraZeneca

Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca boste dobili v bolnišnici ali ambulanti in za njegovo shranjevanje bo odgovoren zdravstveni delavec.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viale poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne uporabite, če je motno, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce.

Morebitnega neporabljenega dela raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tremelimumab AstraZeneca
Učinkovina je tremelimumab.

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg tremelimumaba.

Zdravilo nima veš dovoljenja za promet

Ena viala vsebuje ali 300 mg tremelimumaba v 15 ml koncentrata ali 25 mg tremelimumaba v 1,25 ml koncentrata.

Druge sestavine zdravila so: histidin, histidinijev klorid monohidrat, trehaloza-dihidrat, dinatrijev edetat dihidrat (glejte poglavje 2, "Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca vsebuje malo natrija"), polisorbat 80, voda za injekcije.

Izgled zdravila Tremelimumab AstraZeneca in vsebina pakiranja
Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je sterilna, bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina brez vidnih delcev, ki ne vsebuje konzervansov.

Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo ali 1 stekleno vialo z 1,25 ml koncentrata ali 1 stekleno vialo s 15 ml koncentrata.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
AstraZeneca A.E.

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
AstraZeneca Österreich GmbH

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in dajanje infuzije

- Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati in preveriti, da ne vsebujejo delcev in nimajo spremenjene barve. Koncentrat je bistra do opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina brez vidnih delcev. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, vialo zavrzite.
- Viale ne stresajte.
- Vzemite potrebno količino koncentrata iz vial(e) in ga prenesite v intravensko vrečko, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml)

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

raztopino glukoze za injiciranje, da boste pripravili razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 0,1 do 10 mg/ml. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem.

- Ko je zdravilo razredčeno, ga uporabite takoj. Razredčene raztopine ne smete zamrzniti. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, celotni čas od vboda v vialo do začetka infundiranja ne sme preseči 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 12 ur na sobni temperaturi (do 25 °C). Če so intravenske vrečke shranjene v hladilniku, jih je treba pustiti, da pred uporabo dosežejo sobno temperaturo. Raztopino za infundiranje dajte intravensko v teku 1 ure; uporabite sterilen 0,2- ali 0,22-mikronski linijski filter, ki malo veže beljakovine.
- Tega zdravila ne dajajte skupaj z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.
- Zdravilo Tremelimumab AstraZeneca je namenjeno za enkraten odmerek. Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavrzite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet