

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тремелимумаб AstraZeneca 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg тремелимумаб (*tremelimumab*).  
Един флакон с 1,25 ml концентрат съдържа 25 mg тремелимумаб.  
Един флакон с 15 ml концентрат съдържа 300 mg тремелимумаб.

Тремелимумаб е имуноглобулин G2 IgG2a моноклонално антитяло, насочено срещу човешкия цитотоксичен Т-лимфоцитен асоцииран антиген 4 (CTLA-4), произведено в миши миеломни клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, не съдържа или практически не съдържа видими частици. Разтворът има рН приблизително 5,5 и осмолалитет приблизително 285 mOsm/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Тремелимумаб AstraZeneca в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина е показан за първа линия на лечение на възрастни с метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) без сенсibiliзираци EGFR мутации или ALK положителни мутации.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Тремелимумаб AstraZeneca трябва да се започне и контролира от лекар с опит в лечението на рак.

#### Дозировка

Препоръчителната доза на Тремелимумаб AstraZeneca е представена в Таблица 1.

**Таблица 1: Препоръчителна доза Тремелимумаб AstraZeneca**

Показание	Препоръчителна доза Тремелимумаб AstraZeneca	Продължителност на терапията
Метастатичен НДРБД	<u>По време на химиотерапия с платина:</u> 75 mg <sup>a</sup> в комбинация с	До максимално 5 дози. Пациентите може да получат по-малко от пет дози

Показание	Препоръчителна доза Тремелимуаб AstraZeneca	Продължителност на терапията
	<p>дурвалумаб 1 500 mg<sup>б</sup> и химиотерапия на основата на платина<sup>в</sup> на всеки 3 седмици (21 дни) в продължение на 4 цикъла (12 седмици).</p> <p><u>След химиотерапия с платина:</u> Дурвалумаб 1 500 mg<sup>в</sup> на всеки 4 седмици и основана на хистология поддържаща терапия с пеметрексед<sup>в,г</sup> на всеки 4 седмици.</p> <p>Пета доза Тремелимуаб AstraZeneca 75 mg<sup>д,е</sup> трябва да се приложи на седмица 16 заедно с доза 6 на дурвалумаб.</p>	Тремелимуаб AstraZeneca в комбинация с дурвалумаб 1 500 mg и химиотерапия на основата на платина, ако има прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

<sup>а</sup> За Тремелимуаб AstraZeneca, пациентите с метастатичен НДРБД с телесно тегло 34 kg или по-малко трябва да получават доза, съобразена с теглото, еквивалентна на 1 mg/kg Тремелимуаб AstraZeneca, докато теглото се повиши до над 34 kg. За дурвалумаб, пациентите с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза, съобразена с теглото, еквивалентна на дурвалумаб 20 mg/kg, докато теглото се повиши до над 30 kg

<sup>б</sup> Когато Тремелимуаб AstraZeneca се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) дурвалумаб за информация относно прилагането.

<sup>в</sup> Когато Тремелимуаб AstraZeneca се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, вижте КХП на пав-паклитаксел, гемцитабин, пеметрексед и карбоплатин или цисплатин за информация относно прилагането.

<sup>г</sup> Обмислете поддържащо приложение на пеметрексед при пациенти с несквамозни тумори, които получават лечение с пеметрексед и карбоплатин/цисплатин по време на етапа на химиотерапия на основата на платина.

<sup>д</sup> В случай на забавяне на прилагането на дозата(ите) може да се приложи пета доза Тремелимуаб AstraZeneca след Седмица 16 заедно с дурвалумаб.

<sup>е</sup> Ако пациентите получават по-малко от 4 цикъла химиотерапия на основата на платина, останалите цикли от лечението с Тремелимуаб AstraZeneca (до общо 5) трябва да се приложат по време на фазата след химиотерапията с платина.

Не се препоръчва повишаване или понижаване на дозата Тремелимуаб AstraZeneca, когато се прилага в комбинация с дурвалумаб. Възможно е да се наложи отлагане или преустановяване на приложението въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост, вижте Таблица 2.

Указанията за овладяване на имуносвързани нежелани реакции са описани в Таблица 2 (вж. точка 4.4). Вижте също КХП на дурвалумаб.

**Таблица 2. Промени в лечението и препоръки за лечение с Тремелимуаб AstraZeneca в комбинация с дурвалумаб и контрол на нежеланите реакции**

Нежелани реакции	Тежест <sup>а</sup>	Промени в лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго <sup>б</sup>

Нежелани реакции	Тежест <sup>a</sup>	Промени в лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго <sup>b</sup>
Имуносвързан пневмонит/интерстициална белодробна болест	Степен 2	Отлагане на дозата <sup>b</sup>	Започнете с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 или 4	Трайно прекратяване	
Имуносвързан хепатит	ALT или AST > 3 - ≤ 5 x ГГН или общ билирубин > 1,5 - ≤ 3 x ГГН	Отлагане на дозата <sup>b</sup>	Започнете с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	ALT или AST > 5 - ≤ 10 x ГГН	Отлагане на дурвалумаб и трайно прекратяване на Тремелимумаб AstraZeneca	
	Едновременно ALT или AST > 3 x ГГН и общ билирубин > 2 x ГГН <sup>c</sup>	Трайно прекратяване	
	ALT или AST > 10 x ГГН или общ билирубин > 3 x ГГН		
Имуносвързан колит или диария	Степен 2	Отлагане на дозата <sup>b</sup>	Започнете с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 или 4	Трайно прекратяване	
Перфорация на червата	ВСЯКА степен	Трайно прекратяване	Незабавно се консултирайте с хирург, ако се подозира перфорация на червата
Имуносвързан хипертиреозидизъм, тиреоидит	Степен 2 - 4	Отлагане на дозата до клинична стабилност	Симптоматично лечение, вижте точка 4.8
Имуносвързан хипотиреоидизъм	Степен 2 - 4	Без промени	Започнете заместителна терапия с тиреоидни хормони според клиничните показания
Имуносвързана надбъбречна недостатъчност	Степен 2 - 4	Отлагане на дозата до	Започнете с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон

Нежелани реакции	Тежест <sup>a</sup>	Промени в лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго <sup>б</sup>
или хипофизит/хипопитуитаризъм		клинична стабилност	или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата и хормонално заместване според клиничните показания
Имуносвързан захарен диабет тип 1	Степен 2 - 4	Без промени	Започнете лечение с инсулин според клиничните показания
Имуносвързан нефрит	Степен 2 със серумен креатинин >1,5-3x (ГГН или изходното ниво)	Отлагане на дозата <sup>в</sup>	Започнете с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 със серумен креатинин >3x изходно ниво или >3-6 x ГГН; Степен 4 със серумен креатинин >6 x ГГН	Трайно прекратяване	
Имуносвързан обрив или дерматит (включително пемфигоид)	Степен 2 за > 1 седмица	Отлагане на дозата <sup>в</sup>	Започнете с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3		
	Степен 4	Трайно прекратяване	
Имуносвързан миокардит	Степен 2 - 4	Трайно прекратяване	Започнете с 2 до 4 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата <sup>д</sup>
Имуносвързан миозит/полимиозит	Степен 2 или 3	Отлагане на дозата <sup>в,е</sup>	Започнете с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 4	Трайно прекратяване	
Реакции, свързани с инфузията	Степен 1 или 2	Прекъсване или забавяне на скоростта на инфузията	Може да имате предвид използване на премедикация за профилактика на последващи реакции, свързани с инфузията
	Степен 3 или 4	Трайно прекратяване	Овластяване на тежките реакции, свързани с инфузията,

Нежелани реакции	Тежест <sup>a</sup>	Промени в лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго <sup>b</sup>
			съгласно стандарта на лечебното заведение, подходящите ръководства за клинична практика и/или ръководства на съответните дружества
Инфекция	Степен 3 или 4	Отлагане на дозата до клинична стабилност	
Имуносвързана миастения гравис	Степен 2 - 4	Трайно прекратяване	Започнете с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
Имуносвързан енцефалит	Степен 2 - 4	Трайно прекратяване	Започнете с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
Други имуносвързани нежелани реакции <sup>ж</sup>	Степен 2 или 3	Отлагане на дозата <sup>b</sup>	Започнете с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 4	Трайно прекратяване	
Нежелани реакции, които не са свързани с имунната система	Степен 2 и 3	Отлагане на дозата до ≤ степен 1 или връщане към изходно ниво	
	Степен 4	Трайно прекратяване <sup>3</sup>	

<sup>a</sup> Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.03. ALT: аланин аминотрансфераза; AST: аспартат аминотрансфераза; ГН: горна граница на нормата.

<sup>b</sup> След подобрение до степен ≤ 1 трябва да се започне постепенно намаляване на дозата кортикостероид и да се продължи прилагането му поне 1 месец. Помислете за увеличаване на дозата на кортикостероидите и/или използване на допълнителни системни имуносупресори, ако има влошаване или липсва подобрение.

<sup>b</sup> След отлагане на лечението приемът на Тремелимуаб AstraZeneca и/или дурвалумаб може да бъде възобновен в рамките на 12 седмици, ако нежеланите реакции са се подобрили до степен ≤ 1 и дозата на кортикостероида е намалена до ≤ 10 mg преднизон или еквивалент на ден. Тремелимуаб AstraZeneca и дурвалумаб трябва да бъдат трайно преустановени при рецидивиращи нежелани реакции степен 3, както е приложимо.

<sup>†</sup> При пациенти с друга причина следвайте препоръките при повишаване на AST или ALT без едновременно повишаване на билирубина.

<sup>d</sup> Ако няма подобрение в рамките на 2 до 3 дни въпреки кортикостероидите, незабавно започнете допълнителна имunosупресивна терапия. След отшумяване (степен < 1) трябва да се започне кортикостероид с постепенно намаляване на дозата и да се продължи поне 1 месец.

<sup>e</sup> Трайно прекратете Тремелимуаб AstraZeneca и дурвалумаб, ако нежеланата реакция не отшуми до степен  $\leq 1$  в рамките на 30 дни или ако има признаци на респираторна недостатъчност.

<sup>ж</sup> Включва имунна тромбоцитопения и панкреатит.

<sup>з</sup> С изключение на отклонения в лабораторните показатели степен 4, при които решението за преустановяване на лечението трябва да се основава на придружаващите клинични признаци/симптоми и на клинична преценка.

При подозрение за имуносвързани нежелани реакции трябва да се направи адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат алтернативни етиологии.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Тремелимуаб AstraZeneca при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  годишна възраст) (вж. точка 5.2). Данните при пациенти на възраст 75 и повече години са ограничени.

#### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата на Тремелимуаб AstraZeneca при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Няма достатъчно данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане, за да се направят препоръки за дозиране (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Данните при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане са ограничени. Поради незначителното участие на чернодробните процеси в клирънса на тремелимуаб, не се препоръчва коригиране на дозата на Тремелимуаб AstraZeneca при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като не се очаква разлика в експозицията (вж. точка 5.2).

### Начин на приложение

Тремелимуаб AstraZeneca е предназначен за интравенозно приложение, прилага се като интравенозна инфузия след разреждане в продължение на 1 час.

Когато Тремелимуаб AstraZeneca се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, първо се прилага Тремелимуаб AstraZeneca, след това дурвалумаб и след това химиотерапия на основата на платина в деня на приложението.

Когато Тремелимуаб AstraZeneca се прилага като пета доза в комбинация с дурвалумаб и поддържаща терапия с пеметрексед на седмица 16, първо се прилага Тремелимуаб AstraZeneca, последван от дурвалумаб и след това от поддържаща терапия с пеметрексед в деня на приложението.

Тремелимуаб AstraZeneca, дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина се прилагат като отделни интравенозни инфузии. Тремелимуаб AstraZeneca и дурвалумаб се прилагат поотделно в продължение на 1 час. За информация относно приложението на химиотерапия на основата на платина вижте КХП. За информация относно приложението на поддържаща терапия с пеметрексед вижте КХП. Трябва да се използват отделни инфузионни сакове и филтри за всяка инфузия.

По време на цикъл 1 Тремелимуаб AstraZeneca трябва да бъде последван от дурвалумаб, като

вливането трябва да започне приблизително 1 час (максимум 2 часа) след края на инфузията на Тремелимумаб AstraZeneca. Инфузията на химиотерапия на основата на платина трябва да започне приблизително 1 час (максимум 2 часа) след края на инфузията на дурвалумаб. Ако по време на цикъл 1 няма клинично значими проблеми, то по преценка на лекаря, следващите цикли на прилагане на дурвалумаб може да започнат непосредствено след Тремелимумаб AstraZeneca и периодът от време между края на инфузията на дурвалумаб и началото на химиотерапията може да се намали до 30 минути.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Имуносвързан пневмонит

При пациенти, получавали тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, възниква имуносвързан пневмонит или интерстициална белодробна болест, определена като изискваща употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на пневмонит. Подозренията за пневмонит трябва да се потвърдят с рентгенографско изследване и да се изключат други инфекциозни и свързани със заболяването етиологии, лечението да е съгласно препоръките в точка 4.2.

#### Имуносвързан хепатит

Имуносвързан хепатит, дефиниран като изискващ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология, възниква при пациенти, получавали тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за отклонения в изследванията на чернодробните функционални показатели преди и периодично по време на лечението с тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия според клиничната оценка. Имуносвързаният хепатит трябва да се лекува съгласно препоръките в точка 4.2.

#### Имуносвързан колит

Имуносвързан колит или диария, дефинирани като изискващ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология, възникват при пациенти, получавали тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). При пациенти, получавали тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб, се съобщава за перфорация на тънките черва и перфорация на дебелото черво. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на колит/диария и чревна перфорация и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.



## Имуносвързани ендокринопатии

### Имуносвързан хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит

Имуносвързан хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит възникват при пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, като хипотиреоидизъм може да последва хипертиреоидизъм (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за отклонения в изследванията на функцията на щитовидната жлеза преди и периодично по време на лечението и според клиничната оценка. Имуносвързаният хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит трябва да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

### Имуносвързана надбъбречна недостатъчност

При пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, възниква имуносвързана надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност. При симптоматична надбъбречна недостатъчност пациентите трябва да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

### Имуносвързан захарен диабет тип 1

Имуносвързан захарен диабет тип 1, който може да се прояви първо като диабетна кетоацидоза, която може да бъде летална, ако не се открие рано, възниква при пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на захарен диабет тип 1. При симптоматичен захарен диабет тип 1 пациентите трябва да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

### Имуносвързан хипофизит/хипопитуитаризъм

При пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, възниква имуномедиран хипофизит или хипопитуитаризъм (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на хипофизит или хипопитуитаризъм. При симптоматичен хипофизит или хипопитуитаризъм пациентите трябва да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

### Имуносвързан нефрит

При пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, възниква имуносвързан нефрит, определен като изискващ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за отклонения в изследванията на бъбречната функция преди и периодично по време на лечението и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

### Имуносвързан обрив

При пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, се наблюдава имуносвързан обрив или дерматит (включително пемфигоид), определен като изискващ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). При пациенти, лекувани с инхибитори на PD-1, се съобщават случаи на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на обрив или дерматит и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

### Имуносвързан миокардит

Имуносвързан миокардит, който може да бъде летален, възниква при пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуносвързан миокардит и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

### Имуносвързан панкреатит

Имуносвързан панкреатит, възниква при пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуносвързан панкреатит и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

### Други имуносвързани нежелани реакции

Като се има предвид механизмът на действие на тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб, може да се появят и други потенциални имуносвързани нежелани реакции. При пациенти, лекувани с тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб, се наблюдават следните имуносвързани нежелани реакции: миастения гравис, миозит, полимиозит, менингит, енцефалит, синдром на Guillain-Barré, имунна тромбоцитопения и неинфекциозен цистит. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

### Реакции, свързани с инфузията

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията. Съобщава се за тежки реакции, свързани с инфузията, при пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). Реакциите, свързани с инфузията трябва да се овладяват, както е препоръчано в точка 4.2.

### Специфична за заболяването предпазна мярка

#### Метастатичен НДРБД

Има ограничени данни при пациенти в старческа възраст ( $\geq 75$  години), лекувани с тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина (вж. точки 4.8 и 5.1). Препоръчва се на индивидуална основа внимателно да се обмисли потенциалното съотношение полза/риск на тази схема.

### Пациенти, изключени от клиничните проучвания

От клиничните проучвания са изключени пациенти със следните заболявания: активно или предходно документирано аутоимунно заболяване, активни и/или нелекувани мозъчни метастази, анамнеза за имунен дефицит, прилагане на системна имunosупресия в рамките на 14 дни преди началото на лечението с тремелимумаб или дурвалумаб с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди ( $< 10$  mg/ден преднизон или еквивалент), неконтролирано интеркурентно заболяване, активна туберкулоза или хепатит В или С или HIV инфекция или пациенти, получили жива атенюирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след началото на приложението на тремелимумаб или дурвалумаб. При липса на данни тремелимумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателно обмисляне на потенциалното съотношение полза/риск на индивидуална основа.

### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори преди започване на лечението с тремелимуаб, с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди ( $\leq 10$  mg/ден преднизон или еквивалент), не се препоръчва поради потенциала им за повлияване на фармакодинамичната активност и ефикасност на тремелимуаб. Системни кортикостероиди или други имunosупресори обаче може да се използват след започване на приема на тремелимуаб за лечение на имуносвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Не са провеждани официални фармакокинетични (ФК) проучвания за лекарствени взаимодействия с тремелимуаб. Тъй като основните пътища на елиминиране на тремелимуаб са катаболизъм на протеините чрез ретикулоендотелната система или чрез таргетно медирана диспозиция, не се очакват лекарствени взаимодействия на ниво метаболизъм. ФК лекарствени взаимодействия между тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина са оценени в проучването POSEIDON и при съпътстващо лечение не показват клинично значими ФК взаимодействия между тремелимуаб, дурвалумаб, пав-паклитаксел, гемцитабин, пеметрексед, карбоплатин или цисплатин.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с тремелимуаб и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза тремелимуаб.

##### Бременност

Липсват данни от употребата на тремелимуаб при бременни жени. Въз основа на механизма си на действие тремелимуаб има потенциал да повлияе на поддържането на бременността и може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. При репродуктивни проучвания върху животни прилагането на тремелимуаб на бременни дългопашати макаци в периода на органогенезата не е свързано с токсичност за майката или никакви ефекти върху поддържането на бременността или ембриофеталното развитие (вж. точка 5.3). Известно е, че човешкият IgG2 преминава през плацентарната бариера. Използването на тремелимуаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза.

##### Кърмене

Няма информация за наличието на тремелимуаб в кърмата, за абсорбцията и ефектите върху кърмачето, както и за ефектите върху производството на мляко. Човешкият IgG2 се екскретира в кърмата. Поради потенциала за нежелани реакции при кърмачета, предизвикани от тремелимуаб, на кърмещите жени се препоръчва да не кърмят по време на лечението и най-малко 3 месеца след последната доза.

##### Фертилитет

Липсват данни за потенциалните ефекти на тремелимуаб върху фертилитета при хора или животни. Въпреки това, при проучвания за токсичност при многократно прилагане е наблюдавана инфилтрация на мононуклеарни клетки в простатата и матката (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тези находки за фертилитета не е известно.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тремелимумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на тремелимумаб, прилаган в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, се основава на данни при 330 пациенти с метастатичен НДРБД. Най-често срещаните (> 20%) нежелани реакции са анемия (49,7%), гадене (41,5%), неутропения (41,2%), умора (36,1%), обрив (25,8%), тромбоцитопения (24,5%) и диария (21,5%).

Най-често срещаните (> 2%) нежелани реакции степен  $\geq 3$  са неутропения (23,9%), анемия (20,6%), пневмония (9,4%), тромбоцитопения (8,2%), левкопения (5,5%), умора (5,2%), повишена липаза (3,9%), повишена амилаза (3,6%), фебрилна неутропения (2,4%), колит (2,1%) и повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (2,1%).

При 4,5% от пациентите лечението с тремелимумаб е преустановено поради нежелани реакции. Най-често срещаните нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението, са пневмония (1,2 %) и колит (0,9 %).

Лечението с тремелимумаб е прекъснато поради нежелани реакции при 40,6% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на приложението, са неутропения (13,6%), тромбоцитопения (5,8%), левкопения (4,5%), диария (3,0%), пневмония (2,7%), повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (2,4%), умора (2,4%), повишена липаза (2,4%), колит (2,1%), хепатит (2,1%) и обрив (2,1%).

##### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 3, освен ако не е посочено друго, е представена честотата на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина в проучването POSEIDON, в което 330 пациенти са получили тремелимумаб. Медианата на времето на експозиция на пациентите на тремелимумаб е 20 седмици.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас съгласно MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на честота им. Съответната категория по честота за всяка нежелана реакция е определена като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 3. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина**

Термин	Тремелимумаб с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина		
	Всяка степен (%)	Степен 3-4 (%)	
<b>Инфекции и инфестации</b>			
Инфекции на горните дихателни пътища <sup>a</sup>	Много чести	15,5	0,6
Пневмония <sup>b</sup>	Много чести	14,8	7,3
Грип	Чести	3,3	0

	<b>Тремелимуаб с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина</b>		
<b>Термин</b>	<b>Всяка степен (%)</b>		<b>Степен 3-4 (%)</b>
Орална кандидоза	Чести	2,4	0,3
Инфекции на зъбите и меките тъкани в устата <sup>в</sup>	Нечести	0,6	0,3
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
Анемия <sup>г</sup>	Много чести	49,7	20,6
Неутропения <sup>г,д</sup>	Много чести	41,2	23,9
Тромбоцитопения <sup>г,е</sup>	Много чести	24,5	8,2
Левкопения <sup>г,ж</sup>	Много чести	19,4	5,5
Фебрилна неутропения <sup>г</sup>	Чести	3,0	2,1
Панцитопения <sup>г</sup>	Чести	1,8	0,6
Имунна тромбоцитопения	Нечести	0,3	0
<b>Нарушения на ендокринната система</b>			
Хипотиреоидизъм <sup>з</sup>	Много чести	13,3	0
Хипертиреоидизъм <sup>и</sup>	Чести	6,7	0
Надбъбречна недостатъчност	Чести	2,1	0,6
Хипопитуитаризъм/ хипофизит	Чести	1,5	0,3
Тиреоидит <sup>й</sup>	Чести	1,2	0
Безвкусен диабет	Нечести	0,3	0,3
Захарен диабет тип 1	Нечести	0,3	0,3
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Намален апетит <sup>г</sup>	Много чести	28,2	1,5
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Енцефалит <sup>к</sup>	Нечести	0,6	0,6
Миастения гравис <sup>л</sup>	С неизвестна честота		
Синдром на Guillain-Barre <sup>л</sup>	С неизвестна честота		
Менингит <sup>л</sup>	С неизвестна честота		
<b>Сърдечни нарушения</b>			
Миокардит <sup>м</sup>	Нечести	0,3	0
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
Кашлица/продуктивна кашлица	Много чести	12,1	0
Пневмонит <sup>н</sup>	Чести	4,2	1,2
Дисфония	Чести	2,4	0
Интерстициална белодробна болест	Нечести	0,6	0
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
Гадене <sup>г</sup>	Много чести	41,5	1,8
Диария	Много чести	21,5	1,5
Запек <sup>г</sup>	Много чести	19,1	0
Повръщане <sup>г</sup>	Много чести	18,2	1,2
Стоматит <sup>г,о</sup>	Чести	9,7	0
Повишена амилаза <sup>п</sup>	Чести	8,5	3,6
Коремна болка <sup>п</sup>	Чести	7,3	0

<b>Тремелимуаб с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина</b>			
<b>Термин</b>	<b>Всяка степен (%)</b>		<b>Степен 3-4 (%)</b>
Повишена амилаза <sup>л</sup>	Чести	6,4	3,9
Колит <sup>п</sup>	Чести	5,5	2,1
Панкреатит <sup>с</sup>	Чести	2,1	0,3
Чревна перфорация <sup>л</sup>	С неизвестна честота		
Перфорация на дебелото черво <sup>л</sup>	С неизвестна честота		
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			
Повишена аспаргат аминотрансфераза / повишена аланин аминотрансфераза <sup>т</sup>	Много чести	17,6	2,1
Хепатит <sup>у</sup>	Чести	3,9	0,9
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
Алоpecia <sup>г</sup>	Много чести	10,0	0
Обрив <sup>б</sup>	Много чести	26,1	1,5
Сърбеж	Много чести	10,9	0
Дерматит	Нечести	0,6	0
Нощни изпотявания	Нечести	0,6	0
Пемфигоид	Нечести	0,3	0,3
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
Миалгия	Чести	4,2	0
Миозит	Нечести	0,3	0,3
Полимиозит	Нечести	0,3	0,3
Артралгия	Много чести	12,4	0,3
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
Повишен креатинин в кръвта	Чести	6,4	0,3
Дизурия	Чести	1,5	0
Нефрит	Нечести	0,6	0
Неинфекциозен цистит	Нечести	0,3	0
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
Умора <sup>г</sup>	Много чести	36,1	5,2
Пирексия	Много чести	16,1	0
Периферен оток <sup>х</sup>	Чести	8,5	0
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>			
Реакция, свързана с инфузията <sup>и</sup>	Чести	3,9	0,3

<sup>а</sup> Включва ларингит, назофарингит, фарингит, ринит, синусит, тонзилит, трахеобронхит и инфекция на горните дихателни пътища,

<sup>б</sup> Включва пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, пневмония и бактериална пневмония.

<sup>в</sup> Включва зъбен абсцес и зъбна инфекция.

<sup>г</sup> Нежеланата реакция се отнася само за НЛР при химиотерапия в проучването POSEIDON.

<sup>л</sup> Включва неутропения и намален брой неутрофили.

<sup>с</sup> Включва намален брой тромбоцити и тромбоцитопения.

<sup>ж</sup> Включва левкопения и намален брой бели кръвни клетки.

<sup>з</sup> Включва повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта и хипотиреоидизъм

<sup>и</sup> Включва понижен тиреостимулиращ хормон в кръвта и хипертиреоидизъм.

<sup>ii</sup> Включва автоимунен тиреоидит и тиреоидит.

<sup>к</sup> Включва енцефалит и автоимунен енцефалит.

- <sup>n</sup> Нежеланата реакция не е наблюдавана в проучването POSEIDON, но се съобщава при пациенти, лекувани с дурвалумаб или тремелимумаб+дурвалумаб в клинични проучвания извън набора от данни от POSEIDON.
- <sup>m</sup> Включва автоимунен миокардит.
- <sup>n</sup> Включва имуносвързан пневмонит и пневмонит.
- <sup>o</sup> Включва възпаление на лигавиците и стоматит.
- <sup>p</sup> Включва коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и болка в хълбока.
- <sup>p</sup> Включва колит, ентерит и ентероколит.
- <sup>c</sup> Включва автоимунен панкреатит и панкреатит.
- <sup>t</sup> Включва повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими и повишени трансминази.
- <sup>y</sup> Включва автоимунен хепатит, хепатит, остър хепатит, хепатотоксичност и имуносвързан хепатит.
- <sup>φ</sup> Включва екзема, еритем, обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив и пустулозен обрив.
- <sup>x</sup> Включва периферен оток и периферно подуване.
- <sup>u</sup> Включва реакция, свързана с инфузията, и уртикария.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Тремелимумаб се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежките реакции, отшумяват след започване на подходящо медикаментозно лечение или спиране на тремелимумаб. Данните за следните имуносвързани нежелани реакции се основават на 2 280 пациенти, които са получавали тремелимумаб 75 mg на всеки 4 седмици или 1 mg/kg на всеки 4 седмици в комбинация с дурвалумаб 1 500 mg на всеки 4 седмици, 20 mg/kg на всеки 4 седмици или 10 mg/kg на всеки 2 седмици. Повече информация за значимите нежелани реакции на тремелимумаб, когато се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, се представят, ако са отбелязани клинично значими разлики в сравнение с тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб. Указанията за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

#### Имуносвързан пневмонит

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимумаб прилаган в комбинация с дурвалумаб, имуносвързан пневмонит възниква при 86 (3,8%) пациенти, включително степен 3 при 30 (1,3%) пациенти, степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент и степен 5 (летален) при 7 (0,3%) пациенти. Медианата на времето до първа поява е 57 дни (диапазон: 8 - 912 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 79 от 86-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Седем пациенти са получили и други имunosупресори. При 39 пациенти лечението е преустановено. Реакцията е отзвучала при 51 пациенти.

#### Имуносвързан хепатит

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб имуносвързан хепатит възниква при 80 (3,5%) пациенти, включително степен 3 при 48 (2,1%) пациенти, степен 4 при 8 (0,4%) пациенти и степен 5 (летален) при 2 (< 0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 36 дни (диапазон: 1 - 533 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 68 от 80-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Осем пациенти са получили и други имunosупресори. Лечението е преустановено при 27 пациенти. Реакцията е отзвучала при 47 пациенти.

### Имуносвързан колит

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб имуносвързан колит или диария възникват при 167 (7,3%) пациенти, включително степен 3 при 76 (3,3%) пациенти и степен 4 при 3 (0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 57 дни (диапазон: 3 - 906 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 151 от 167-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Двадесет и двама пациенти са получили и други имуносупресори. Лечението е преустановено при 54 пациенти. Реакцията е отзвучала при 141 пациенти.

Нечесто се съобщава за перфорация на тънките черва и перфорация на дебелото черво при пациенти, получавали тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб.

### Имуносвързани ендокринопатии

#### *Имуносвързан хипотиреоидизъм*

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб имуносвързан хипотиреоидизъм възниква при 209 (9,2%) пациенти, включително степен 3 при 6 (0,3%) пациенти. Медианата на времето до началото е 85 дни (диапазон: 1 - 624 дни). Тринадесет пациенти са получили системни кортикостероиди, а 8 от 13-те са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Лечението е преустановено при 3 пациенти. Реакцията е отзвучала при 52 пациенти. Имуносвързаният хипотиреоидизъм е предшестван от имуносвързан хипертиреоидизъм при 25 пациенти или имуносвързан тиреоидит при 2 пациенти.

#### *Имуносвързан хипертиреоидизъм*

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб имуносвързан хипертиреоидизъм възниква при 62 (2,7%) пациенти, включително степен 3 при 5 (0,2%) пациенти. Медианата на времето до началото е 33 дни (диапазон: 4 - 176 дни). Осемнадесет пациенти са получили системни кортикостероиди, а 11 от 18-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Петдесет и трима пациенти се нуждаят от друга терапия (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокери), един пациент е прекратил лечението поради хипертиреоидизъм. Реакцията е отзвучала при 47 пациенти.

#### *Имуносвързан тиреоидит*

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб имуносвързан тиреоидит възниква при 15 (0,7%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 57 дни (диапазон: 22 - 141 дни). Петима пациенти са получили системни кортикостероиди, а 2 от 5-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Тринадесет пациенти са имали нужда от друга терапия, включително хормонозаместителна терапия, тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокери. Нито един пациенти не е прекъснал лечението поради имуносвързан тиреоидит. Реакцията е отзвучала при 5 пациенти.

#### *Имуносвързана надбъбречна недостатъчност*

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб имуносвързана надбъбречна недостатъчност възниква при 33 (1,4%) пациенти, включително степен 3 при 16 (0,7%) пациенти и степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 105 дни (диапазон: 20-428 дни). Тридесет и двама пациенти са получили системни кортикостероиди, а 10 от 32-та пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Лечението е преустановено при един пациент. Реакцията е отзвучала при 11 пациенти.



### Имуносвързан захарен диабет тип 1

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб имуносвързан захарен диабет тип 1 възниква при 6 (0,3%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент и степен 4 при 2 (< 0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 58 дни (диапазон: 7 - 220 дни). Всички пациенти са имали нужда от инсулин. При 1 пациент лечението е преустановено. Реакцията е отзвучала при 1 пациент.

### Имуносвързан хипофизит/хипопитуитаризъм

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб имуносвързан хипофизит/хипопитуитаризъм възниква при 16 (0,7%) пациенти, включително степен 3 при 8 (0,4%) пациенти. Медианата на времето до настъпването на събитията е 123 дни (диапазон: 63 - 388 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 8 от 16-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Четирима пациенти са имали нужда и от ендокринна терапия. Лечението е преустановено при 2 пациенти. Реакцията е отзвучала при 7 пациенти.

### Имуносвързан нефрит

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб имуносвързан нефрит възниква при 9 (0,4%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 79 дни (диапазон: 39 - 183 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 7 пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Лечението е преустановено при 3 пациенти. Реакцията е отзвучала при 5 пациенти.

### Имуносвързан обрив

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб имуносвързан обрив или дерматит (включително пемфигоид) възниква при 112 (4,9%) пациенти, включително степен 3 при 17 (0,7%) пациенти. Медианата на времето до началото е 35 дни (диапазон: 1 - 778 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 57 от 112-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Лечението е преустановено при 10 пациенти. Реакцията е отзвучала при 65 пациенти.

### Реакции, свързани с инфузията

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб реакции, свързани с инфузията, възникват при 45 (2,0%) пациенти, включително степен 3 при 2 (< 0,1%) пациенти. Не са наблюдавани събития степен 4 или 5.

### Лабораторни отклонения

При пациенти, лекувани с тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, процентът на пациентите с лабораторни отклонения, при които е настъпила промяна от изходното ниво към степен 3 или 4, е както следва: 6,2 % за повишена аланин аминотрансфераза, 5,2 % за повишена аспартат аминотрансфераза, 4,0 % за повишен креатинин в кръвта, 9,4 % за повишена амилаза и 13,6 % за повишена липаза. Процентът на пациентите, при които се наблюдава промяна на TSH от изходна стойност, която е  $\leq$  ГГН до  $>$  ГГН, е 24,8%, а промяна на TSH от изходна стойност, която е  $\geq$  ГГН до  $<$  ГГН, е 32,9%.

### Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Имуногенността на тремелимуаб се основава на сборни данни от 1337 пациенти, които са лекувани с тремелимуаб 75 mg или 1 mg/kg и са оценени за наличие на антилекарствени

антитела (АЛА). Сто четиридесет и трима пациенти (10,7 %) са дали положителен резултат за наличие на АЛА, възникнали в хода на лечението. Неутрализиращи антитела срещу тремелимумаб се откриват при 8,9% (119/1337) от пациентите. Наличието на АЛА не повлиява фармакокинетиката на тремелимумаб и няма видим ефект върху безопасността.

В проучването POSEIDON от 278 пациенти, лекувани с тремелимумаб 75 mg в комбинация с дурвалумаб 1 500 mg на всеки 3 седмици и химиотерапия на основата на платина и подлежащи на оценка за наличие на АЛА, 38 (13,7 %) пациенти показват положителен резултат за АЛА, възникнали в хода на лечението. Неутрализиращи антитела срещу тремелимумаб са открити при 11,2% (31/278) от пациентите. Наличието на АЛА не оказва видим ефект върху фармакокинетиката или безопасността.

#### Старческа възраст

В проучването POSEIDON при пациенти, лекувани с тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, се съобщават някои разлики по отношение на безопасността между пациентите в старческа възраст ( $\geq 65$  години) и по-младите пациенти. Данните за безопасност при пациенти на 75 или повече години са ограничени до общо 74 пациенти. Наблюдава се по-висока честота на сериозни нежелани реакции и на преустановяване на което и да е от проучваните лечения поради нежелани реакции при 35 пациенти на възраст 75 или повече години, лекувани с тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина (съответно 45,7% и 28,6%), в сравнение с 39 пациенти на възраст 75 или повече години, които са получавали само химиотерапия на основата на платина (съответно 35,9% и 20,5%).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

Липсва информация за предозиране на тремелимумаб. В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се започне подходящо симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FX20

#### Механизъм на действие

Цитотоксичният Т лимфоцитен асоцииран антиген (CTLA-4) се експресира основно на повърхността на Т лимфоцитите. Взаимодействието на CTLA-4 с неговите лиганди, CD80 и CD86, ограничава активирането на ефекторните Т-клетки чрез редица потенциални механизми, но най-вече чрез ограничаване на костимулаторната сигнализация чрез CD28.

Тремелимумаб е селективно, изцяло човешко IgG2 антитяло, което блокира взаимодействието на CTLA-4 с CD80 и CD86, като по този начин засилва активирането и пролиферацията на Т-клетките, което води до увеличаване на Т-клетъчното разнообразие и засилване на

противотуморната активност.

