

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 20 mg di tremelimumab.

Un flaconcino da 1,25 ml di concentrato contiene 25 mg di tremelimumab.

Un flaconcino da 15 ml di concentrato contiene 300 mg di tremelimumab.

Tremelimumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G2 IgG2a diretto contro l'antigene umano 4 anti-citotossico associato ai linfociti T (CTLA-4), prodotto in cellule mielomatose murine mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, priva o praticamente priva di particelle visibili. La soluzione ha un pH di circa 5,5 e un'osmolalità di circa 285 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tremelimumab AstraZeneca in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) metastatico senza mutazioni sensibilizzanti di EGFR o mutazioni di ALK.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Tremelimumab AstraZeneca deve essere avviato e supervisionato da un medico con esperienza nel trattamento dei tumori.

Posologia

La dose raccomandata di Tremelimumab AstraZeneca è presentata nella Tabella 1.

Tabella 1: Dose raccomandata di Tremelimumab AstraZeneca

Indicazione	Dose raccomandata di Tremelimumab AstraZeneca	Durata della terapia
NSCLC metastatico	<u>Durante la chemioterapia a base di platino:</u>	Fino a un massimo di 5 dosi. I pazienti possono ricevere meno

Indicazione	Dose raccomandata di Tremelimumab AstraZeneca	Durata della terapia
	<p>75 mg^a in associazione a durvalumab 1 500 mg^b e chemioterapia a base di platino^c ogni 3 settimane (21 giorni) per 4 cicli (12 settimane).</p> <p><u>Dopo la chemioterapia a base di platino:</u> Durvalumab 1 500 mg^c ogni 4 settimane e terapia di mantenimento con pemetrexed^{c,d} a seconda dell'istologia, ogni 4 settimane.</p> <p>Una quinta dose di Tremelimumab AstraZeneca 75 mg^{e,f} deve essere somministrata alla settimana 16 assieme alla dose 6 di durvalumab.</p>	<p>di cinque dosi di Tremelimumab AstraZeneca in associazione a durvalumab 1 500 mg e chemioterapia a base di platino in caso di progressione della malattia o tossicità inaccettabile.</p>

^a Per Tremelimumab AstraZeneca, i pazienti con NSCLC metastatico con un peso corporeo inferiore o uguale a 34 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a 1 mg/kg di Tremelimumab AstraZeneca fino a quando il peso non supera i 34 kg. Per durvalumab, i pazienti con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a durvalumab 20 mg/kg, fino a quando il peso non supera i 30 kg.

^b Quando Tremelimumab AstraZeneca è somministrato in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di durvalumab per le informazioni sul dosaggio.

^c Quando Tremelimumab AstraZeneca è somministrato in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino, fare riferimento all'RCP di nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed e carboplatino o cisplatino per le informazioni sul dosaggio.

^d Valutare la somministrazione della terapia di mantenimento di pemetrexed per i pazienti con tumori non squamosi che hanno ricevuto il trattamento con pemetrexed e carboplatino/cisplatino durante la fase della chemioterapia a base di platino.

^e In caso di rinvio della somministrazione della/e dose/i, una quinta dose di Tremelimumab AstraZeneca può essere somministrata dopo la Settimana 16, assieme a durvalumab.

^f Se i pazienti ricevono meno di 4 cicli di chemioterapia a base di platino, i rimanenti cicli di Tremelimumab AstraZeneca (fino a un totale di 5) assieme a durvalumab devono essere somministrati durante la fase successiva alla chemioterapia a base di platino.

Non sono raccomandati incrementi o riduzioni della dose di Tremelimumab AstraZeneca in associazione a durvalumab. Può essere necessario sospendere o interrompere il trattamento sulla base della sicurezza e tollerabilità del singolo paziente; vedere Tabella 2.

Le linee guida per la gestione delle reazioni avverse immunomediate sono descritte nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.4). Fare riferimento anche all'RCP di durvalumab.

Tabella 2. Modifiche del trattamento e raccomandazioni per la gestione di Tremelimumab AstraZeneca in associazione a durvalumab

Reazioni avverse	Severità ^a	Modifica del trattamento	Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato ^b
Polmonite/malattia polmonare interstiziale immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose ^c	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente	
Epatite immuno-mediata	ALT o AST >3 - ≤5 x ULN o bilirubina totale >1,5 - ≤3 x ULN	Sospendere la dose ^c	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre la dose
	ALT o AST >5 - ≤10 x ULN	Sospendere durvalumab e interrompere permanentemente il trattamento con Tremelimumab AstraZeneca	
	Concomitanza di ALT o AST >3 x ULN e bilirubina totale >2 x ULN ^d	Interrompere permanentemente	
	ALT o AST >10 x ULN o bilirubina totale >3 x ULN		
Colite o diarrea immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose ^c	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente	
Perforazione intestinale	QUALSIASI grado	Interrompere permanentemente	Se si sospetta una perforazione intestinale, consultare immediatamente un chirurgo
Ipertiroidismo immuno-mediato, tiroidite	Grado 2-4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica	Trattamento sintomatico, vedere paragrafo 4.8
Ipotiroidismo immuno-mediato	Grado 2-4	Nessuna modifica	Iniziare la terapia sostitutiva con ormone tiroideo, come indicato clinicamente

Reazioni avverse	Severità^a	Modifica del trattamento	Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato^b
Insufficienza surrenalica o ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati	Grado 2-4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose, e sostituzione ormonale, come indicato clinicamente
Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato	Grado 2-4	Nessuna modifica	Iniziare il trattamento con insulina come indicato clinicamente
Nefrite immuno-mediata	Grado 2 con creatinina sierica >1,5 - 3 x (ULN o basale)	Sospendere la dose ^c	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	Grado 3 con creatinina sierica >3 x basale o >3-6 x ULN; Grado 4 con creatinina sierica >6 x ULN	Interrompere permanentemente	
Eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (incluso pemfigoide)	Grado 2 per >1 settimana	Sospendere la dose ^c	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	Grado 3		
	Grado 4	Interrompere permanentemente	
Miocardite immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente	Iniziare il trattamento con 2-4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose ^e
Miosite/polimiosite immuno-mediate	Grado 2 o 3	Sospendere la dose ^{e,f}	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	Grado 4	Interrompere permanentemente	
Reazioni correlate a infusione	Grado 1 o 2	Interrompere o rallentare la velocità di infusione	Si possono prendere in considerazione premedicazioni per la profilassi di successive reazioni da infusione

Reazioni avverse	Severità ^a	Modifica del trattamento	Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato ^b
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente	Gestire le reazioni severe correlate a infusione secondo lo standard istituzionale, le linee guida di pratica clinica appropriate e/o le linee guida aziendali
Infezione	Grado 3 o 4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica	
Miastenia gravis immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
Encefalite immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
Altre reazioni avverse immuno-mediate ^g	Grado 2 o 3	Sospendere la dose ^c	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	Grado 4	Interrompere permanentemente	
Reazioni avverse non immuno-mediate	Grado 2 e 3	Sospendere la dose fino a Grado ≤1 o ritorno al valore basale	
	Grado 4	Interrompere permanentemente ^h	

^a Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi, versione 4.03. ALT: alanina aminotransferasi; AST: aspartato aminotransferasi; ULN: limite superiore della norma; BLV: valore basale.

^b Al miglioramento a Grado ≤1, avviare una riduzione graduale della terapia corticosteroidica e proseguirla per almeno 1 mese. Considerare un aumento della dose di corticosteroidi e/o l'uso di immunosoppressori sistemici aggiuntivi in caso di peggioramento o nessun miglioramento.

^c Dopo la sospensione, Tremelimumab AstraZeneca e/o durvalumab possono essere ripresi entro 12 settimane se le reazioni avverse sono migliorate a Grado ≤1 e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤10 mg al giorno di prednisone o equivalente. Tremelimumab AstraZeneca e durvalumab devono essere interrotti permanentemente per reazioni avverse di Grado 3 ricorrenti, come applicabile.

^d Per i pazienti con causa alternativa seguire le raccomandazioni per AST o ALT aumentate senza aumenti concomitanti della bilirubina.

^e In assenza di miglioramento entro 2-3 giorni nonostante i corticosteroidi, iniziare tempestivamente una terapia immunosoppressiva addizionale. Alla risoluzione (Grado <1), iniziare una riduzione graduale della terapia corticosteroidea e proseguirla per almeno 1 mese.

^f Interrompere in modo permanente Tremelimumab AstraZeneca e durvalumab se la reazione avversa non si risolve a Grado ≤ 1 entro 30 giorni o se vi sono segni di insufficienza respiratoria.

^g Include trombocitopenia immune e pancreatite.

^h Con l'eccezione dei risultati anomali degli esami di laboratorio di Grado 4, per i quali la decisione sull'interruzione deve essere basata su segni/sintomi clinici concomitanti e sul giudizio clinico.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-mediate, deve essere effettuata un'adeguata valutazione per confermare l'eziologia o escludere eziologie alternative.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tremelimumab AstraZeneca nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non sono necessarie modifiche della dose nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2). I dati su pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è raccomandata alcuna modifica della dose di Tremelimumab AstraZeneca. Non sono disponibili dati sufficienti su pazienti con compromissione renale severa per le raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

I dati disponibili relativi a pazienti con insufficienza epatica moderata e severa sono limitati. A causa del ridotto coinvolgimento dei processi epatici nella clearance di tremelimumab, non è raccomandata nessuna modifica della dose di Tremelimumab AstraZeneca nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, poiché non si prevede nessuna differenza nell'esposizione (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Tremelimumab AstraZeneca è per uso endovenoso; è somministrato come infusione endovenosa dopo diluizione, nell'arco di 1 ora.

Nello stesso giorno di somministrazione, quando è associato a durvalumab e chemioterapia a base di platino, Tremelimumab AstraZeneca è somministrato per primo, seguito da durvalumab e successivamente dalla chemioterapia a base di platino.

Quando è somministrato come quinta dose in associazione a durvalumab e terapia di mantenimento a base di pemetrexed la settimana 16, Tremelimumab AstraZeneca è somministrato per primo, seguito da durvalumab e successivamente dalla terapia di mantenimento a base di pemetrexed nello stesso giorno di somministrazione.

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab e la chemioterapia a base di platino sono somministrati come infusioni endovenose separate. Tremelimumab AstraZeneca e durvalumab sono somministrati ciascuno nell'arco di 1 ora. Per la chemioterapia a base di platino, fare riferimento alle informazioni di somministrazione dell'RCP. Per la terapia di mantenimento a base di pemetrexed, fare riferimento alle informazioni di somministrazione dell'RCP. Per ciascuna infusione devono essere utilizzati sacche per infusione e filtri separati.

Durante il ciclo 1, Tremelimumab AstraZeneca deve essere seguito da durvalumab dopo approssimativamente 1 ora (massimo 2 ore) dalla fine dell'infusione di Tremelimumab AstraZeneca.

L'infusione della chemioterapia a base di platino deve iniziare approssimativamente 1 ora (massimo 2 ore) dopo la fine dell'infusione di durvalumab. Se non vi sono preoccupazioni clinicamente significative durante il ciclo 1, a discrezione del medico, i cicli successivi di durvalumab potranno essere somministrati immediatamente dopo Tremelimumab AstraZeneca e il periodo di tempo tra la fine dell'infusione di durvalumab e l'inizio della chemioterapia può essere ridotto a 30 minuti.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Polmonite immuno-mediata

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si sono verificate polmonite o malattia polmonare interstiziale immuno-mediate, definite come necessità di usare corticosteroidi sistemici e assenza di chiara eziologia alternativa (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di polmonite. Una sospetta polmonite deve essere confermata con esami di diagnostica per immagini radiografiche, devono essere escluse altre cause infettive e correlate a malattie; la polmonite deve essere gestita secondo le raccomandazioni del paragrafo 4.2.

Epatite immuno-mediata

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si è verificata epatite immuno-mediata, definita come necessità di usare corticosteroidi sistemici e assenza di chiara eziologia alternativa (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per valori anomali dei test di funzionalità epatica prima e, periodicamente, durante il trattamento con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia, e come indicato in base alla valutazione clinica. L'epatite immuno-mediata deve essere gestita come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Colite immuno-mediata

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si sono verificate colite o diarrea immuno-mediate, definite come necessità di usare corticosteroidi sistemici e assenza di chiara eziologia alternativa (vedere paragrafo 4.8). In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab sono state riferite perforazione intestinale e perforazione dell'intestino crasso. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di colite/diarrea e perforazione dell'intestino e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Endocrinopatie immuno-mediate

Ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite immuno-mediate

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si sono verificati ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite immuno-mediate, e l'ipotiroidismo può far seguito all'ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per valori anomali dei test di funzionalità tiroidea prima e, periodicamente, durante il trattamento, e come indicato in base

alla valutazione clinica. Ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite immuno-mediata devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Insufficienza surrenalica immuno-mediata

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si è verificata insufficienza surrenalica immuno-mediata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di insufficienza surrenalica. I pazienti devono essere gestiti per l'insufficienza surrenalica sintomatica come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si è verificato diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato, che può presentarsi inizialmente come chetoacidosi diabetica, la quale può essere fatale se non individuata precocemente (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di diabete mellito di tipo 1. I pazienti devono essere gestiti per il diabete mellito di tipo 1 sintomatico come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediata

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si sono verificati ipofisite o ipopituitarismo immuno-mediata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di ipofisite o ipopituitarismo. I pazienti devono essere gestiti per l'ipofisite o l'ipopituitarismo sintomatici come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Nefrite immuno-mediata

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si è verificata nefrite immunomediata, definita come necessità di usare corticosteroidi sistemici e assenza di chiara eziologia alternativa (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per valori anomali nei test di funzionalità renale prima e, periodicamente, durante il trattamento, e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Eruzione cutanea immuno-mediata

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si sono verificate eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (compreso pemfigoide), definite come necessità di usare corticosteroidi sistemici e assenza di chiara eziologia alternativa (vedere paragrafo 4.8). In pazienti trattati con inibitori di PD-1 sono stati riportati eventi di sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di eruzione cutanea o dermatite e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Miocardite immuno-mediata

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si è verificata miocardite immuno-mediata, che può essere fatale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miocardite immuno-mediata e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Pancreatite immuno-mediata

In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia si è verificata pancreatite immuno-mediata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miocardite immuno-mediata e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Altre reazioni avverse non immuno-mediate

Dato il meccanismo d'azione di tremelimumab in associazione a durvalumab, possono verificarsi altre potenziali reazioni avverse immuno-mediate. Le seguenti reazioni avverse immuno-correlate sono state osservate in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab: miastenia gravis, miosite, polimiosite, meningite, encefalite, sindrome di Guillain-Barré, trombocitopenia immune e cistite non infettiva. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Reazioni correlate all'infusione

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione. In pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia sono state riportate severe reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni correlate all'infusione devono essere gestite come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Precauzione specifica per la malattia

NSCLC metastatico

Sono disponibili dati limitati nei pazienti anziani (≥ 75 anni) trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Si raccomanda un'attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio di questo regime su base individuale.

Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti con le seguenti caratteristiche sono stati esclusi dagli studi clinici: malattia autoimmune attiva o pregressa documentata; metastasi cerebrali attive e/o non trattate; anamnesi di immunodeficienza; somministrazione di immunosoppressione sistemica entro 14 giorni prima dell'inizio di tremelimumab o durvalumab, ad eccezione di dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente); malattia intercorrente non controllata; tubercolosi attiva o epatite B o C o infezione da HIV o pazienti che hanno ricevuto vaccino vivo attenuato nei 30 giorni prima o dopo l'inizio di tremelimumab o durvalumab. In assenza di dati, tremelimumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni di pazienti dopo un'attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio su base individuale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'utilizzo di corticosteroidi o immunosoppressori sistemici prima di iniziare il trattamento con tremelimumab, ad eccezione di dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente), non è raccomandato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di tremelimumab. Tuttavia, corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori possono essere usati dopo l'inizio di tremelimumab per il trattamento di reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati condotti studi formali di interazione farmacocinetica (PK) tra farmaci con tremelimumab. Poiché le vie di eliminazione primaria di tremelimumab sono il catabolismo proteico attraverso il sistema reticolo-endoteliale o la disponibilità mediata dal target, non sono previste interazioni metaboliche tra farmaci. Le interazioni PK tra tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino sono state valutate nello studio POSEIDON e non hanno evidenziato interazioni PK clinicamente significative tra tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed, carboplatino o cisplatino nel trattamento concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tremelimumab e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di tremelimumab.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tremelimumab in donne in gravidanza non esistono. In base al suo meccanismo d'azione, tremelimumab ha il potenziale di incidere sul mantenimento della gravidanza e può causare danno fetale quando somministrato a una donna in stato di gravidanza. Negli studi sulla riproduzione animale, la somministrazione di tremelimumab a scimmie cynomolgus in stato di gravidanza durante il periodo di organogenesi non è stata associata a tossicità materna o eventuali effetti sul mantenimento della gravidanza o sullo sviluppo embriofetale (vedere paragrafo 5.3). È noto che le IgG2 umane attraversano la barriera placentare. Tremelimumab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose.

Allattamento

Non vi sono informazioni riguardanti la presenza di tremelimumab nel latte umano, l'assorbimento e gli effetti sui lattanti allattati al seno o gli effetti sulla lattazione. Le IgG2 umane sono escrete nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse da tremelimumab nei lattanti allattati al seno, si raccomanda alle donne di non allattare al seno durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sui potenziali effetti di tremelimumab sulla fertilità nell'uomo o negli animali. Tuttavia, in studi di tossicità a dosi ripetute è stata osservata infiltrazione di cellule mononucleate nella prostata e nell'utero (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questi risultati per la fertilità non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tremelimumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di tremelimumab somministrato in associazione a durvalumab e chemioterapia si basa sui dati provenienti da 330 pazienti con NSCLC metastatico. Le reazioni avverse più comuni (>20%) sono state anemia (49,7%), nausea (41,5%), neutropenia (41,2%), stanchezza (36,1%), eruzione cutanea (25,8%) trombocitopenia (24,5%) e diarrea (21,5%). Le reazioni di Grado ≥ 3 più comuni (>2%) sono state neutropenia (23,9%), anemia (20,6%), polmonite (9,4%), trombocitopenia (8,2%), leucopenia (5,5%), stanchezza (5,2%), aumento della lipasi (3,9%), aumento dell'amilasi (3,6%), neutropenia febbrile (2,4%), colite (2,1%) e aumento dell'aspartato aminotransferasi/aumento dell'alanina aminotransferasi (2,1%).

Tremelimumab è stato sospeso a causa di reazioni avverse nel 4,5% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni, che hanno portato all'interruzione del trattamento, sono state polmonite (1,2%) e colite (0,9%).

Tremelimumab è stato interrotto a causa di reazioni avverse nel 40,6% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni, che hanno portato all'interruzione della dose, sono state neutropenia (13,6%), trombocitopenia (5,8%), leucopenia (4,5%), diarrea (3,0%), polmonite (2,7%), aumento dell'aspartato aminotransferasi/aumento dell'alanina aminotransferasi (2,4%), stanchezza (2,4%), aumento della lipasi (2,4%), colite (2,1%), epatite (2,1%) ed eruzione cutanea (2,1%).

Tabella delle reazioni avverse

Se non diversamente indicato, la Tabella 3 indica l'incidenza delle reazioni avverse in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino nello studio POSEIDON, nel quale 330 pazienti hanno ricevuto tremelimumab. I pazienti sono stati esposti a tremelimumab durante un tempo mediano di 20 settimane.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascun raggruppamento per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza decrescente. Per ogni reazione avversa (ADR) viene definita la corrispondente categoria di frequenza come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse nei pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino

Termine	Tremelimumab con durvalumab e chemioterapia a base di platino		
	Qualsiasi grado (%)	Grado 3-4 (%)	
Infezioni ed infestazioni			
Infezioni delle vie respiratorie superiori ^a	Molto comune	15,5	0,6
Infezione polmonare ^b	Molto comune	14,8	7,3
Influenza	Comune	3,3	0
Candidiasi orale	Comune	2,4	0,3
Infezioni dentali e dei tessuti molli orali ^c	Non comune	0,6	0,3
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia ^d	Molto comune	49,7	20,6
Neutropenia ^{d,e}	Molto comune	41,2	23,9
Trombocitopenia ^{d,f}	Molto comune	24,5	8,2
Leucopenia ^{d,g}	Molto comune	19,4	5,5
Neutropenia febbrile ^d	Comune	3,0	2,1
Pancitopenia ^d	Comune	1,8	0,6
Trombocitopenia immune	Non comune	0,3	0
Patologie endocrine			
Ipotiroidismo ^h	Molto comune	13,3	0
Iperitiroidismo ⁱ	Comune	6,7	0
Insufficienza surrenalica	Comune	2,1	0,6
Ipopituitarismo/ipofisite ^e	Comune	1,5	0,3
Tiroidite ^j	Comune	1,2	0
Diabete insipido	Non comune	0,3	0,3
Diabete mellito di tipo 1	Non comune	0,3	0,3
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			

	Tremelimumab con durvalumab e chemioterapia a base di platino		
Termine	Qualsiasi grado (%)		Grado 3-4 (%)
Appetito ridotto ^d	Molto comune	28,2	1,5
Patologie del sistema nervoso			
Encefalite ^k	Non comune	0,6	0,6
Miastenia gravis ^l	Non nota		
Sindrome di Guillain-Barré ^l	Non nota		
Meningite ^l	Non nota		
Patologie cardiache			
Miocardite ^m	Non comune	0,3	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Tosse/tosse produttiva	Molto comune	12,1	0
Polmonite ⁿ	Comune	4,2	1,2
Disfonia	Comune	2,4	0
Malattia polmonare interstiziale	Non comune	0,6	0
Patologie gastrointestinali			
Nausea ^d	Molto comune	41,5	1,8
Diarrea	Molto comune	21,5	1,5
Stipsi ^d	Molto comune	19,1	0
Vomito ^d	Molto comune	18,2	1,2
Stomatite ^{d,o}	Comune	9,7	0
Amilasi aumentata ^l	Comune	8,5	3,6
Dolore addominale ^p	Comune	7,3	0
Lipasi aumentata ^l	Comune	6,4	3,9
Colite ^q	Comune	5,5	2,1
Pancreatite ^r	Comune	2,1	0,3
Perforazione intestinale ^l	Non nota		
Perforazione dell'intestino crasso ^l	Non nota		
Patologie epatobiliari			
Aspartato aminotransferasi aumentata/Alanina aminotransferasi aumentata ^s	Molto comune	17,6	2,1
Epatite ^t	Comune	3,9	0,9
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Alopecia ^d	Molto comune	10,0	0
Eruzione cutanea ^u	Molto comune	26,1	1,5
Prurito	Molto comune	10,9	0
Dermatite	Non comune	0,6	0
Sudorazioni notturne	Non comune	0,6	0
Pemfigoide	Non comune	0,3	0,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Mialgia	Comune	4,2	0
Miosite	Non comune	0,3	0,3
Polimiosite	Non comune	0,3	0,3
Artralgia	Molto comune	12,4	0,3
Patologie renali e urinarie			
Creatinina ematica aumentata	Comune	6,4	0,3

Termine	Tremelimumab con durvalumab e chemioterapia a base di platino		
	Qualsiasi grado (%)	Grado 3-4 (%)	
Disuria	Comune	1,5	0
Nefrite	Non comune	0,6	0
Cistite non infettiva	Non comune	0,3	0
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Stanchezza ^d	Molto comune	36,1	5,2
Piressia	Molto comune	16,1	0
Edema periferico ^v	Comune	8,5	0
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Reazione correlata all'infusione ^w	Comune	3,9	0,3

^a Include laringite, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, tracheobronchite e infezione del tratto respiratorio superiore.

^b Include infezione polmonare da pneumocystis jirovecii, infezione polmonare e polmonite batterica.

^c Include ascesso dentale e infezioni dentarie.

^d La reazione avversa si applica solo alle ADR da chemioterapia nello studio POSEIDON.

^e Include neutropenia e riduzione della conta dei neutrofili.

^f Include trombocitopenia e riduzione della conta della piastrine.

^g Include leucopenia e riduzione della conta dei globuli bianchi.

^h Include aumento nel sangue dei livelli di ormone stimolante la tiroide e ipotiroidismo

ⁱ Include riduzione nel sangue dei livelli di ormone stimolante la tiroide e ipertiroidismo.

^j Include tiroidite autoimmune e tiroidite.

^k Include encefalite ed encefalite autoimmune.

^l La reazione avversa non è stata osservata nello studio POSEIDON, ma è stata riferita da pazienti trattati con durvalumab o tremelimumab + durvalumab in studi clinici al di fuori del dataset dello studio POSEIDON.

^m Include miocardite autoimmune.

ⁿ Include polmonite immuno-mediata e polmonite.

^o Include infiammazione delle mucose e stomatite.

^p Include dolore addominale, dolore addominale inferiore e dolore addominale superiore e dolore al fianco.

^q Include colite, enterite ed enterocolite.

^r Include pancreatite autoimmune e pancreatite.

^s Include aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento degli enzimi epatici e delle transaminasi.

^t Include epatite autoimmune, epatite, epatite acuta, epatotossicità ed epatite immuno-mediata.

^u Include eczema, eritema, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulosa, eruzione cutanea papulosa, eruzione pruriticata ed eruzione cutanea pustolosa.

^v Include edema periferico e tumefazione periferica.

^w Include reazione correlata all'infusione e orticaria.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tremelimumab è associato a reazioni avverse immuno-mediate. La maggior parte di queste, incluse le reazioni severe, si è risolta dopo l'inizio di terapia medica appropriata o alla sospensione di tremelimumab. I dati per le seguenti reazioni avverse immuno-mediate sono basati su 2 280 pazienti che hanno ricevuto tremelimumab 75 mg ogni 4 settimane o 1 mg/kg ogni 4 settimane in associazione a durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane, 20 mg/kg ogni 4 settimane o 10 mg/kg ogni 2 settimane. I dettagli delle reazioni avverse significative per tremelimumab quando somministrato in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino sono presentati se si sono osservate differenze clinicamente rilevanti rispetto a tremelimumab in associazione a durvalumab. Le linee guida per la gestione delle reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

Polmonite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, si è verificata polmonite immuno-mediata in 86 (3,8%) pazienti, compresi Grado 3 in 30 (1,3%) pazienti, Grado 4 in

1 (< 0,1%) paziente e Grado 5 (fatale) in 7 (0,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 8-912 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 79 degli 86 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Sette pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 39 pazienti. La risoluzione si è verificata in 51 pazienti.

Epatite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, si è verificata epatite immuno-mediata in 80 (3,5%) pazienti, compresi Grado 3 in 48 (2,1%) pazienti, Grado 4 in 8 (0,4%) pazienti e Grado 5 (fatale) in 2 (<0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 36 giorni (intervallo: 1-533 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 68 degli 80 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Otto pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 27 pazienti. La risoluzione si è verificata in 47 pazienti.

Colite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, si è verificata colite o diarrea immuno-mediata in 167 (7,3%) pazienti, compresi Grado 3 in 76 (3,3%) pazienti e Grado 4 in 3 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 3-906 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 151 dei 167 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Ventidue pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 54 pazienti. La risoluzione si è verificata in 141 pazienti.

Perforazione intestinale e perforazione dell'intestino crasso sono state riportate con frequenza non comune in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab.

Endocrinopatie immuno-mediate

Ipotiroidismo immuno-mediato

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, si è verificato ipotiroidismo immuno-mediato in 209 (9,2%) pazienti, compreso Grado 3 in 6 (0,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 85 giorni (intervallo: 1-624 giorni). Tredici pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 8 dei 13 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione si è verificata in 52 pazienti. L'ipotiroidismo immuno-mediato è stato preceduto da ipertiroidismo immuno-mediato in 25 pazienti e da tiroidite immuno-mediata in 2 pazienti.

Ipertiroidismo immuno-mediato

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, l'ipertiroidismo immuno-mediato si è verificato in 62 (2,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 5 (0,2%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 33 giorni (intervallo: 4-176 giorni). Diciotto pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 11 dei 18 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Cinquantatre pazienti hanno avuto bisogno di altre terapie (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcio-antagonisti o betabloccanti). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa di ipertiroidismo. La risoluzione si è verificata in 47 pazienti.

Tiroidite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, la tiroidite immuno-mediata si è verificata in 15 (0,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (<0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 22-141 giorni). Cinque pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 2 dei 5 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di

corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Tredici pazienti hanno avuto bisogno di altre terapie, tra cui terapia ormonale sostitutiva, tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perchlorato, calcio-antagonisti o betabloccanti. Nessun paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa di tiroidite immuno-mediata. La risoluzione si è verificata in 5 pazienti.

Insufficienza surrenalica immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, l'insufficienza surrenalica immuno-mediata si è verificata in 33 (1,4%) pazienti, compresi Grado 3 in 16 (0,7%) pazienti e Grado 4 in 1 (<0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 105 giorni (intervallo: 20-428 giorni). Trentadue pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 10 dei 32 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in un paziente. La risoluzione si è verificata in 11 pazienti.

Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, il diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato si è verificato in 6 (0,3%) pazienti, compresi Grado 3 in 1 (<0,1%) paziente e Grado 4 in 2 (<0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 58 giorni (intervallo: 7-220 giorni). Tutti i pazienti hanno avuto bisogno di insulina. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 1 paziente. La risoluzione si è verificata in 1 paziente.

Ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, l'ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati si sono verificati in 16 (0,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 8 (0,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi è stato di 123 giorni (intervallo: 63-388 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 8 dei 16 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Quattro pazienti hanno inoltre avuto bisogno di terapia endocrina. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 7 pazienti.

Nefrite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, la nefrite immuno-mediata si è verificata in 9 (0,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (<0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 79 giorni (intervallo: 39-183 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 7 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione si è verificata in 5 pazienti.

