

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 1,25 ml koncentrátu obsahuje 25 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 15 ml koncentrátu obsahuje 300 mg tremelimumabu.

Tremelimumab je lidská monoklonální protilátka anti-CTLA-4 imunoglobulinu G2 IgG2a produkovaná v myších myelomových buňkách technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok, bez viditelných částic nebo prakticky bez nich. Roztok má pH přibližně 5,5 a osmolalitu přibližně 285 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny je indikován k léčbě v první linii u dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez senzibilizujících mutací EGFR nebo pozitivních mutací ALK.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Tremelimumab AstraZeneca musí zahájit a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou onkologických onemocnění.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tremelimumab AstraZeneca je uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku Tremelimumab AstraZeneca

Indikace	Doporučená dávka přípravku Tremelimumab AstraZeneca	Trvání léčby
Metastazující NSCLC	<p><u>Během chemoterapie platinou:</u> 75 mg^a v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg^b a chemoterapií na bázi platiny^c každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech (12 týdnů).</p> <p><u>Po chemoterapii na bázi platiny:</u> Durvalumab v dávce 1500 mg^c každé 4 týdny a udržovací terapie pemetrexedem založená na histologii^{c,d} každé 4 týdny.</p> <p>Pátá dávka přípravku Tremelimumab AstraZeneca v dávce 75 mg^{e,f} má být podána v 16. týdnu souběžně s 6 dávkou durvalumabu.</p>	Maximálně 5 dávek Pacienti mohou dostat méně než pět dávek přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg a chemoterapií na bázi platiny, pokud dojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

^a Přípravek Tremelimumab AstraZeneca musí být pacientům s metastazujícím NSCLC s tělesnou hmotností 34 kg nebo méně podáván na základě tělesné hmotnosti v dávkách odpovídajících 1 mg/kg Tremelimumabu AstraZeneca, dokud se hmotnost nezvýší na více než 34 kg. Durvalumab musí být pacientům s tělesnou hmotností 30 kg nebo méně podáván na základě tělesné hmotnosti, v dávkách odpovídajících 20 mg/kg durvalumabu, dokud se hmotnost nezvýší na více než 30 kg.

^b Jestliže je přípravek Tremelimumab AstraZeneca podáván v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny, informace o dávkování naleznete v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro durvalumab.

^c Jestliže je přípravek Tremelimumab AstraZeneca podáván v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny, informace o dávkování naleznete v SmPC nab-paklitaxelu, gemcitabinu, pemetrexedu a karboplatiny nebo cisplatinu.

^d Ke zvážení je udržovací dávka pemetrexedu u pacientů s neskvamózními tumory, kteří byli léčeni pemetrexedem a karboplatinou/cisplatinou během léčby chemoterapií na bázi platiny.

^e V případě zpoždění (pozdržení) dávky lze po 16. týdnu podat pátou dávku přípravku Tremelimumab AstraZeneca spolu s durvalumabem.

^f Pokud pacienti dostávají méně než 4 cykly chemoterapie na bázi platiny, zbývající cykly přípravku Tremelimumab AstraZeneca (až celkem 5) mají být podány během fáze po chemoterapii na bázi platiny.

Zvýšení nebo snížení dávky se během léčby přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné pozdržení dávky nebo přerušování léčby, viz tabulka 2.

Doporučení pro léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsána v tabulce 2 (viz bod 4.4). Také viz SmPC pro durvalumab.

Tabulka 2. Úpravy léčby a doporučení pro léčbu přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak ^b

Imunitně podmíněná pneumonitida/intersticiální plicní onemocnění	Stupeň 2	Pozdržení dávky ^c	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu a následný taper (postupné snižování dávky)
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé ukončení	
Imunitně podmíněná hepatitida	ALT nebo AST > 3 - ≤ 5 x ULN nebo celkový bilirubin > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Pozdržení dávky ^c	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu a následný taper
	ALT nebo AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Pozdržení durvalumabu a trvalé ukončení léčby Tremelimumabem AstraZeneca	
	ALT nebo AST souběžně > 3 x ULN a celkový bilirubin > 2 x ULN ^d	Trvalé ukončení	
	ALT or AST > 10 x ULN nebo celkový bilirubin > 3 x ULN		
Imunitně podmíněná kolitida nebo průjem	Stupeň 2	Pozdržení dávky ^c	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu a následný taper
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé ukončení	
Perforace střeva	JAKÝKOLI stupeň	Trvalé ukončení	Při podezření na perforaci střeva stav okamžitě konzultujte s chirurgem
Imunitně podmíněná hypertyreóza, tyreoiditida	Stupeň 2 - 4	Pozdržení dávky do klinické stabilizace	Symptomatická léčba, viz bod 4.8
Imunitně podmíněná hypotyreóza	Stupeň 2 - 4	Beze změny	Zahájení substituce hormonů štítné žlázy podle klinického stavu
Imunitně podmíněná insuficience nadledvin nebo hypofyritida/hypopituitarismus	Stupeň 2 - 4	Pozdržení dávky do klinické stabilizace	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu, následný taper a substituce hormonů podle klinického stavu
Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu	Stupeň 2 - 4	Beze změny	Zahájení léčby inzulínem podle klinického stavu
Imunitně podmíněná nefritida	Stupeň 2 s kreatininem v séru > 1,5 - 3 x (ULN)	Pozdržení dávky ^c	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho

	nebo výchozí hodnota)		ekvivalentu a následný taper
	Stupeň 3 s kreatininem v séru > 3 x výchozí hodnota nebo > 3 - 6 x ULN; Stupeň 4 s kreatininem v séru > 6 x ULN	Trvalé ukončení	
Imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu)	Stupeň 2 po dobu > 1 týden	Pozdržení dávky ^c	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu a následný taper
	Stupeň 3		
	Stupeň 4	Trvalé ukončení	
Imunitně podmíněná myokarditida	Stupeň 2 - 4	Trvalé ukončení	Zahájení léčby 2 až 4 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu a následný taper ^e
Imunitně podmíněná myozitida/polymyozitida	Stupeň 2 nebo 3	Pozdržení dávky ^{c,f}	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu a následný taper
	Stupeň 4	Trvalé ukončení	
Reakce související s infuzí	Stupeň 1 nebo 2	Přerušit infuzi nebo zpomalit rychlost infuze	Zvážit premedikaci k profylaxi reakcí na podání infuze
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé ukončení	Závažné reakce na podání infuze řešit podle standardu zdravotnického zařízení, příslušných doporučení pro klinickou praxi a/nebo doporučení odborné společnosti
Infekce	Stupeň 3 nebo 4	Pozdržení dávky do klinické stabilizace	
Imunitně podmíněná myasthenia gravis	Stupeň 2 - 4	Trvalé ukončení	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu a následný taper
Imunitně podmíněná encefalitida	Stupeň 2 - 4	Trvalé ukončení	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu a následný taper
Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky ^g	Stupeň 2 nebo 3	Pozdržení dávky ^c	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu a následný taper
	Stupeň 4	Trvalé ukončení	
Neimunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 2 a 3	Pozdržení dávky, dokud nenastane ≤ stupeň 1 nebo	

		návrat k výchozím hodnotám	
	Stupeň 4	Trvalé ukončení ^h	

^a Běžná terminologická kritéria pro nežádoucí příhody, verze 4.03. ALT: alaninaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN: horní hranice normálu; BLV: základní hodnota.

^b Po zlepšení na ≤ 1 . stupeň má být zahájeno postupné snižování dávky kortikosteroidů a má se v něm pokračovat alespoň 1 měsíc. Pokud dojde ke zhoršení nebo se stav nebude zlepšovat, zvažte zvýšení dávky kortikoidů a/nebo použití dalších systémových imunosupresiv.

^c Po pozdržení dávky lze léčbu přípravkem Tremelimumab AstraZeneca a/nebo durvalumabem obnovit během 12 týdnů, pokud došlo ke zlepšení nežádoucích účinků na ≤ 1 . stupeň a dávka kortikoidů byla snížena na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně. Léčba přípravkem Tremelimumab AstraZeneca a durvalumabem má být trvale ukončena z důvodu opakujících se nežádoucích účinků 3. stupně, podle potřeby.

^d U pacientů s alternativní příčinou postupujte podle doporučení pro zvýšení AST nebo ALT bez současného zvýšení bilirubinu.

^e Pokud nedojde ke zlepšení v průběhu 2 až 3 dnů i přes léčbu kortikoidy, má být ihned zahájena další imunosupresivní léčba. Po úpravě stavu (< 1 stupeň) se má zahájit postupné snižování dávky kortikosteroidů a pokračovat takto po dobu nejméně 1 měsíce.

^f Trvale ukončete léčbu přípravkem Tremelimumab AstraZeneca a durvalumabem, pokud nedojde k odeznění nežádoucích účinků na ≤ 1 . stupeň během 30 dní nebo pokud se objeví známky respirační nedostatečnosti.

^g Zahrnuje imunitní trombocytopenii a pankreatitidu.

^h S výjimkou laboratorních abnormalit 4. stupně, u kterých má být rozhodnutí ukončit léčbu založeno na doprovodných klinických symptomech a klinickém posouzení.

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky je třeba provést adekvátní vyhodnocení k potvrzení příčin nebo vyloučení alternativních příčin.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tremelimumab AstraZeneca u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Údaje o pacientech ve věku 75 let nebo starších jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování přípravku Tremelimumab AstraZeneca. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Údaje o pacientech se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Vzhledem k malému zapojení jaterních procesů do clearance tremelimumabu se u pacientů s poruchou funkce jater nedoporučuje žádná úprava dávky přípravku Tremelimumab AstraZeneca, protože se neočekává žádný rozdíl v expozici (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca je určen k intravenóznímu použití, podává se po naředění jako intravenózní infuze během 1 hodiny.

Pokud se přípravek Tremelimumab AstraZeneca podává v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny, podává se v den určený k podání dávky nejprve přípravek Tremelimumab AstraZeneca, poté durvalumab a poté chemoterapie na bázi platiny.

Pokud se přípravek Tremelimumab AstraZeneca podává jako pátá dávka v kombinaci durvalumabem a udržovací léčbou pemetrexedem v 16. týdnu, podá se v den určený k podání dávky nejprve přípravek Tremelimumab AstraZeneca, poté durvalumab a poté udržovací léčba pemetrexedem.

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab a chemoterapie na bázi platiny se podávají jako samostatné intravenózní infuze. Přípravek Tremelimumab AstraZeneca a durvalumab se podávají po dobu 1 hodiny. Informace o podávání chemoterapie na bázi platiny naleznete v příslušných SmPC. Informace o podávání pemetrexedu naleznete v příslušném SmPC. Pro každou infuzi mají být použity samostatné infuzní vaky a filtry.

Během 1. cyklu má po přípravku Tremelimumab AstraZeneca následovat podání durvalumabu, které je třeba zahájit přibližně 1 hodinu (maximálně 2 hodiny) po ukončení infuze přípravku Tremelimumab AstraZeneca. Infuze chemoterapie na bázi platiny má začít přibližně 1 hodinu (maximálně 2 hodiny) po ukončení infuze durvalumabu. Pokud se během 1. cyklu nevyskytnou žádné klinicky významné potíže, mohou být podle uvážení lékaře následující cykly durvalumabu podány bezprostředně po přípravku Tremelimumab AstraZeneca a doba mezi koncem infuze durvalumabu a začátkem chemoterapie může být zkrácena na 30 minut.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění, definované jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pneumonitidy. Podezření na pneumonitidu má být potvrzeno radiograficky, mají být vyloučeny jiné infekční a s nemocí související příčiny a léčba má být vedena podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná hepatitida, definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a pravidelně během léčby přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií mají být pacienti sledováni pro abnormální jaterní testy, jak je indikováno na základě klinického hodnocení. Imunitně podmíněná hepatitida má být léčena podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná kolitida nebo průjem, definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů používajících přípravek Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem byla hlášena perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy/průjmu a střevní perforace a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditida

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditida. Hypotyreóza může následovat po hypertyreóze (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány abnormální funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně v jejím průběhu a dle potřeby na základě klinického zhodnocení. Imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditida mají být léčeny podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná adrenální insuficience

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná adrenální insuficience (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky adrenální insuficience. Pacienti se symptomatickou adrenální insuficiencí mají být léčeni podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytl imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu, který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, která může být fatální, pokud není zjištěna včas (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky diabetu mellitu 1. typu. U symptomatického diabetu mellitu 1. typu mají být pacienti léčeni podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná hypofyzitida nebo hypopituitarismus (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu. U symptomatické hypofyzitidy nebo hypopituitarismu mají být pacienti léčeni podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná nefritida

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná nefritida, definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů je třeba před léčbou a pravidelně během ní sledovat abnormální funkce ledvin a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná vyrážka

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu), definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů léčených inhibitory PD-1 byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná myokarditida

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná myokarditida, která může být fatální (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná pankreatitida

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná pankreatitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem se mohou objevit další možné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, myozitida, polymyozitida, meningitida, encefalitida, Guillainův-Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie a neinfekční cystitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Reakce související s infuzí

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí. U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s infuzí (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky související s infuzí je třeba léčit podle doporučení v bodě 4.2.

Preventivní opatření specifická pro onemocnění

Metastazující NSCLC

U starších pacientů (≥ 75 let) léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny jsou k dispozici omezené údaje (viz body 4.8 a 5.1). Doporučuje se pečlivě zvážit potenciální přínos/riziko tohoto režimu na individuálním základě.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Následující pacienti nebyli zařazeni do klinických studií: stávající nebo dříve dokumentované autoimunitní onemocnění; stávající a/nebo neléčené mozkové metastázy; anamnéza imunodeficiency; podání systémové imunosuprese během 14 dnů před zahájením léčby přípravkem Tremelimumab AstraZeneca nebo durvalumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (< 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu); nekontrolované interkurentní onemocnění; aktivní tuberkulóza nebo hepatitida B nebo C nebo infekce HIV nebo pacienti, kterým byla podána živá oslabená vakcína během 30 dnů před nebo po zahájení léčby přípravkem Tremelimumab AstraZeneca nebo durvalumabem. Vzhledem k nedostatku údajů má být tremelimumab u těchto populací používán s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního přínosu/rizika na individuálním základě.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby tremelimumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu), se nedoporučuje vzhledem k jejich možné interferenci s farmakodynamickou aktivitou a účinností tremelimumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby tremelimumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

U tremelimumabu nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické (FK) studie lékových interakcí. Protože primární eliminační cesty tremelimumabu jsou katabolismus proteinů v retikuloendoteliálním systému nebo přeměny v cílových buňkách, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Farmakokinetické lékové interakce mezi tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny byly hodnoceny ve studii POSEIDON a neprokázaly žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi tremelimumabem, durvalumabem, nab-paclitaxelem, gemcitabinem, pemetrexedem, karboplatinou nebo cisplatinou v souběžné léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby tremelimumabem a po dobu nejméně 3 měsíců po poslední dávce tremelimumabu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití tremelimumabu u těhotných žen. Na základě mechanismu účinku má tremelimumab potenciál ovlivnit udržení těhotenství a může způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotné ženě. V reprodukčních studiích na zvířatech nebylo podávání tremelimumabu březím opicím makaků (*Cynomolgus*) během období organogeneze spojeno s toxicitou pro matku ani žádnými účinky na udržení těhotenství nebo embryofetální vývoj (viz bod 5.3). Je známo, že lidský IgG2 prochází placentární bariérou. Tremelimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně 3 měsíců po poslední dávce.

Kojení

Neexistují žádné informace týkající se přítomnosti tremelimumabu v lidském mateřském mléce, absorpce a účinků na kojené dítě nebo účinků na tvorbu mléka. Lidský IgG2 je vylučován do lidského mléka. Vzhledem k možnosti nežádoucích účinků tremelimumabu u kojených dětí se kojícím ženám doporučuje, aby během léčby a alespoň 3 měsíce po poslední dávce nekojily.

Fertilita

Neexistují žádné údaje o potenciálních účincích tremelimumabu na fertilitu u lidí nebo zvířat. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání však byla pozorována infiltrace mononukleárními buňkami do prostaty a dělohy (viz bod 5.3). Klinický význam těchto nálezů pro fertilitu není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tremelimumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Tremelimumab AstraZeneca podávaného v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií je založena na údajích od 330 pacientů s metastazujícím NSCLC. Nejčastějšími (> 20 %) nežádoucími účinky byly anemie (49,7 %), nauzea (41,5 %), neutropenie (41,2 %), únava (36,1 %), vyrážka (25,8 %), trombocytopenie (24,5 %) a průjem (21,5 %). Nejčastějšími (> 2 %) nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie (23,9 %), anemie (20,6 %), pneumonie (9,4 %), trombocytopenie (8,2 %), leukopenie (5,5 %), únava (5,2 %), zvýšená lipáza (3,9 %), zvýšená amyláza (3,6 %), febrilní neutropenie (2,4 %), kolitida (2,1 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,1 %).

Léčba přípravkem Tremelimumab AstraZeneca byla ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 4,5 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly pneumonie (1,2 %) a kolitida (0,9 %).

Léčba přípravkem Tremelimumab AstraZeneca byla přerušena kvůli nežádoucím účinkům u 40,6 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení podávání byly neutropenie (13,6 %), trombocytopenie (5,8%), leukopenie (4,5%), diareja (3,0 %), pneumonie (2,7 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,5 %), únava (2,4 %), zvýšená lipáza (2,4 %), kolitida (2,1 %), hepatitida (2,1 %) a vyrážka (2,1 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Pokud není uvedeno jinak, tabulka 3 uvádí výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny ve studii POSEIDON, ve které 330 pacientů dostávalo tremelimumab. Pacienti byli vystaveni tremelimumabu během mediánu 20 týdnů.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů v MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající frekvencí. Odpovídající kategorie frekvencí pro každý nežádoucí účinek jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny

Termín	Tremelimumab s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny		
	Jakýkoliv stupeň (%)		Stupeň 3-4 (%)
Infekce a infestace			
Infekce horních cest dýchacích ^a	Velmi časté	15,5	0,6
Pneumonie ^b	Velmi časté	14,8	7,3
Chřipka	Časté	3,3	0
Orální kandidóza	Časté	2,4	0,3
Infekce zubů a měkkých tkání ústní dutiny ^c	Méně časté	0,6	0,3
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anemie ^d	Velmi časté	49,7	20,6
Neutropenie ^{d,e}	Velmi časté	41,2	23,9
Trombocytopenie ^{d,f}	Velmi časté	24,5	8,2
Leukopenie ^{d,g}	Velmi časté	19,4	5,5
Febrilní neutropenie ^d	Časté	3,0	2,1
Pancytopenie ^d	Časté	1,8	0,6
Imunitní trombocytopenie	Méně časté	0,3	0
Endokrinní poruchy			
Hypotyreóza ^h	Velmi časté	13,3	0
Hypertyreóza ⁱ	Časté	6,7	0
Adrenální insuficience	Časté	2,1	0,6
Hypopituitarismus/hypofyzitida	Časté	1,5	0,3
Tyreoiditida ^j	Časté	1,2	0
Diabetes insipidus	Méně časté	0,3	0,3

Tremelimumab s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny			
Termín	Jakýkoliv stupeň (%)		Stupeň 3-4 (%)
Diabetes melitus 1. typu	Méně časté	0,3	0,3
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená chuť k jídlu ^d	Velmi časté	28,2	1,5
Poruchy nervového systému			
Encefalitida ^k	Méně časté	0,6	0,6
Myasthenia gravis ^l	Není známo		
Guillainův-Barrého syndrom ^l	Není známo		
Meningitida ^l	Není známo		
Srdeční poruchy			
Myokarditida ^m	Méně časté	0,3	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Kašel/produktivní kašel	Velmi časté	12,1	0
Pneumonitida ⁿ	Časté	4,2	1,2
Dysfonie	Časté	2,4	0
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	0,6	0
Gastrointestinální poruchy			
Nauzea ^d	Velmi časté	41,5	1,8
Průjem	Velmi časté	21,5	1,5
Zácpa ^d	Velmi časté	19,1	0
Zvracení ^d	Velmi časté	18,2	1,2
Stomatitida ^{d,o}	Časté	9,7	0
Zvýšení amylázy ^l	Časté	8,5	3,6
Bolest břicha ^p	Časté	7,3	0
Zvýšení lipázy ^l	Časté	6,4	3,9
Kolitida ^q	Časté	5,5	2,1
Pankreatitida ^r	Časté	2,1	0,3
Perforace střev ^l	Není známo		
Perforace tlustého střeva ^l	Není známo		
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšení aspartátaminotransferáz y/zvýšení alaninaminotransferázy ^s	Velmi časté	17,6	2,1
Hepatitida ^l	Časté	3,9	0,9
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Alopecie ^d	Velmi časté	10,0	0
Vyrážka ^u	Velmi časté	26,1	1,5
Pruritus	Velmi časté	10,9	0
Dermatitida	Méně časté	0,6	0
Noční pocení	Méně časté	0,6	0
Pemfigoid	Méně časté	0,3	0,3
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
Myalgie	Časté	4,2	0
Myozitida	Méně časté	0,3	0,3
Polymyozitida	Méně časté	0,3	0,3
Artralgie	Velmi časté	12,4	0,3
Poruchy ledvin a močových cest			
Zvýšení kreatininu v krvi	Časté	6,4	0,3

Tremelimumab s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny			
Termín	Jakýkoliv stupeň (%)		Stupeň 3-4 (%)
Dysurie	Časté	1,5	0
Nefritida ^p	Méně časté	0,6	0
Neinfekční cystitida	Méně časté	0,3	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava ^d	Velmi časté	36,1	5,2
Pyrexie	Velmi časté	16,1	0
Periferní edém ^v	Časté	8,5	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Reakce spojená s infuzí ^w	Časté	3,9	0,3

^a Zahrnuje laryngitidu, nazofaryngitidu, faryngitidu, rinitidu, sinusitidu, tonzilitidu, tracheobronchitidu a infekci horních cest dýchacích.

^b Zahrnuje pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, pneumonii, bakteriální pneumonii.

^c Zahrnuje zubní absces a zubní infekci.

^d Nežádoucí účinky se týkají pouze nežádoucích účinků chemoterapie ve studii POSEIDON.

^e Zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.

^f Zahrnuje snížení počtu krevních destiček a trombocytopenii.

^g Zahrnuje leukopenii a snížený počet leukocytů.

^h Zahrnuje zvýšení hladiny hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi a hypotyreózu.

ⁱ Zahrnuje snížení hladiny hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi a hypertyreózu.

^j Zahrnuje autoimunitní tyreoiditidu a tyreoiditidu.

^k Zahrnuje encefalitidu a autoimunitní encefalitidu.

^l Nežádoucí účinky nebyly pozorovány ve studii POSEIDON, ale byly hlášeny u pacientů léčených durvalumabem nebo přípravkem Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab v klinických studiích mimo soubor dat studie POSEIDON.

^m Zahrnuje autoimunitní myokarditidu.

ⁿ Zahrnuje imunitně podmíněnou pneumonitidu a pneumonitidu.

^o Zahrnuje zánět sliznice a stomatitidu.

^p Zahrnuje bolest břicha, bolest hypogastria, bolest epigastria a bolest v boku.

^q Zahrnuje kolitidu, enteritidu a enterokolitidu.

^r Zahrnuje autoimunitní pankreatitidu a pankreatitidu.

^s Zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů a zvýšení transamináz.

^t Zahrnuje autoimunitní hepatitidu, hepatitidu, hepatocelulární poruchu, hepatotoxicitu, akutní hepatitidu a imunitně podmíněnou hepatitidu.

^u Zahrnuje ekzém, erytém, vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku a pustulózní vyrážku.

^v Zahrnuje periferní edém a periferní otok.

^w Zahrnuje reakce související s infuzí a kopřivku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Podávání přípravku Tremelimumab AstraZeneca je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po přerušení léčby přípravkem Tremelimumab AstraZeneca. Údaje pro následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky jsou založeny na údajích od 2280 pacientů, kteří dostávali přípravek Tremelimumab AstraZeneca 75 mg každé 4 týdny nebo 1 mg/kg každé 4 týdny v kombinaci s durvalumabem 1500 mg každé 4 týdny, 20 mg/kg každé 4 týdny nebo 10 mg/kg každé 2 týdny. Podrobnosti o významných nežádoucích účincích přípravku Tremelimumab AstraZeneca podávaného v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny jsou uvedeny, pokud byly zaznamenány klinicky relevantní rozdíly ve srovnání s přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem. Pokyny pro zvládnutí těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněná pneumonitida vyskytla u 86 (3,8 %) pacientů, včetně 3. stupně

u 30 (1,3 %) pacientů, 4. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta a 5. stupně (fatální případy) u 7 (0,3 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dní (rozmezí: 8–912 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 79 z 86 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Sedm pacientů dostávalo také další imunosupresiva. Léčba byla přerušena u 39 pacientů. Zlepšení nastalo u 51 pacientů.

Imunitně podmíněná hepatitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněná hepatitida vyskytla u 80 (3,5 %) pacientů, včetně 3. stupně u 48 (2,1 %) pacientů, 4. stupně u 8 (0,4 %) pacientů a 5. stupeň (fatální případy) u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 36 dnů (rozmezí: 1–533 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 68 z 80 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Osm pacientů dostalo také další imunosupresiva. Léčba byla přerušena u 27 pacientů. Zlepšení nastalo u 47 pacientů.

Imunitně podmíněná kolitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněná kolitida nebo průjem vyskytly u 167 (7,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 76 (3,3 %) pacientů a 4. stupně u 3 (0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dnů (rozmezí: 3–906 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 151 z 167 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Dvacet dva pacientů dostávalo také další imunosupresiva. Léčba byla přerušena u 54 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 141 pacientů.

U pacientů užívajících přípravek Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem byla méně často hlášena perforace střeva a perforace tlustého střeva.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná hypotyreóza

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněná hypotyreóza vyskytla u 209 (9,2 %) pacientů, včetně 3. stupně u 6 (0,3 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 85 dnů (rozmezí: 1–624 dnů). Třináct pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 8 pacientů ze 13 bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Léčba byla ukončena u 3 pacientů. Zlepšení nastalo u 52 pacientů. Imunitně podmíněné hypotyreóze předcházela imunitně podmíněná hypertyreóza u 25 pacientů nebo imunitně podmíněná tyreoiditida u 2 pacientů.

Imunitně podmíněná hypertyreóza

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněná hypertyreóza vyskytla u 62 (2,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 5 (0,2 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 33 dnů (rozmezí: 4–176 dnů). Osmnáct pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 11 pacientů z 18 bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Padesát tři pacientů vyžadovalo další léčbu (thiamazol, karbimazol, propylthiouracil, chloristan, blokátor kalciových kanálů nebo betablokátor), jeden pacient přerušil léčbu z důvodu hypertyreózy. Zlepšení nastalo u 47 pacientů.

Imunitně podmíněná tyreoiditida

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněná tyreoiditida vyskytla u 15 (0,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dnů (rozmezí: 22–141 dnů). Pět pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 2 pacienti z 5 byli léčeni vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Třináct pacientů vyžadovalo další léčbu včetně hormonální substituční terapie, thiamazolu, karbimazolu, propylthiouracilu, chloristanu,

blokátoru kalciových kanálů nebo betablokátoru. Žádný pacient nepřerušil léčbu z důvodu imunitně podmíněné tyreoiditidy. Zlepšení nastalo u 5 pacientů.

Imunitně podmíněná insuficience nadledvin

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněná adrenální insuficience vyskytla u 33 (1,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 16 pacientů (0,7 %) a 4. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 105 dnů (rozmezí: 20–428 dnů). 32 pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 10 z 32 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). U jednoho pacienta byla léčba přerušena. Zlepšení nastalo u 11 pacientů.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu vyskytl u 6 (0,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta a 4. stupně u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 58 dnů (rozmezí: 7-220 dnů). Všichni pacienti potřebovali inzulín. Léčba byla přerušena u 1 pacienta. Zlepšení nastalo u 1 pacienta.

Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus vyskytla u 16 (0,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 8 (0,4 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 123 dní (rozmezí: 63-388 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 8 ze 16 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Čtyři pacienti vyžadovali také endokrinní terapii. Léčba byla přerušena u 2 pacientů. Zlepšení nastalo u 7 pacientů.

Imunitně podmíněná nefritida

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněná nefritida vyskytla u 9 (0,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 79 dnů (rozmezí: 39-183 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 7 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Léčba byla přerušena u 3 pacientů. Zlepšení nastalo u 5 pacientů.

Imunitně podmíněná vyrážka

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) objevila u 112 (4,9 %) pacientů, včetně 3. stupně u 17 (0,7 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 35 dnů (rozmezí: 1-778 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 57 ze 112 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Léčba byla přerušena u 10 pacientů. Zlepšení nastalo u 65 pacientů.

Reakce na infuzi

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem se reakce související s infuzí objevily u 45 (2,0 %) pacientů, včetně 3. stupně u 2 (< 0,1 %) pacientů. Nevyskytly se žádné události 4. nebo 5. stupně.

Laboratorní odchylky

U pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu od výchozí hodnoty laboratorních výsledků na stupeň 3 nebo 4 následující: 6,2 % pro zvýšení alaninaminotransferázy, 5,2 %

pro zvýšení aspartátaminotransferázy, 4,0 % pro zvýšení kreatininu v krvi, 9,4 % pro zvýšení amylázy a 13,6 % pro zvýšení lipázy. Podíl pacientů, u kterých došlo k posunu TSH od výchozí hodnoty, která byla \leq ULN, na jakýkoliv stupeň $>$ ULN, byl 24,8 % a posun TSH od výchozí hodnoty, která byla \geq LLN na jakýkoliv stupeň $<$ LLN, byl 32,9 %.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje potenciál pro imunogenitu. Imunogenita tremelimumabu je založena na souhrnných údajích u 1337 pacientů, kteří byli léčeni tremelimumabem 75 mg nebo 1 mg/kg a byli vyšetřeni na přítomnost protilátek proti léčivu (ADA; anti-drug antibodies). Pozitivně testováno na ADA vzniklých v souvislosti s léčbou bylo 143 pacientů (10,7 %). Neutralizační protilátky proti tremelimumabu byly detekovány u 8,9 % (119/1337) pacientů. Přítomnost ADA neovlivnila farmakokinetiku tremelimumabu a nebyl pozorován žádný zjevný vliv na účinnost a bezpečnost.

Ve studii POSEIDON bylo ze 278 pacientů léčených tremelimumabem 75 mg v kombinaci s durvalumabem 1500 mg každé 3 týdny a chemoterapií na bázi platiny a hodnotitelných na přítomnost ADA, 38 (13,7 %) pacientů pozitivních na ADA vzniklých v souvislosti s léčbou. Neutralizační protilátky proti tremelimumabu byly detekovány u 12,2 % (31/278) pacientů. Přítomnost ADA neměla zjevný vliv na farmakokinetiku nebo bezpečnost.

Starší pacienti

Ve studii POSEIDON byly u pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny hlášeny určité rozdíly v bezpečnosti mezi staršími (\geq 65 let) a mladšími pacienty. Údaje o bezpečnosti u pacientů ve věku 75 let nebo starších jsou omezeny na celkem 74 pacientů. U 35 pacientů ve věku 75 let nebo starších, kteří byli léčeni přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny, byla vyšší frekvence závažných nežádoucích účinků a četnost přerušení studijní léčby z důvodu nežádoucích účinků (45,7 % resp. 28,6 %) ve srovnání s 39 pacienty ve věku 75 let nebo staršími, kteří dostávali pouze chemoterapii na bázi platiny (35,9 % resp. 20,5 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné informace o předávkování tremelimumabem. V případě předávkování je třeba u pacientů pečlivě sledovat známky nebo příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, ATC kód: L01FX20

Mechanismus účinku

Cytotoxický T-lymfocytární antigen (CTLA-4) je primárně exprimován na povrchu T lymfocytů. Interakce CTLA-4 s jeho ligandy, CD80 a CD86, omezuje aktivaci efektorových T-buněk prostřednictvím řady potenciálních mechanismů, ale především omezením kostimulační signalizace prostřednictvím CD28.

Tremelimumab je selektivní, plně lidská protilátka IgG2, která blokuje interakci CTLA-4 s CD80 a CD86, čímž zvyšuje aktivaci a proliferaci T-buněk, což má za následek zvýšenou diverzitu T-buněk a zvýšenou protinádorovou aktivitu.

Kombinace tremelimumabu, inhibitoru CTLA-4, a durvalumabu, inhibitoru PD-L1, vede ke zlepšení protinádorových odpovědí u metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u myších syngenních nádorových modelů, duální blokáda PD-L1 a CTLA-4 vedla ke zvýšené protinádorové aktivitě.

Klinická účinnost a bezpečnost

NSCLC – studie POSEIDON

Studie POSEIDON byla provedena k vyhodnocení účinnosti durvalumabu s nebo bez přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny. Studie POSEIDON byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie s 1013 pacienty s metastazujícím NSCLC bez senzibilizující mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) nebo bez nádorové přestavby genu anaplastické lymfomové kinázy (ALK). Do studie byli zařazeni pacienti s histologicky nebo cytologicky potvrzeným metastazujícím NSCLC. Pacienti nedostávali předchozí chemoterapeutickou léčbu ani žádnou jinou systémovou léčbu metastazujícího NSCLC. Před randomizací byla u pacientů potvrzena exprese PD-L1 nádoru za použití testu Ventana PD-L1 (SP263). Pacienti měli při zařazení do studie výkonnostní stav Světové zdravotnické organizace (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 nebo 1.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivním nebo dříve prokázaným autoimunitním onemocněním, s aktivními a/nebo neléčenými mozgovými metastázami, s anamnézou imunodeficiency, s podáním systémové imunosuprese během 14 dnů před zahájením léčby přípravkem Tremelimumab AstraZeneca nebo durvalumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů, s aktivní tuberkulózou nebo hepatitidou B nebo C nebo infekcí HIV, nebo pacienti, kteří dostali živou atenuovanou vakcínu během 30 dnů před nebo po zahájení léčby přípravkem Tremelimumab AstraZeneca a/nebo durvalumabem (viz bod 4.4).

Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) ($TC \geq 50\%$ vs. $TC < 50\%$), stadia onemocnění (stadium IVA vs. stadium IVB, podle 8. vydání American Joint Committee on Cancer) a histologie (neskvamózní vs. skvamózní).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k léčbě:

- Rameno 1: Přípravek Tremelimumab AstraZeneca 75 mg s durvalumabem 1500 mg a chemoterapií na bázi platiny každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně durvalumab 1500 mg každé 4 týdny jako monoterapie. Pátá dávka přípravku Tremelimumab AstraZeneca 75 mg byla podána v 16. týdnu souběžně s šestou dávkou durvalumabu.
- Rameno 2: Durvalumab 1500 mg a chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně durvalumab 1500 mg každé 4 týdny jako monoterapie.
- Rameno 3: Chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny po dobu 4 cyklů. Pacienti mohli dostat 2 další cykly (celkem 6 cyklů po randomizaci), pokud to bylo klinicky indikováno, a to na základě posouzení zkoušejícího.

Pacienti dostávali jeden z následujících režimů chemoterapie založené na histologii:

- Neskvamózní NSCLC
 - Pemetrexed 500 mg/m² s karboplatinou AUC 5-6 nebo cisplatinou 75 mg/m² každé 3 týdny. Nebylo-li kontraindikováno zkoušejícím, mohla být podávána udržovací léčba pemetrexedem.
- Skvamózní NSCLC
 - Gemcitabin 1000 nebo 1250 mg/m² 1. a 8. den s cisplatinou 75 mg/m² nebo karboplatinou AUC 5-6 v 1. den každé 3 týdny.
- Neskvamózní nebo skvamózní NSCLC
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² ve dnech 1, 8 a 15 s karboplatinou AUC 5-6 v den 1 každé 3 týdny.

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca byl podáván maximálně v 5 dávkách, pokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. Durvalumab a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii (pokud byla relevantní) pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Hodnocení nádoru bylo prováděno v týdnu 6 a v týdnu 12 od data randomizace a poté každých 8 týdnů až do potvrzené objektivní progresu onemocnění. Hodnocení přežití bylo prováděno každé 2 měsíce po ukončení léčby.

Duálními primárními cílovými parametry studie bylo přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) pro durvalumab + chemoterapii na bázi platiny (Rameno 2) oproti chemoterapii na bázi platiny samotné (Rameno 3). Klíčovými sekundárními cílovými parametry studie byly PFS a OS pro přípravek Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapii na bázi platiny (Rameno 1) a chemoterapii na bázi platiny samotné (Rameno 3). Sekundární cílové parametry zahrnovaly míru objektivní odpovědi (ORR) a dobu trvání odpovědi (DoR). PFS, ORR a DoR byly hodnoceny pomocí Blinded Independent Central Review (BICR) podle RECIST v1.1

Demografické charakteristiky a výchozí parametry onemocnění byly mezi rameny studie dobře vyvážené. Základní demografické údaje celkové studované populace byly následující: muži (76,0 %), věk ≥ 65 let (47,1 %), věk ≥ 75 let (11,3 %), medián věku 64 let (rozmezí: 27 až 87 let), běloši (55,9 %), Asiaté (34,6 %), černoši nebo Afroameričané (2,0 %), ostatní (7,6 %), nehispanšský nebo latinskoamerický původ (84,2 %), kuřák nebo bývalý kuřák (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %), WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Charakteristiky onemocnění byly následující: stadium IVA (50,0 %), stadium IVB (49,6 %), histologická podskupina dlaždicobuněčných nádorů (36,9 %), neskvamózních (62,9 %), s mozkovými metastázami (10,5 %), exprese PD-L1 TC ≥ 50 % (28,8 %), exprese PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u přípravku Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny (Rameno 1) vs. chemoterapie na bázi platiny (Rameno 3). Přípravek Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny prokázala statisticky významné zlepšení PFS oproti chemoterapii na bázi platiny samotné. Výsledky jsou shrnuty níže.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti pro studii POSEIDON

	Rameno 1: Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny (n=338)	Rameno 3: chemoterapie na bázi platiny (n=337)
OS^a		
Počet úmrtí (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
hodnota p ^c	0,00304	
PFS^a		
Počet událostí (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
hodnota p ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Úplná odpověď n (%)	2 (0,6)	0
Částečná odpověď n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medián DoR (měsíce) (95% CI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analýza PFS k datu 24. července 2019 (medián sledování 10,15 měsíce). Analýza OS k datu 12. března 2021 (medián sledování 34,86 měsíce). Hraníční hodnoty pro deklarování účinnosti (Rameno 1 vs. Rameno 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2stranné) byly stanoveny podle Lan DeMets sekvenční analýzy s O'Brien Fleming typem hraníční hodnoty. PFS bylo hodnoceno BICR podle RECIST v1.1.

^b HR jsou odvozeny pomocí stratifikovaného Coxova pH modelu stratifikovaného podle PD-L1, histologie a stadia onemocnění.

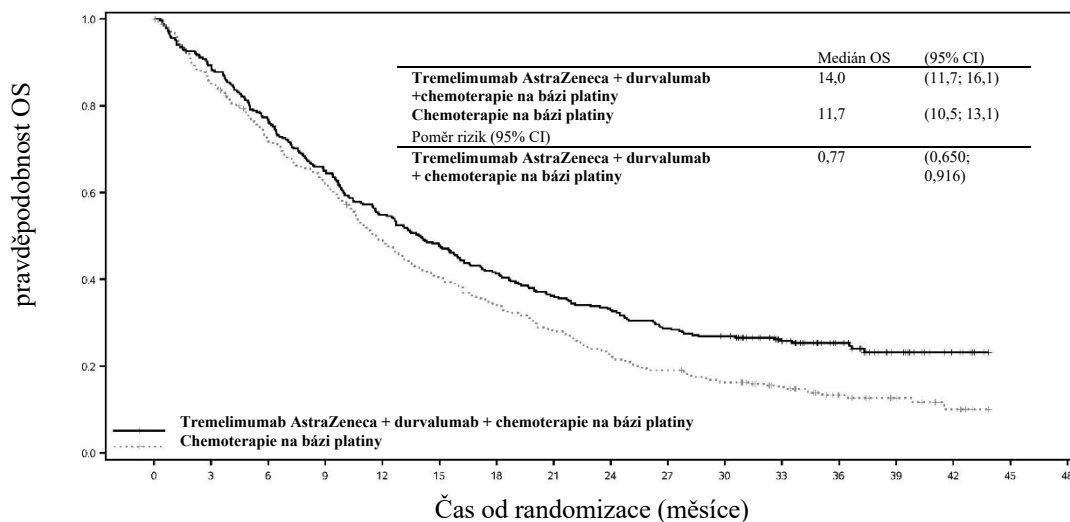
^c 2stranná hodnota p založená na log-rank testu stratifikovaném podle PD-L1, histologie a stadia onemocnění.

^d Potvrzená objektivní odpověď.

^e Post-hoc analýza.

NR = nedosaženo, CI=interval spolehlivosti

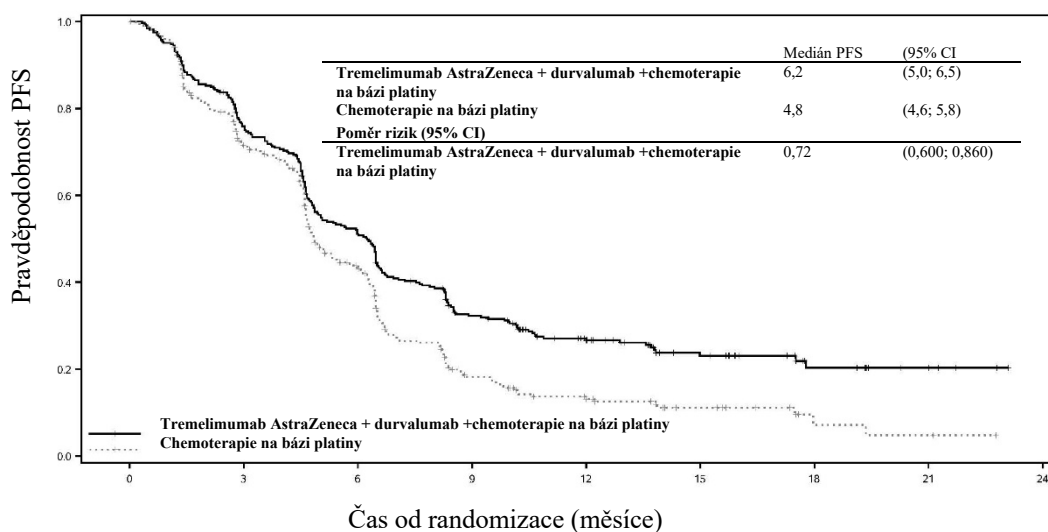
Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka OS



Počet pacientů v riziku

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

Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka PFS



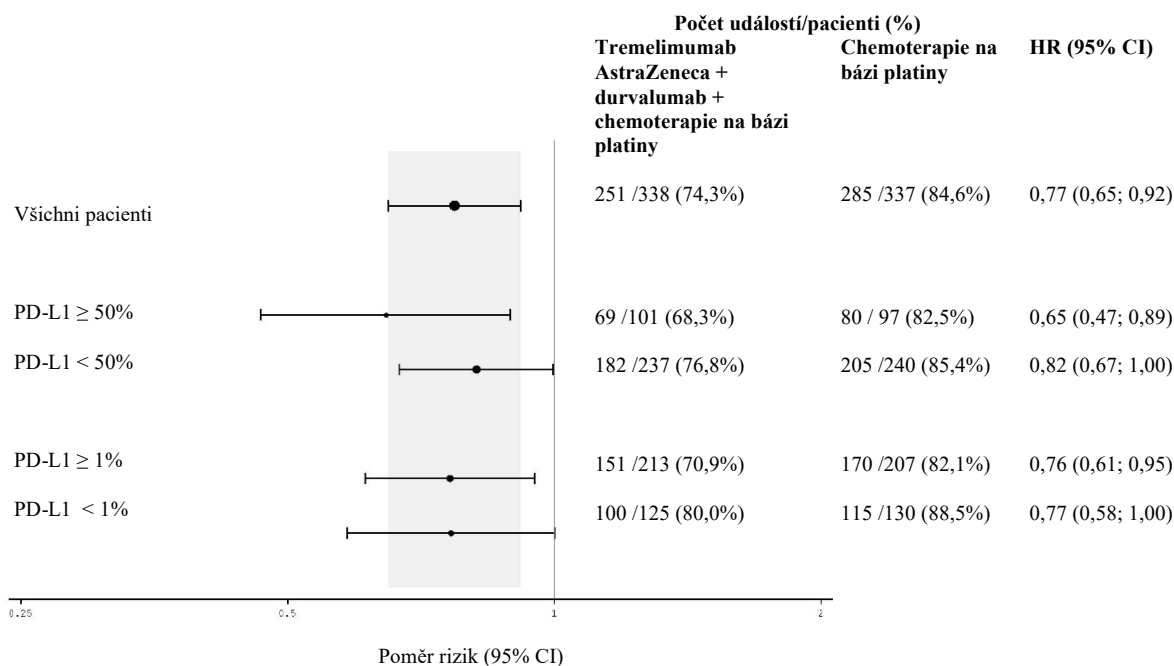
Počet pacientů v riziku

Měsíc	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny	338	298	256	217	183	159	137	120	109
Chemoterapie na bázi platiny	337	284	236	204	160	132	111	91	72

Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemoterapie na bázi platiny	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Obrázek 3 shrnuje výsledky účinnosti v podobě OS pomocí nádorové exprese PD-L1 v předem specifikovaných analýzách podskupin.

Obrázek 3. Forestův graf OS podle exprese PD-L1 pro přípravek Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemoterapii na bázi platiny vs. chemoterapie na bázi platiny



Starší populace

Ve studii POSEIDON bylo zařazeno celkem 75 pacientů ve věku ≥ 75 let s přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií (n=35) a pouze s chemoterapií na bázi platiny (n=40). V této podskupině studie bylo pozorováno pro OS u přípravku Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny vs. chemoterapií na bázi platiny HR 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71).. Vzhledem k výzkumné povaze této analýzy podskupin nelze vyvodit žádné definitivní závěry, ale při zvažování tohoto režimu u starších pacientů se doporučuje opatrnost.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tremelimumab AstraZeneca u všech podskupin pediatriké populace při léčbě maligních novotvarů (kromě tumorů centrálního nervového systému, novotvarů hematopoetických a lymfoidní tkáně). Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) tremelimumabu byla hodnocena v monoterapii a v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny.

Farmakokinetika tremelimumabu byla zkoumána u pacientů v dávkovém rozmezí od 75 mg do 750 mg (nebo 10 mg/kg) podávaných intravenózně jednou za 4 nebo 12 týdnů jako monoterapie. Expozice FK

se zvyšovala úměrně s dávkou (lineární FK) při dávkování ≥ 75 mg. Ustáleného stavu bylo dosaženo přibližně za 12 týdnů. Na základě populační analýzy farmakokinetiky, která zahrnovala 1605 pacientů, kteří dostávali tremelimumab v monoterapii nebo v kombinaci s durvalumabem s nebo bez chemoterapie v rozmezí dávek ≥ 75 mg (nebo 1 mg/kg) každé 3 nebo 4 týdny, byl geometrický průměrný distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) 6,33 l. Clearance (CL) tremelimumabu se v průběhu času v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií snižovala, což mělo za následek geometrický průměr clearance v ustáleném stavu (CL_{ss}) 0,309 l/den; pokles CL_{ss} nebyl považován za klinicky významný. Geometrický průměr terminálního poločasu byl přibližně 14,2 dne. Primárními eliminačními cestami tremelimumabu jsou proteinový katabolismus přes retikuloendoteliální systém nebo cílově zprostředkovaná dispozice.

Zvláštní populace

Věk, pohlaví, rasa

Věk (22 – 97 let), tělesná hmotnost (34 – 149 kg), pohlaví, pozitivní stav protilátek proti léčivu (ADA), hladiny albuminu, hladiny LDH, hladiny kreatininu, typ nádoru, rasa nebo stav ECOG/WHO nemá klinicky významný účinek na FK tremelimumabu.

Porucha funkce ledvin

Lehká (clearance kreatininu (CrCL) 60 až 89 ml/min) a středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL) 30 až 59 ml/min) neměly žádný klinicky významný vliv na FK tremelimumabu. Vliv těžké poruchy funkce ledvin (CrCL 15 až 29 ml/min) na FK tremelimumabu není znám; potenciální nutnost úpravy dávky nelze určit. Nicméně protože monoklonální protilátky IgG nejsou primárně eliminovány ledvinami, neočekává se, že změna renálních funkcí ovlivní expozici tremelimumabu.

Porucha funkce jater

Lehká porucha funkce jater (bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo bilirubin $>$ 1,0 až 1,5 \times ULN a jakákoli AST) nemá žádný klinicky významný vliv na FK tremelimumabu. Vliv středně těžké poruchy funkce jater (bilirubin $>$ 1,5 až 3 \times ULN a jakákoli AST) nebo těžké poruchy funkce jater (bilirubin $>$ 3,0 \times ULN a jakákoli AST) na FK tremelimumabu není znám; potenciální nutnost úpravy dávky nelze určit. Nicméně protože monoklonální protilátky IgG nejsou primárně eliminovány játry, neočekává se, že změna funkce jater ovlivní expozici tremelimumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie zvířat

V chronické 6měsíční studii u opic rodu makak byla léčba tremelimumabem v závislosti na dávce spojena s výskytem přetrvávajícího průjmu a kožní vyrážky, strupů a otevřených ran, které byly omezeny dávkou. Tyto klinické příznaky byly také spojeny se sníženou chutí k jídlu a tělesnou hmotností a zduřením periferních lymfatických uzlin. Histopatologické nálezy korelující s pozorovanými klinickými příznaky zahrnovaly reverzibilní chronický zánět ve slepém a tlustém střevě a infiltraci mononukleárními buňkami v kůži a lymfatických tkáních.

Bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení výskytu a závažnost infiltrace mononukleárními buňkami se zánětem mononukleárních buněk nebo bez zánětu ve slinné žláze, slinivce břišní (aciny), štítné žláze, příštítných těliscích, nadledvinách, srdci, jícnu, jazyku, periportální oblasti jater, kosterním svalstvu, prostatě, děloze, hypofýze, oku (spojivka, extra oční svaly) a choroidálním plexu mozku. V této studii se zvířaty léčenými nejnižší dávkou 5 mg/kg týdně nebyla nalezena žádná NOAEL, vyžadující podpurnou péči. Tato dávka poskytla bezpečnostní hranici na základě expozice 3 vůči klinicky relevantní expozici (s přihlédnutím k rozdílům mezi druhy v účinnosti).

Kancerogenita a mutagenita

Kancerogenní a genotoxický potenciál tremelimumabu nebyl hodnocen.

Reprodukční toxicita

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách byla pozorována infiltrace mononukleárních buněk v prostatě a děloze. Vzhledem k tomu, že studie fertility na zvířatech nebyly s tremelimumabem provedeny, klinický význam těchto zjištění pro fertilitu není znám. V reprodukčních studiích nebylo podávání tremelimumabu březím opicím makaka během období organogeneze spojeno s toxicitou pro matku nebo účinky na potraty v těhotenství, na hmotnost plodů nebo na vnější, viscerální, kosterní abnormality nebo hmotnost vybraných orgánů plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalosy
Dihydrát edetanu disodného
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční stříkačka

4 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu až 28 dní při teplotě 2 °C až 8 °C až na 48 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud k naředění roztoku došlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepřítomnost mikrobiálního růstu v připraveném infuzním roztoku byla prokázána po dobu až 28 dní při teplotě 2 °C až 8 °C a až 48 hodin při pokojové teplotě (až 25 °C) od doby přípravy.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1,25 ml koncentrátu ve 2 ml injekční lahvičce ze skla třídy I s uzávěrem z elastomeru a fialovým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem obsahuje 25 mg tremelimumabu. Velikost balení 1 injekční lahvička.

15 ml koncentrátu ve 20 ml injekční lahvičce ze skla třídy I s uzávěrem z elastomeru a tmavě modrým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem obsahuje 300 mg tremelimumabu. Velikost balení 1 injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava roztoku

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca se dodává jako jednodávková injekční lahvička a neobsahuje žádné konzervační látky, je nutné dodržovat aseptický postup přípravy.

- Vizuálně zkontrolujte léčivý přípravek, zda neobsahuje částice a nezměnil barvu. Přípravek Tremelimumab AstraZeneca je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte. S injekční lahvičkou netřepejte.
- Z injekční lahvičky (lahviček) odeberte požadovaný objem přípravku Tremelimumab AstraZeneca a přeneste ho do vaku pro intravenózní podání, který obsahuje injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Zředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Konečná koncentrace naředěného roztoku má být v rozmezí 0,1 mg/ml a 10 mg/ml. Roztok chraňte před mrazem a neprotřepávejte.
- Je třeba dbát na zajištění sterility připraveného roztoku.
- Po odebrání léčivého přípravku již zbylou část léčiva z injekční lahvičky nepoužívejte.
- Zlikvidujte veškerý nepoužitý léčivý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce.

Podání

- Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 60 minut přes intravenózní linku se sterilním in-line filtrem o porozitě 0,2 nebo 0,22 mikrometru a nízkou vazebností pro bílkoviny.
- Nepodávejte souběžně další léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1712/001 25 mg injekční lahvička
EU/1/22/1712/002 300 mg injekční lahvička

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Tremelimumab AstraZeneca na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci dohodne s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, distribučních modalit a jakýchkoli dalších aspektů programu. Dodatečná opatření k minimalizaci rizik jsou zaměřena na zvýšení povědomí a poskytování informací o příznacích imunitně podmíněných nežádoucích reakcí.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Tremelimumab AstraZeneca uváděn na trh, měli všichni lékaři, u kterých se očekává, že budou přípravek Tremelimumab AstraZeneca používat, přístup k následujícím materiálům, které předají svým pacientům:

Karta pacienta

Klíčové informace na kartě pacienta zahrnují:

- Upozornění, že se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí reakce (laicky řečeno) a že mohou být závažné.
- Popis příznaků imunitně podmíněných nežádoucích reakcí.
- Připomenutí týkající se okamžitého kontaktování poskytovatele zdravotní péče a prodiskutování symptomů.
- Prostor pro kontaktní údaje předepisujícího lékaře.
- Připomenutí, aby měl pacient kartu neustále při sobě.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
tremelimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 1,25 ml koncentrátu obsahuje 25 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 15 ml koncentrátu obsahuje 300 mg tremelimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, dihydrát edetanu disodného, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

25 mg/1,25 ml

300 mg/15 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1712/001 injekční lahvička 25 mg
EU/1/22/1712/002 injekční lahvička 300 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
tremelimumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

AstraZeneca

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok tremelimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tremelimumab AstraZeneca a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tremelimumab AstraZeneca používat
3. Jak se přípravek Tremelimumab AstraZeneca používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tremelimumab AstraZeneca uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tremelimumab AstraZeneca a k čemu se používá

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca je protinádorový lék. Obsahuje léčivou látku tremelimumab, což je typ léku nazývaný *monoklonální protilátka*. Tento lék je navržen tak, aby rozpoznal specifickou cílovou látku v těle. Přípravek Tremelimumab AstraZeneca působí tak, že pomáhá imunitnímu systému bojovat s nádorovým onemocněním.

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca se používá k léčbě dospělých pacientů s určitým typem nádoru plic (pokročilý nemalobuněčný karcinom plic) a podává se v kombinaci s jinými protinádorovými léky (durvalumab a chemoterapie).

Protože přípravek Tremelimumab AstraZeneca Vám bude podáván v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky, je důležité, abyste si přečetl(a) také příbalovou informaci těchto dalších přípravků. Máte-li jakékoli dotazy týkající se toho, jak přípravek Tremelimumab AstraZeneca působí nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tremelimumab AstraZeneca užívat

Neužívejte přípravek Tremelimumab AstraZeneca

- jestliže jste alergický(á) na tremelimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Tremelimumab AstraZeneca se poraďte se svým lékařem, jestliže:

- máte autoimunitní onemocnění (onemocnění, při kterém imunitní systém těla napadá vlastní buňky);
- jste podstoupil(a) transplantaci některého orgánu;
- máte plicní nebo dýchací potíže.

- máte problémy s játry.

Jestliže se Vás týká některý z výše uvedených bodů (nebo si nejste jistý(á)), **porad'te se se svým lékařem** dříve, než začnete přípravek Tremelimumab AstraZeneca používat.

Jestliže používáte přípravek Tremelimumab AstraZeneca, mohou se u Vás vyskytnout některé **závažné nežádoucí účinky**.

Lékař Vám může podat další léky, které předcházejí závažnějším komplikacím a napomáhají zmírnit příznaky. Lékař Vám může odložit další dávku přípravku Tremelimumab AstraZeneca nebo může ukončit léčbu přípravkem Tremelimumab AstraZeneca. Jestliže se u Vás objevil některý z níže uvedených nežádoucích účinků, **ihned volejte nebo navštivte svého lékaře**:

- začínající nebo zhoršující se kašel, dušnost nebo bolest na hrudi (může jít o příznaky zánětu **plic**);
- nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, pocit menšího hladu, bolest na pravé straně břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, ospalost, tmavá moč nebo krvácení nebo snadnější vznik modřin než obvykle (může jít o příznaky zánětu **jater**);
- průjem nebo více stolic než obvykle, černá, dehtovitá, mazlavá stolice nebo stolice s příměsí krve nebo hleny, silná bolest nebo citlivost břicha (může jít o příznaky zánětu **střeva** nebo protržení střeva);
- zrychlená srdeční akce, extrémní únava, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, závrať nebo mdloby, vypadávání vlasů, pocit chladu, zácpa, nepolevující nebo neobvyklá bolest hlavy (může jít o příznaky zánětu **žláz**, zejména štítné žlázy, nadledvin, podvěsku mozkového nebo slinivky břišní);
- pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější močení než obvykle, vysoká hladina cukru v krvi, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, nasládlý zápach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu (může jít o příznaky **diabetu**);
- snížení množství vytvářené moči (může jít o příznak zánětu **ledvin**);
- vyrážka, svědění, puchýře na kůži nebo vředy v ústech nebo na jiných vlhkých místech (může jít o příznaky zánětu **kůže**);
- bolest na hrudi, dušnost nebo nepravidelná srdeční akce (může jít o příznaky zánětu **srdečního svalu**);
- bolest svalů nebo slabost, nebo rychlá únava svalů (může jít o příznaky zánětu nebo jiných problémů svalů);
- zimnice nebo třes, svědění nebo vyrážka, návaly horka, dušnost nebo sípání, závrať nebo horečka (může jít o příznaky **reakce související s infuzí**);
- křeče, ztuhlost šíje, bolest hlavy, horečka, zimnice, zvracení, precitlivělost očí na světlo, zmatenost a ospalost (může jít o příznaky zánětu **mozku** nebo zánět **mozkových blan a míšních obalů/plen**);
- bolest, slabost a ochrnutí horních nebo dolních končetin (může jít o příznaky zánětu **nervů**, Guillainův-Barrého syndrom);
- krvácení (z nosu nebo z dásní) a/nebo tvorba modřin (může jít o příznaky **nízkého počtu krevních destiček**).

Máte-li některý z výše uvedených příznaků, **zavolejte ihned svého lékaře**.

Děti a dospívající

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Tremelimumab AstraZeneca

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných léčivých přípravků a léčivých přípravků vydávaných bez lékařského předpisu.

Těhotenství a plodnost

Užívání tohoto přípravku **se nedoporučuje v těhotenství**. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Tremelimumab AstraZeneca a po dobu nejméně 3 měsíců od podání poslední dávky.

Kojení

Informujte svého lékaře, jestliže kojíte. Není známo, zda přípravek Tremelimumab AstraZeneca přechází do lidského mateřského mléka.

Během používání přípravku Tremelimumab AstraZeneca a po dobu nejméně 3 měsíců od podání poslední dávky Vám může být doporučeno, abyste nekojila.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že přípravek Tremelimumab AstraZeneca bude mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se však vyskytnou nežádoucí účinky ovlivňující Vaši schopnost koncentrace a reakce, buďte opatrní při řízení a obsluze strojů.

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca obsahuje sodík

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Tremelimumab AstraZeneca používá

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře.

Podává se v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií.

Doporučená dávka

- Jestliže je Vaše tělesná hmotnost 34 kg a více, doporučená dávka je 75 mg každé 3 týdny
- Jestliže je Vaše tělesná hmotnost menší než 34 kg, doporučená dávka bude 1 mg na jeden kg Vaší tělesné hmotnosti každé 3 týdny.

Lékař Vám podá přípravek Tremelimumab AstraZeneca jako infuzi do žíly po dobu přibližně 1 hodiny.

Obvykle dostanete celkem 5 dávek Tremelimumabu AstraZeneca. První 4 dávky se podávají v týdnu 1, 4, 7 a 10. Pátá dávka se pak obvykle podá o 6 týdnů později, v týdnu 16. Váš lékař přesně rozhodne, kolik cyklů léčby potřebujete.

Pokud je přípravek Tremelimumab AstraZeneca podáván v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií, bude vám nejprve podán přípravek Tremelimumab AstraZeneca, poté durvalumab a poté chemoterapie.

Pokud jste vynechal(a) návštěvu

Je velmi důležité, abyste nevynechal(a) dávku tohoto léčivého přípravku. **Ihned zavolejte lékaři**, abyste si domluvil(a) náhradní návštěvu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Když budete používat přípravek Tremelimumab AstraZeneca mohou se objevit některé závažné nežádoucí účinky. Viz bod 2.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Tremelimumab AstraZeneca v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií, ihned se poradte se svým lékařem.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- infekce horních cest dýchacích
- plicní infekce (zápal plic)
- nízký počet červených krvinek
- nízký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- snížená činnost štítné žlázy projevující se únavou nebo nárůstem tělesné hmotnosti
- snížená chuť k jídlu
- kašel
- pocit na zvracení
- průjem
- zvracení
- zácpa
- abnormální jaterní testy (zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alaninaminotransferázy)
- ztráta vlasů
- kožní vyrážka
- svědění
- bolest kloubů (artralgie)
- pocit únavy nebo slabosti
- horečka

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- onemocnění podobné chřipce
- plísňová infekce v ústech
- nízký počet bílých krvinek s příznaky horečky
- nízký počet červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (pancytopenie)
- nadměrná činnost štítné žlázy, která může způsobit zrychlenou činnost srdce nebo ztrátu tělesné hmotnosti
- snížené hladiny hormonů produkovaných nadledvinami, které mohou způsobit únavu
- nedostatečná činnost podvěsku mozkového, zánět podvěsku mozkového
- zánět štítné žlázy
- zánět plic
- chrapot
- zánět úst nebo rtů
- abnormální testy funkce slinivky břišní
- bolest břicha
- zánět střeva
- zánět slinivky břišní
- zánět jater, který může způsobit nevolnost nebo pocit menšího hladu
- bolest svalů
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšený kreatinin v krvi)
- bolestivé močení
- otoky nohou
- reakce na infuzi léčivého přípravku, která může způsobit horečku nebo návaly horka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- infekce zubů a měkkých tkání úst
- nízký počet krevních destiček se známkami nadměrného krvácení a tvorby modřin (imunitní trombocytopenie)
- diabetes insipidus (žíznivka)

- diabetes mellitus 1. typu (cukrovka)
- zánět mozku
- zánět srdečního svalu
- zjizvení plicní tkáně
- puchýře na kůži
- noční pocení
- zánět kůže
- zánět svalů
- zánět svalů a cév
- zánět ledvin, který může snížit množství moči
- zánět močového měchýře. Znamky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání močit, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s neznámou frekvencí (nelze z dostupných údajů určit)

- stav, kdy svaly ochabují a dochází k jejich rychlé únavě (myasthenia gravis)
- zánět nervů (Guillainův-Barrého syndrom)
- zánět mozkomíšních blan
- protržení střeva (střevní perforace)

Ihned se poraďte se svým lékařem, pokud se u Vás vyskytne některý z výše uvedených nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tremelimumab AstraZeneca uchovávat

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice a zdravotnický pracovník bude zodpovědný za jeho uchování.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, jestliže je zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.

Neuchovávejte žádný nepoužitý infuzní roztok k opětovnému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tremelimumab AstraZeneca obsahuje

Léčivou látkou je tremelimumab.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg tremelimumabu v 15 ml koncentrátu nebo 25 mg tremelimumabu v 1,25 ml koncentrátu.

Dalšími složkami jsou: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, dihydrát edetanu disodného (viz bod 2 „Přípravek Tremelimumab AstraZeneca obsahuje sodík“), polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Tremelimumab AstraZeneca vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tremelimumab AstraZeneca koncentrát pro infuzní roztok je sterilní, bez konzervačních přísad, čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Přípravek je k dispozici v balení obsahujícím 1 skleněnou injekční lahvičku o obsahu 1,25 ml koncentrátu nebo 1 skleněnou lahvičku o obsahu 15 ml koncentrátu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Norge

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podávání infuze

- Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy. Koncentrát je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných

částic. Zlikvidujte injekční lahvičku, pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.

- Netřepejte s injekční lahvičkou.
- Z injekční lahvičky (lahviček) odeberte požadovaný objem koncentrátu a přeneste ho do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Konečná koncentrace naředěného roztoku má být v rozmezí od 0,1 do 10 mg/ml. Zředěný roztok promíchejte jemným převrácením.
- Léčivý přípravek je třeba použít okamžitě po naředění. Naředěný roztok se nesmí zmrazit. Pokud není použit okamžitě, celková doba od ředění do zahájení podání nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C). Pokud jsou infuzní vaky uchovávány v chladničce, je třeba je před použitím ponechat temperovat na pokojovou teplotu. Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 60 minut za použití sterilního filtru s nízkou vazebností pro bílkoviny a porozitě 0,2 nebo 0,22 mikrometru, který je součástí infuzní linky.
- Nepodávejte souběžně další léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.
- Přípravek Tremelimumab AstraZeneca je určen pro jednorázové podání. Zlikvidujte veškerý nepoužitý přípravek v injekční lahvičce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.