Комбинацията от тремелимумаб, инхибитор на CTLA-4, и дурвалумаб, инхибитор на PD-L1, води до подобрен противотуморен отговор при метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб. В миши сингенни туморни модели, двойната блокада на PD-L1 и CTLA-4 води до повишена противотуморна активност.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### НДРБД – проучване POSEIDON

Целта на проучването POSEIDON е да оцени ефикасността на дурвалумаб със или без Тремелимумаб AstraZeneca в комбинация с химиотерапия на основата на платина. POSEIDON е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при 1013 пациенти с метастатичен НДРБД без сенсibiliзираща мутация на рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR) или геномни туморни аберации на анапластичната лимфомна киназа (ALK). Пациенти с хистологично или цитологично документиран метастатичен НДРБД са подходящи за включване в проучването. Пациентите нямат предшестваща химиотерапия или друга системна терапия за метастатичен НДРБД. Преди рандомизацията пациентите имат PD-L1 статус на тумора, потвърден с помощта на теста Ventana PD-L1 (SP263). При включването пациентите имат функционален статус по Световната здравна организация (СЗО)/Европейската кооперативна онкологична група (ECOG) 0 или 1.

От проучването са изключени пациенти с активно или предшестващо документирано автоимунно заболяване, активни и/или нелекувани мозъчни метастази, анамнеза за имунодефицит, прилагане на системна имуносупресия в рамките на 14 дни преди началото на Тремелимумаб AstraZeneca или дурвалумаб с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди, активна туберкулоза, хепатит В или С или HIV инфекция или пациенти, получили жива атеноирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след началото на приема на Тремелимумаб AstraZeneca и/или дурвалумаб (вж. точка 4. 4).

Рандомизацията е стратифицирана по експресия на PD-L1 от туморните клетки (ТК) (ТК  $\geq$  50 % спрямо ТК < 50 %), стадий на заболяването (стадий IVA спр. стадий IVB, според 8-ото издание на Американския съвместен комитет по рака) и хистология (несквамозен спр. сквамозен).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 за получаване на:

- Рамо 1: Тремелимумаб AstraZeneca 75 mg с дурвалумаб 1 500 mg и химиотерапия на основата на платина на всеки 3 седмици в продължение на 4 цикъла, последвани от дурвалумаб 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия. Пета доза Тремелимумаб AstraZeneca 75 mg е приложена на Седмица 16 заедно с доза 6 дурвалумаб.
- Рамо 2: Дурвалумаб 1 500 mg и химиотерапия на основата на платина на всеки 3 седмици в продължение на 4 цикъла, последвани от дурвалумаб 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия.
- Рамо 3: Химиотерапия на основата на платина на всеки 3 седмици в продължение на 4 цикъла. Пациентите може да получат 2 допълнителни цикъла (общо 6 цикъла след рандомизацията), според клиничните показания по преценка на изследователя.

Пациентите са получили една от следните химиотерапевтични схеми на основата на платина:

- Несквамозен НДРБД
  - Пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> с карбоплатин AUC 5-6 или цисплатин 75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици. Може да се прилага поддържаща терапия с пеметрексед освен ако изследователят не счита, че е противопоказана.
- Сквамозен НДРБД
  - Гемцитабин 1 000 или 1 250 mg/m<sup>2</sup> в Дни 1 и 8 с цисплатин 75 mg/m<sup>2</sup> или карбоплатин AUC 5-6 в Ден 1 на всеки 3 седмици.
- Несквамозен или сквамозен НДРБД

- Nab-паклитаксел 100 mg/m<sup>2</sup> в Дни 1, 8 и 15 с карбоплатин AUC 5-6 в Ден 1 на всеки 3 седмици.

Тремелимумаб AstraZeneca се прилага до максимум 5 дози, освен ако няма прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Поддържащата терапия с дурвалумаб и пеметрексед, основаваща се на хистология (когато е приложимо), продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Оценките на тумора се извършват на Седмица 6 и 12 от датата на рандомизиране, а след това на всеки 8 седмици до потвърждаване на обективна прогресия на заболяването. Оценките на преживяемостта се извършват на всеки 2 месеца след преустановяване на лечението.

Двойните първични крайни точки на проучването са преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) и обща преживяемост (overall survival, OS) за дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина (Рамо 2) спрямо само химиотерапия на основата на платина (Рамо 3). Ключовите вторични крайни точки на проучването са PFS и OS за Тремелимумаб AstraZeneca + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина (Рамо 1) и само химиотерапия на основата на платина (Рамо 3). Вторичните крайни точки включват честота на обективен отговор (objective response rate, ORR) и продължителност на отговора (duration of response, DoR). PFS ORR и DoR са оценени с помощта на заслепен независим централен преглед (BICR) в съответствие с RECIST v1.1.

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани между отделните рамена на проучването. Изходните демографски данни на общата изследвана популация са следните: мъже (76,0%), възраст ≥ 65 години (47,1%), възраст ≥ 75 години (11,3%), медиана на възрастта 64 години (диапазон: 27 до 87 години), от бялата раса (55,9%), от азиатски произход (34,6%), чернокожи или афроамериканци (2,0%), други (7,6%), хора, които не са от испански или латиноамерикански произход (84,2%), настоящи или бивши пушачи (78,0%), ФС по СЗО/ЕКОГ 0 (33,4%), ФС по СЗО/ЕКОГ 1 (66,5%). Характеристиките на заболяването са следните: стадий IVA (50,0%), стадий IVB (49,6%), хистологични подгрупи сквамозен рак (36,9%), несквамозен рак (62,9%), мозъчни метастази (10,5%) експресия на PD-L1 TK ≥ 50% (28,8%), експресия на PD-L1 TK < 50% (71,1%).

Проучването показва статистически значимо подобрение на OS с Тремелимумаб AstraZeneca + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина (Рамо 1) спрямо само химиотерапия на основата на платина (Рамо 3). Тремелимумаб AstraZeneca + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина показва статистически значимо подобрение на PFS спрямо само химиотерапия на основата на платина. Резултатите са обобщени по-долу.

**Таблица 4. Резултати за ефикасност в проучването POSEIDON**

	<b>Рамо 1: Тремелимумаб AstraZeneca+ дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина (n=338)</b>	<b>Рамо 3: Химиотерапия на основата на платина (n=337)</b>	
<b>OS<sup>a</sup></b>			
Брой смъртни случаи (%)	251 (74,3)	285 (84,6)	
Медиана на OS (месеци) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)	
HR (95% CI) <sup>6</sup>	0,77 (0,650; 0,916)		
p-стойност <sup>b</sup>	0,00304		
<b>PFS<sup>a</sup></b>			
Брой събития (%)	238 (70,4)	258 (76,6)	
Медиана на PFS	6,2	4,8	

	<b>Рамо 1: Трелелимумаб AstraZeneca+ дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина (n=338)</b>	<b>Рамо 3: Химиотерапия на основата на платина (n=337)</b>	
(месеци) (95% CI)	(5,0; 6,5)	(4,6; 5,8)	
HR (95% CI) <sup>б</sup>	0,72 (0,600; 0,860)		
p-стойност <sup>в</sup>	0,00031		
<b>ORR n (%)<sup>г,д</sup></b>	130 (38,8)	81 (24,4)	
Пълен отговор n (%)	2 (0,6)	0	
Частичен отговор n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)	
<b>Медиана на DoR (месеци) (95% CI)<sup>г,д</sup></b>	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)	

<sup>а</sup> Анализ на PFS към дата на заключване на данните 24 юли 2019 г (медиана на проследяването до 10,15 месеца). Анализ на OS към дата на заключване на данните 12 март 2021 г. (медиана на проследяването до 34,86 месеца). Границите за обявяване на ефикасност (Рамо 1 спр. Рамо 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-странно) са определени чрез Lan-DeMets alpha spending function, която се доближава до подхода на O'Brien Fleming. PFS е оценена от BICR в съответствие с RECIST v1.1. PFS е оценена от BICR в съответствие с RECIST v1.1.

<sup>б</sup> HR са получени с помощта на модел на Cox pH, стратифициран по PD-L1, хистология и стадий на заболяването..

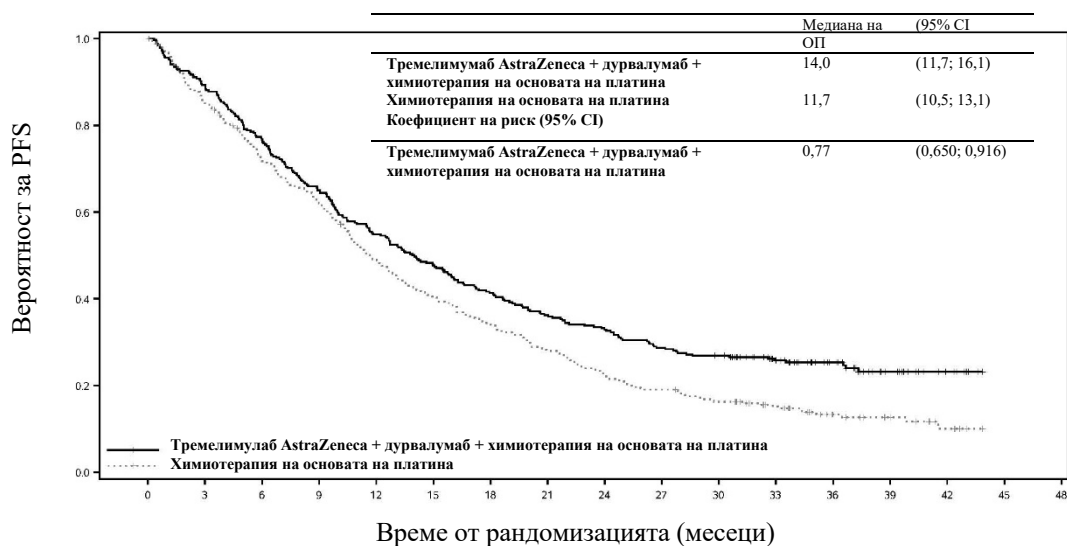
<sup>в</sup> Двустранна p-стойност въз основа на log-rank тест, стратифициран по PD-L1, хистология и стадий на заболяването.