Eruzione cutanea immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, eruzione cutanea o dermatite immunomediata (compreso pemfigoide) si sono verificate in 112 (4,9%) pazienti, compreso Grado 3 in 17 (0,7%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 35 giorni (intervallo: 1-778 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 57 dei 112 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 10 pazienti. La risoluzione si è verificata in 65 pazienti.

Reazioni correlate all'infusione

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab, le reazioni correlate all'infusione si sono verificate in 45 (2,0%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (<0,1%) pazienti. Non sono stati osservati eventi di Grado 4 o 5.

Anomalie di laboratorio

Nei pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino, la percentuale di pazienti che ha presentato una variazione dal basale a un risultato anomalo degli esami di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 6,2% per aumento di alanina aminotransferasi, 5,2% per aumento di aspartato aminotransferasi, 4,0% per aumento di creatinina nel sangue, 9,4% per aumento di amilasi e 13,6% per aumento di lipasi. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale da \leq ULN a $>$ ULN è stata del 24,8% e quella che ha presentato una variazione del TSH dal basale da \geq LLN a $<$ LLN è stata del 32,9%.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, c'è un potenziale di immunogenicità. L'immunogenicità di tremelimumab si basa sui dati aggregati di 1 337 pazienti trattati con tremelimumab 75 mg o 1 mg/kg e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco (ADA). Centoquarantatre pazienti (10,7%) sono risultati positivi per ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti anti-tremelimumab sono stati rilevati nell'8,9% (119/1 337) dei pazienti. La presenza degli ADA non ha influito sulla farmacocinetica di tremelimumab e non vi è stato alcun effetto apparente sulla sicurezza.

Nello studio POSEIDON, dei 278 pazienti che sono stati trattati con tremelimumab 75 mg in associazione a durvalumab 1 500 mg ogni 3 settimane e chemioterapia a base di platino ed erano valutabili per la presenza di ADA, 38 (13,7%) pazienti sono risultati positivi agli ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti anti-tremelimumab sono stati rilevati nell'11,2% (31/278) dei pazienti. La presenza degli ADA non ha avuto alcun effetto apparente sulla farmacocinetica o sulla sicurezza.

Anziani

Nello studio POSEIDON in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino sono state riportate alcune differenze di sicurezza tra pazienti anziani (\geq 65 anni) e pazienti più giovani. I dati di sicurezza provenienti da pazienti di età pari o superiore ai 75 anni sono limitati a un totale di 74 pazienti. È stata osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi e interruzione permanente di qualsiasi trattamento dello studio a causa di reazioni avverse in 35 pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino (rispettivamente 45,7% e 28,6%) rispetto a 39 pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati solo con chemioterapia a base di platino (rispettivamente 35,9% e 20,5%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con tremelimumab. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse ed è necessario predisporre un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri anticorpi monoclonali e coniugati di farmaci anticorpali. Codice ATC: L01FX20

Meccanismo d'azione

L'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4) è espresso principalmente sulla superficie dei linfociti T. L'interazione di CTLA-4 con i suoi ligandi, CD80 e CD86, limita l'attivazione delle cellule T effettrici attraverso una serie di potenziali meccanismi, ma principalmente limitando la segnalazione costimolatoria tramite CD28.

Tremelimumab è un anticorpo IgG2 selettivo completamente umano che blocca l'interazione di CTLA-4 con CD80 e CD86, migliorando così l'attivazione e la proliferazione delle cellule T e determinando, di conseguenza, un aumento della diversità delle cellule T e maggiore attività antitumorale.

La combinazione di tremelimumab, un inibitore di CTLA-4, e durvalumab, un inibitore di PD-L1, determina un miglioramento delle risposte anti-tumorali nel cancro del polmone non a piccole cellule metastatico. Nei modelli tumorali murini singenici, il duplice blocco di PD-L1 e CTLA-4 ha comportato una maggiore attività antitumorale.

Efficacia e sicurezza clinica

NSCLC – studio POSEIDON

POSEIDON è stato uno studio ideato per valutare l'efficacia di durvalumab con o senza Tremelimumab AstraZeneca in associazione a chemioterapia a base di platino. POSEIDON è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico su 1 013 pazienti con NSCLC metastatico privi di mutazione sensibilizzante del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) o aberrazioni genomiche tumorali nella chinasi del linfoma anaplastico (ALK). Sono stati considerati idonei all'arruolamento i pazienti con NSCLC metastatico istologicamente o citologicamente documentato. I pazienti non avevano ricevuto alcuna precedente chemioterapia o altra terapia sistemica per l'NSCLC metastatico. Prima della randomizzazione, lo stato PD-L1 del tumore dei pazienti è stato confermato mediante il test Ventana PD-L1 (SP263). All'arruolamento i pazienti presentavano un performance status di 0 o 1 valutato secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS)/l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Lo studio ha escluso i pazienti con malattia autoimmune documentata attiva o pregressa, metastasi cerebrali attive e/o non trattate; anamnesi di immunodeficienza; somministrazione di immunosoppressione sistemica entro 14 giorni prima dell'inizio di Tremelimumab AstraZeneca o durvalumab, ad eccezione di dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici; tubercolosi attiva o epatite B o C o infezione da HIV; o pazienti trattati con vaccino vivo attenuato nei 30 giorni prima o dopo l'inizio di Tremelimumab AstraZeneca e/o durvalumab (vedere paragrafo 4.4).