<sup>г</sup> Потвърден обективен отговор.

<sup>д</sup> Post-hoc анализ.

NR=не е постигнато, CI = доверителен интервал

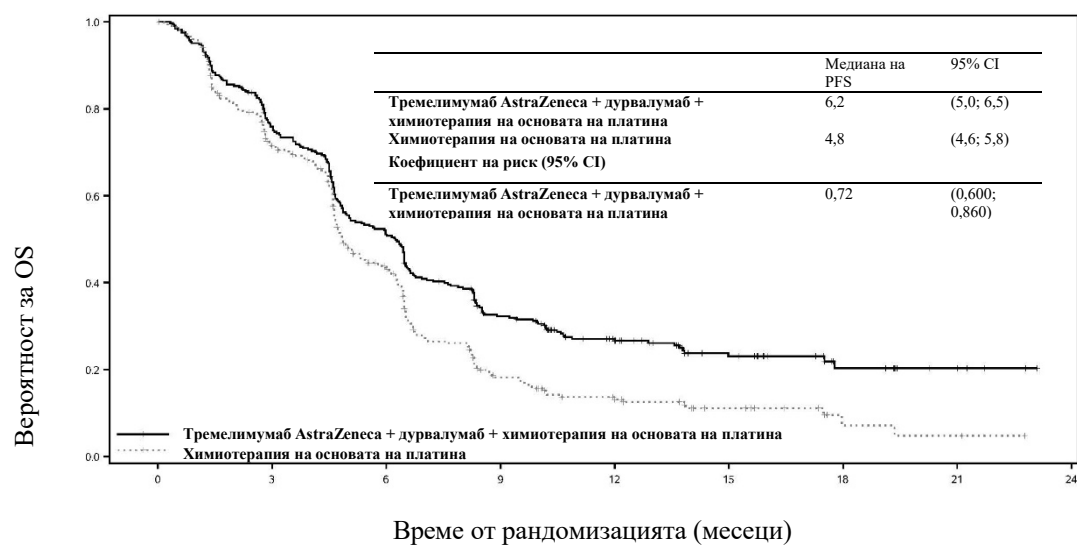
**Фигура 1. Крива на OS по Kaplan-Meier**



**Брой пациенти в риск**

Месец	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Трелелимумаб AstraZeneca + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Химиотерапия на основата на платина	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

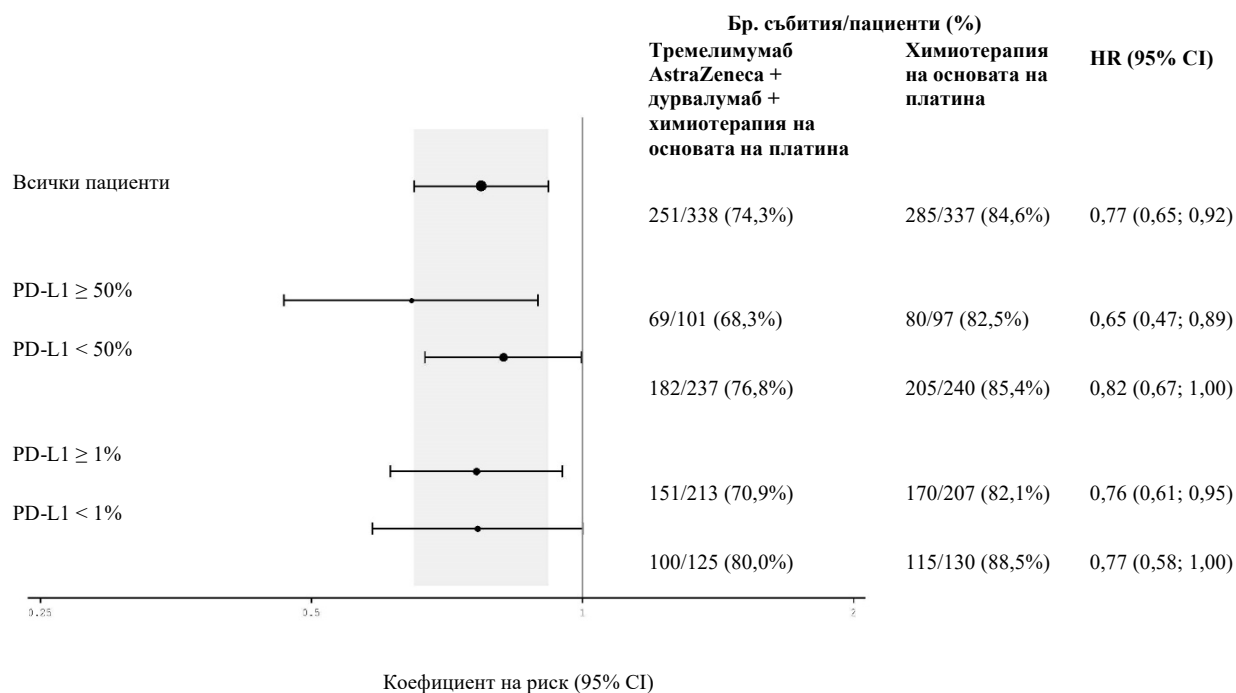
**Фигура 2. Крива на PFS по Kaplan-Meier**



Брой пациенти в риск									
Месец	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Тремелимуаб AstraZeneca + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Химиотерапия на основата на платина	337	219	121	43	23	12	3	2	0

На Фигура 3 са обобщени резултатите за ефикасност по отношение на OS според туморната експресия на PD-L1 в предварително определени подгрупови анализи.

**Фигура 3. Диаграма на Forest за OS според експресията на PD-L1 за Тремелимуаб AstraZeneca + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина, спрямо химиотерапия на основата на платина**



### Старческа възраст

Общо 75 пациенти на възраст  $\geq 75$  години са включени в рамото с Тремелимуаб AstraZeneca в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина (n=35) и само химиотерапия на основата на платина (n=40) на проучването POSEIDON. В рамките на тази подгрупа на проучването се наблюдава експлораторен HR 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) за OS при Тремелимуаб AstraZeneca в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина спрямо химиотерапия на основата на платина. Поради експлораторния характер на този подгрупов анализ не може да се направят окончателни заключения, но се препоръчва повишено внимание, когато се обмисля този режим за пациенти в старческа възраст.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Тремелимуаб AstraZeneca в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на злокачествени неоплазми (с изключение на тумори на централната нервна система, неоплазми на хемопоетичните и лимфоидни тъкани). Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката (ФК) на тремелимуаб е оценена като монотерапия и в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина.

Фармакокинетиката на тремелимуаб е проучвана при пациенти с дози в диапазона от 75 mg до 750 mg (или 10 mg/kg), прилагани интравенозно веднъж на всеки 4 или 12 седмици като монотерапия. ФК експозиция се увеличава пропорционално на дозата (линейна ФК) при дози  $\geq 75$  mg. Стационарно състояние се постига приблизително след 12 седмици. Въз основа на популационен ФК анализ, включващ 1605 пациенти, които са получавали тремелимуаб като монотерапия или в комбинация с дурвалумаб със или без химиотерапия в дозовия диапазон

$\geq 75$  mg (или 1 mg/kg) на всеки 3 или 4 седмици, средно геометричният обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{ss}$ ) е 6,33 l. Клирънсът на тремелимумаб (CL) намалява с течение на времето в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, което води до средно геометричен клирънс в стационарно състояние ( $CL_{ss}$ ) 0,309 l/ден. Намаляването на  $CL_{ss}$  не се счита за клинично значимо. Средно геометричният терминален полуживот е приблизително 14,2 дни. Основните пътища на елиминиране на тремелимумаб са протеинов катаболизъм чрез ретикулоендотелната система или таргетно медирана диспозиция.

### Специални популации

#### Възраст, пол, расова принадлежност

Възрастта (22 - 97 години), телесното тегло (34 - 149 kg), полът, положителният статус на антилекарствените антитела (ADA), нивата на албумин, нивата на LDH, нивата на креатинин, типът на тумора, расовата принадлежност или статусът по ECOG/CЗО нямат клинично значим ефект върху ФК на тремелимумаб.

#### Бъбречно увреждане

Леката (креатининов клирънс (CrCL) 60 до 89 ml/min) и умерената степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 30 до 59 ml/min) нямат клинично значим ефект върху ФК на тремелимумаб. Ефектът на тежко бъбречно увреждане (CrCL 15 до 29 ml/min) върху ФК на тремелимумаб не е известен. Потенциалната необходимост от коригиране на дозата не може да се определи. Тъй като бъбреците не са основен път за почистване на IgG моноклоналните антитела, не се очаква промяната в бъбречната функция да повлияе експозицията на тремелимумаб.

#### Чернодробно увреждане

Леката степен на чернодробно увреждане (билирубин  $\leq$  ГГН и AST  $>$  ГГН или билирубин  $>$  1,0 до 1,5  $\times$  ГГН и всякакви стойности на AST) не оказва клинично значим ефект върху ФК на тремелимумаб. Ефектът на умерена степен на чернодробно увреждане (билирубин  $>$  1,5 до 3  $\times$  ГГН и всякакви стойности на AST) или тежка степен на чернодробно увреждане (билирубин  $>$  3,0  $\times$  ГГН и всякакви стойности на AST) върху ФК на тремелимумаб е неизвестен. Потенциалната необходимост от корекция на дозата не може да се определи. Тъй като черният дроб не е основен път на почистване на IgG моноклоналните антитела, не се очаква промяна в чернодробната функция да повлияе експозицията на тремелимумаб.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Токсикологични данни при животни

В 6-месечно проучване за хронична токсичност при дългоопашати макаци третирането с тремелимумаб е свързано с дозозависима честота на персистираща диария и кожен обрив, струпей и отворени рани, които са доза-ограничаващи. Тези клинични признаци са свързани и с намален апетит и телесно тегло и подути периферни лимфни възли. Хистопатологичните находки, корелиращи с наблюдаваните клинични признаци, включват обратимо хронично възпаление в сляпото и дебелото черво, инфилтрация на мононуклеарни клетки в кожата и хиперплазия в лимфоидните тъкани.

Наблюдавано е дозозависимо увеличение на честотата и тежестта на инфилтрация на мононуклеарни клетки със или без мононуклеарно възпаление в слюнчената жлеза, панкреаса (ацинарно), щитовидната жлеза, парашитовидните жлези, надбъбречните жлези, сърцето, хранопровода, езика, перипорталната област на черния дроб, скелетната мускулатура, простатата, матката, хипофизата, окото (конюнктива, екстраокуларни мускули) и хороидния плексус на мозъка. В това проучване не е установено ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL), като животните, третирани с най-ниската доза 5 mg/kg/седмично, се нуждаят от



поддържащи грижи. Тази доза осигурява базирана на експозицията граница на безопасност 3 до клинично значимата експозиция (като се вземат предвид видовете разлики по отношение на активността).

### Канцерогенност и мутагенност

Канцерогенният и генотоксичният потенциал на тремелимумаб не е оценяван.

### Репродуктивна токсикология

При проучвания за токсичност при многократно прилагане е наблюдавана инфилтрация на мононуклеарни клетки в простатата и матката. Тъй като не са провеждани проучвания за фертилитета при животни с тремелимумаб, клиничното значение на тези находки за фертилитета е неизвестно. При репродуктивни проучвания прилагането на тремелимумаб на бременни дългоопашати макаци по време на периода на органогенеза не е свързано с токсичност за майката или ефекти на загуба на бременност, тегло на плода или външни, висцерални, скелетни аномалии или тегло на избрани фетални органи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Хистидин  
Хистидинов хидрохлорид монохидрат  
Трехалоза дихидрат  
Динатриев едетат дихидрат  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

4 години

#### Разреден разтвор

Химическата и физическата стабилност в периода на използване е демонстрирана в продължение на до 28 дни при температура от 2 °C до 8 °C и в продължение на до 48 часа на стайна температура (до 25 °C) от момента на приготвяне.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията за съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C или 12 часа на стайна температура (до 25 °C), освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Липса на микробен растеж в приготвения инфузионен разтвор е демонстриран в продължение на до 28 дни при температура от 2 °C до 8 °C и в продължение на до 48 часа на стайна температура (до 25 °C) от момента на приготвяне.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

1,25 ml концентрат във флакон с обем 2 ml от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и виолетова отчупваща се алуминиева обкатка, съдържа 25 mg тремелимуаб. Опаковка с 1 флакон.

15 ml концентрат във флакон с обем 20 ml от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и тъмносиня отчупваща се алуминиева обкатка, съдържа 300 mg тремелимуаб. Опаковка с 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Приготвяне на разтвора

Тремелимуаб AstraZeneca се доставя като едnodозов флакон и не съдържа консерванти, трябва да се спазва асептична техника.

- Прегледайте визуално лекарствения продукт за наличие на видими частици и промяна на цвета. Тремелимуаб AstraZeneca е бистър до слабо опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици. Не разклащайте флакона.
- Изтеглете необходимия обем от флакона(ите) с Тремелимуаб AstraZeneca и го прехвърлете в инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Смесете разределения разтвор чрез леко обръщане. Крайната концентрация на разределения разтвор трябва да бъде между 0,1 mg/ml и 10 mg/ml. Не замразявайте и не разклащайте разтвора.
- Трябва да се подхожда с внимание, за да се запази стерилността на приготвените разтвори.
- Не въвеждайте повторно игла във флакона след изтегляне на лекарствения продукт.
- Изхвърлете неизползваното количество, останало във флакона.

### Приложение

- Прилагайте инфузионния разтвор интравенозно в продължение на 60 минути чрез интравенозна система, с вграден стерилен филтър с размер 0,2 или 0,22 микрона с ниска степен на протеинно свързване.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна система.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
  
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Швеция

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Тремелимуаб AstraZeneca на пазара във всяка държава членка ПРУ ще съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Допълнителната мярка за свеждане на риска до минимум е насочена към повишаване на осведомеността и предоставяне на информация относно симптомите на имуносвързаните нежелани реакции.

ПРУ ще гарантира, че във всяка държава членка, в която Тремелимуаб AstraZeneca е пуснат на пазара, всички лекари, от които се очаква да използват за лечение Тремелимуаб AstraZeneca, имат достъп до/са снабдени със следните материали, за да ги предоставят на своите пациенти:

- Карта на пациента

Основните послания в Картата на пациента включват:

- Предупреждение (на разбираем за пациента език), че може да възникнат имуносвързани нежелани реакции и че те може да бъдат сериозни
- Описание на симптомите на имуносвързаните нежелани реакции
- Напомняне, че трябва незабавно да се свържат с медицински специалист, за да обсъдят признаците и симптомите
- Място за попълване на данните за контакт с предписващия лекар
- Напомняне да се носи картата по всяко време.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Тремелимумаб AstraZeneca 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
тремелимумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един ml концентрат съдържа 20 mg тремелимумаб.  
Един флакон с 1,25 ml концентрат съдържа 25 mg тремелимумаб.  
Един флакон с 15 ml концентрат съдържа 300 mg тремелимумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат, динатриев едетат дихидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

25 mg/1,25 ml

300 mg/15 ml

1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение  
Преди употреба прочетете листовката.  
Само за еднократна употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Тремелимумаб AstraZeneca 20 mg/ml стерилен концентрат  
тремелимумаб  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

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

**6. ДРУГО**

AstraZeneca

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Тремелимумаб AstraZeneca 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор тремелимумаб (tremelimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Тремелимумаб AstraZeneca и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Тремелимумаб AstraZeneca
3. Как ще Ви се приложи Тремелимумаб AstraZeneca
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Тремелимумаб AstraZeneca
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Тремелимумаб AstraZeneca и за какво се използва

Тремелимумаб AstraZeneca е противораково лекарство. То съдържа активното вещество тремелимумаб, което е вид лекарство, наречено *моноклонално антитяло*. Това лекарство е предназначено да разпознава специфично прицелно вещество в организма. Тремелимумаб AstraZeneca действа, като помага на имунната Ви система да се бори с рака.

Тремелимумаб AstraZeneca се използва за лечение на вид рак на белия дроб (напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб) при възрастни. Той ще се използва в комбинация с други противоракови лекарства (дурвалумаб и химиотерапия).

Тъй като Тремелимумаб AstraZeneca ще се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, е важно да прочетете и листовката на тези други лекарства. Ако имате някакви въпроси относно това как действа Тремелимумаб AstraZeneca или защо това лекарство Ви е предписано, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Тремелимумаб AstraZeneca

##### Не трябва да Ви се прилага Тремелимумаб AstraZeneca

- ако сте алергични към тремелимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Тремелимумаб AstraZeneca, ако:

- имате автоимунно заболяване (болест, при която имунната система на организма атакува своите собствени клетки);
- сте имали органна трансплантация;

- имате проблеми с белите дробове или дишането;
- имате чернодробни проблеми.

**Говорете с Вашия лекар**, преди да Ви се приложи Тремелимумаб AstraZeneca, ако нещо от горните може да се отнася до Вас.

Когато Ви се прилага Тремелимумаб AstraZeneca, може да имате някои **сериозни нежелани реакции**.

Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, които предотвратяват по-тежки усложнения, и да Ви помогне да се намали тежестта на симптомите. Вашият лекар може да отложи следващата доза Тремелимумаб AstraZeneca или да спре лечението Ви с него. **Незабавно говорете с Вашия лекар**, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- новопоявила се или влошаваща се кашлица, задух, болка в гърдите (може да са признаци на **белодробно** възпаление)
- гадене или повръщане, намалено чувство на глад, болка в дясната част на корема, пожълтяване на кожата или на бялото на очите, сънливост, тъмна урина, кървене или образуване на синини по-лесно от нормалното (може да са признаци на **чернодробно** възпаление)
- диария или по-чести изхождания от обикновено, черни, катранени или лепкави изпражнения с кръв или слуз, силна болка в стомаха или чувствителност (може да са признаци на възпаление на **червата** или образувал се отвор в тях)
- ускорен пулс, изключителна умора, увеличаване или загуба на тегло, замаяност или припадък, кощунство, усещане за студ, запек, главоболие, което не изчезва, или необичайно главоболие (може да е признак на възпаление на **жлезите**, особено на щитовидната жлеза, надбъбречните жлези, хипофизата или панкреаса)
- усещане за по-голям глад или жажда от обичайното, по-често уриниране от обичайното, висока кръвна захар, учестено и дълбоко дишане, объркване, сладък мирис на дъха, сладък или метален вкус в устата, различна миризма на урината или потта (може да са признаци на **диабет**)
- намаляване на количеството урина, което отделяте (може да е признак на възпаление на **бъбреците**)
- обрив, сърбеж, мехури по кожата или язви в устата или по други влажни повърхности (може да са признаци на възпаление на **кожата**)
- болка в гърдите, задух, неритмичен сърдечен ритъм (може да са признаци на възпаление на **сърдечния мускул**)
- болка в мускулите, слабост или бърза умора на мускулите (може да са признаци на възпаление или други проблеми с **мускулите**)
- втрисане или треперене, сърбеж или обрив, зачервяване, задух или свиркащи хрипове, замаяност или треска (може да са признаци на **реакции, свързани с инфузията**)
- гърчове, скованост на врата, главоболие, треска, студени тръпки, повръщане, чувствителност на очите към светлина, обърканост и сънливост (може да са признаци на възпаление на **главния мозък** или на обвивката на главния и **гръбначния мозък**)
- болка, слабост и парализа на дланите, стъпалата или ръцете (може да са признаци на възпаление на **нервите**, синдром на Гилен-Баре)
- кървене (от носа или венците) и/или образуване на синини (може да са признаци на **ниско ниво на тромбоцитите**)

**Говорете с Вашия лекар незабавно**, ако имате някой от горните симптоми.

### Деца и юноши

Тремелимумаб AstraZeneca не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Тремелимумаб AstraZeneca**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови лекарства и лекарства, получени без рецепта.

### **Бременност и фертилитет**

Това лекарство **не се препоръчва по време на бременност**. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар. Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато се лекувате с Тремелимумаб AstraZeneca и най-малко 3 месеци след последната доза.

### **Кърмене**

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите. Не е известно дали Тремелимумаб AstraZeneca преминава в кърмата при хора.

Може да Ви бъде препоръчано да не кърмите по време на лечението и най-малко 3 месеца след последната доза.

### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е Тремелимумаб AstraZeneca да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако обаче имате нежелани реакции, които засягат способността Ви да се концентрирате и да реагирате, трябва да бъдете внимателни, когато шофирате или работите с машини.

### **Тремелимумаб AstraZeneca има ниско съдържание на натрий**

Тремелимумаб AstraZeneca съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как ще Ви се прилага Тремелимумаб AstraZeneca**

Тремелимумаб AstraZeneca ще Ви бъде приложен в болница или в клиника под наблюдението на опитен лекар.

Той се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия.

Препоръчителната доза:

- Ако тежите 34 kg или повече, дозата е 75 mg на всеки 3 седмици
- Ако тежите по-малко от 34 kg, дозата ще бъде 1 mg на kg от телесното Ви тегло на всеки 3 седмици

Вашият лекар ще Ви приложи Тремелимумаб AstraZeneca под формата на капково вливане във вена (инфузия) в продължение на около 1 час.

Обикновено ще Ви се приложат общо 5 дози Тремелимумаб AstraZeneca. Първите 4 дози се прилагат през седмица 1, 4, 7 и 10. След това петата доза обикновено се прилага 6 седмици по-късно, в Седмица 16. Вашият лекар ще реши колко точно процедури са Ви необходими.

Когато Тремелимумаб AstraZeneca се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, първо ще Ви бъде приложен Тремелимумаб AstraZeneca, след това дурвалумаб и след това химиотерапия.

### **Ако пропуснете час за приложение на Тремелимумаб AstraZeneca**

Много е важно да не пропускате доза от това лекарство. Ако пропуснете час, **веднага се обадете на Вашия лекар**, за да пренасрочи часа Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Вашето лечение, попитайте Вашия лекар.



#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Когато получавате Тремелимумаб AstraZeneca, може да имате някои сериозни нежелани реакции. **Вижте точка 2** за подробен списък.

Говорете незабавно с Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции, които се съобщават в клинично проучване с пациенти, получавали Тремелимумаб AstraZeneca в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия:

##### **Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- инфекции на горните дихателни пътища
- инфекция на белите дробове (пневмония)
- нисък брой червени кръвни клетки
- нисък брой бели кръвни клетки
- нисък брой тромбоцити
- намалена активност на щитовидната жлеза, което може да е причина за умора или наддаване на тегло
- намален апетит
- кашлица
- гадене
- диария
- повръщане
- запек
- отклонения в чернодробните изследвания (повишена аспартат аминотрансфераза; повишена аланин аминотрансфераза)
- косопад
- обрив по кожата
- сърбеж
- ставни болки (артралгия)
- усещане за умора или слабост
- повишена температура

##### **Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- грипоподобно заболяване
- гъбична инфекция в устата
- нисък брой бели кръвни клетки с признаци на повишена температура
- нисък брой червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (панцитопения)
- повишена активност на щитовидната жлеза, което може да е причина за ускорен пулс или загуба на тегло
- намалени нива на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези, което може да предизвика умора
- намалена функция на хипофизната жлеза, възпаление на хипофизната жлеза
- възпаление на щитовидната жлеза (тиреоидит)
- възпаление на белите дробове (пневмонит)
- прегракнал глас (дисфония)
- възпаление на устата или устните
- отклонения в изследванията на панкреаса
- стомашна болка
- възпаление на червата (колит)
- възпаление на панкреаса (панкреатит)
- възпаление на черния дроб, което може да е причина за гадене или намаление на апетита (хепатит)

- мускулна болка (миалгия)
- отклонения в изследванията на бъбречната функция (повишен креатинин в кръвта)
- болезнено уриниране (дизурия)
- подуване на краката (периферен оток)
- реакция към инфузията на лекарството, която може да предизвика повишена температура или зачервяване

#### **Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- инфекции на зъбите и меките тъкани в устата
- нисък брой тромбоцити с признаци на прекомерно кървене и насиняване (имунна тромбоцитопения)
- безвкусен диабет
- захарен диабет тип 1
- възпаление на мозъка (енцефалит)
- възпаление на сърцето (миокардит)
- образуване на ръбци в белодробната тъкан
- образуване на мехури по кожата
- нощни изпотявания
- възпаление на кожата
- възпаление на мускулите (миозит)
- възпаление на мускулите и кръвоносните съдове
- възпаление на бъбреците (нефрит), което може да намали количеството на урината
- възпаление на пикочния мехур (цистит). Признаците и симптомите може да включват често и/или болезнено уриниране, спешни позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема.

#### **Други нежелани реакции, които се съобщават с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- заболяване, при което мускулите стават слаби и е налице бърза умора на мускулите (миастения гравис)
- възпаление на нервите (синдром на Гилен-Баре)
- възпаление на обвивката около гръбначния и главния мозък (менингит)
- отвор в червата (чревна перфорация)

Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите някоя от гореспоменатите нежелани реакции.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как се съхранява Тремелимумаб AstraZeneca**

Тремелимумаб AstraZeneca ще Ви се приложи в болница или в клиника и медицинският специалист ще отговаря за съхранението му.

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако е мътно, с променен цвят или съдържа видими частици.

Не съхранявайте неизполваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Тремелимуаб AstraZeneca**

Активното вещество е тремелимуаб.

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg тремелимуаб.

Всеки флакон съдържа 300 mg тремелимуаб в 15 ml концентрат или 25 mg тремелимуаб в 1,25 ml концентрат.

Другите съставки са: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат, динатриев едетат дихидрат (вижте точка 2 „Тремелимуаб AstraZeneca има ниско съдържание на натрий“), полисорбат 80, вода за инжекции.

### **Как изглежда Тремелимуаб AstraZeneca и какво съдържа опаковката**

Тремелимуаб AstraZeneca концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е стерилен, бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, който не съдържа консерванти и видими частици.

Доставя се в опаковки, съдържащи 1 стъклен флакон с 1,25 ml концентрат или 1 стъклен флакон с 15 ml концентрат.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

### **Производител**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**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.  
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

**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  
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

## Дата на последно преразглеждане на листовката

## Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

---

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

### Подготовка и прилагане на инфузията

- Преди приложението парентералните лекарствени продукти трябва да се прегледат визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Концентратът е бистър до слабо опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор без да съдържа видими частици. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици.
- Не разклащайте флакона.
- Изтеглете необходимия обем концентрат от флакона(ите) и го прехвърлете в инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да пригответе разреден разтвор с крайна концентрация в диапазона от 0,1 mg/ml до 10 mg/ml. Смесете разредения разтвор чрез леко обръщане.
- Използвайте лекарствения продукт веднага след разреждането. Разреденият разтвор не трябва да се замразява. Ако не се използва незабавно, общото време от пробиването на флакона до започване на приложението не трябва да надхвърля 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C или 12 часа на стайна температура (до 25 °C). Ако се постави в хладилник, интравенозният сак трябва да достигне стайна температура преди употреба. Прилагайте инфузионния разтвор интравенозно в продължение на 1 час като използвате стерилен вграден в системата филтър с размер 0,2 или 0,22 микрона с ниска степен на протеиново свързване.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
- Тремелимуаб AstraZeneca съдържа единична доза. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.