La randomizzazione è stata stratificata in base a espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) (TC $\geq 50\%$ vs TC $< 50\%$), stadio della malattia (Stadio IVA vs Stadio IVB, secondo l'VIII edizione dell'American Joint Committee on Cancer) e istologia (non squamosa vs squamosa).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere:

- Braccio 1: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg con durvalumab 1 500 mg e chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli, seguiti da durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia. Una quinta dose di Tremelimumab AstraZeneca 75 mg è stata somministrata alla settimana 16 in concomitanza alla dose 6 di durvalumab.
- Braccio 2: Durvalumab 1 500 mg e chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli, seguiti da durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia.

- Braccio 3: Chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli. I pazienti potevano ricevere 2 cicli aggiuntivi (per un totale di 6 cicli dopo la randomizzazione), come clinicamente indicato, a discrezione dello sperimentatore.

I pazienti hanno ricevuto uno dei seguenti regimi chemioterapici a base di platino:

- NSCLC non squamoso
 - Pemetrexed 500 mg/m² con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m² ogni 3 settimane. Se non controindicato dallo sperimentatore, poteva essere somministrata terapia di mantenimento con pemetrexed.
- NSCLC squamoso
 - Gemcitabina 1 000 o 1 250 mg/m² i Giorni 1 e 8 con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 il Giorno 1 ogni 3 settimane.
- NSCLC squamoso o non squamoso
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² i Giorni 1, 8, e 15 con carboplatino AUC 5-6 il Giorno 1 ogni 3 settimane.

Tremelimumab AstraZeneca è stato somministrato fino a un massimo di 5 dosi, a meno che non ci fosse progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Durvalumab e la terapia di mantenimento con pemetrexed a seconda dell'istologia (quando pertinente) sono stati continuati fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Sono state condotte valutazioni del tumore alla Settimana 6 e alla Settimana 12 dalla data di randomizzazione e successivamente ogni 8 settimane fino a progressione della malattia obiettiva confermata. Sono state condotte valutazioni della sopravvivenza ogni 2 mesi dopo l'interruzione permanente del trattamento.

I due endpoint primari dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) per durvalumab + chemioterapia a base di platino (Braccio 2) rispetto alla sola chemioterapia a base di platino (Braccio 3). Gli endpoint secondari principali dello studio erano PFS e OS per Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemioterapia a base di platino (Braccio 1) rispetto alla sola chemioterapia a base di platino (Braccio 3). Gli endpoint secondari includevano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta (DoR). PFS, ORR e DoR sono stati valutati mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR) secondo i criteri RECIST v1.1.

I dati demografici e le caratteristiche della patologia al basale erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento. I dati demografici al basale della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (76,0%), età ≥65 anni (47,1%), età ≥75 anni (11,3%), età mediana 64 anni (intervallo: 27-87 anni), razza bianca (55,9%), asiatica (34,6%), nera o afroamericana (2,0%), altro (7,6%), non ispanica o latina (84,2%), fumatore o ex fumatore (78,0%), stato di validità secondo OMS/ECOG 0 (33,4%), stato di validità secondo OMS/ECOG 1 (66,5%). Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: Stadio IVA (50,0%), Stadio IVB (49,6%), sottogruppo istologico di squamoso (36,9%), non squamoso (62,9%), metastasi cerebrali (10,5%), espressione di PD-L1 nelle TC ≥50% (28,8%), espressione di PD-L1 nelle TC <50% (71,1%).

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS con Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemioterapia a base di platino (Braccio 1) rispetto alla sola chemioterapia a base di platino (Braccio 3). Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemioterapia a base di platino ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto alla sola chemioterapia a base di platino. I risultati di efficacia sono riassunti di seguito.

Tabella 4. Risultati di efficacia per lo studio POSEIDON

	Braccio 1: Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab+ chemioterapia a base di platino (n = 338)	Braccio 3: chemioterapia a a base di platino (n = 337)
OS^a		
Numero di decessi (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (IC al 95%) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-value ^c	0,00304	
PFS^a		
Numero di eventi (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (IC al 95%) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-value ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
N. risposta completa (%)	2 (0,6)	0
N. risposta parziale (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR mediana (mesi) (IC al 95%)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analisi della PFS alla data limite di raccolta dei dati del 24 luglio 2019 (follow-up mediano 10,15 mesi). Analisi della OS alla data limite di raccolta dei dati del 12 marzo 2021 (follow-up mediano 34,86 mesi). I limiti per dichiarare l'efficacia (Braccio 1 vs Braccio 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; bilaterali) sono stati determinati mediante una funzione alfa-spending di Lan-DeMets che approssima un approccio di tipo O'Brien Fleming. La PFS è stata valutata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

^b Gli HR sono stati ottenuti utilizzando un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato per PD-L1, istologia e stadio della malattia.

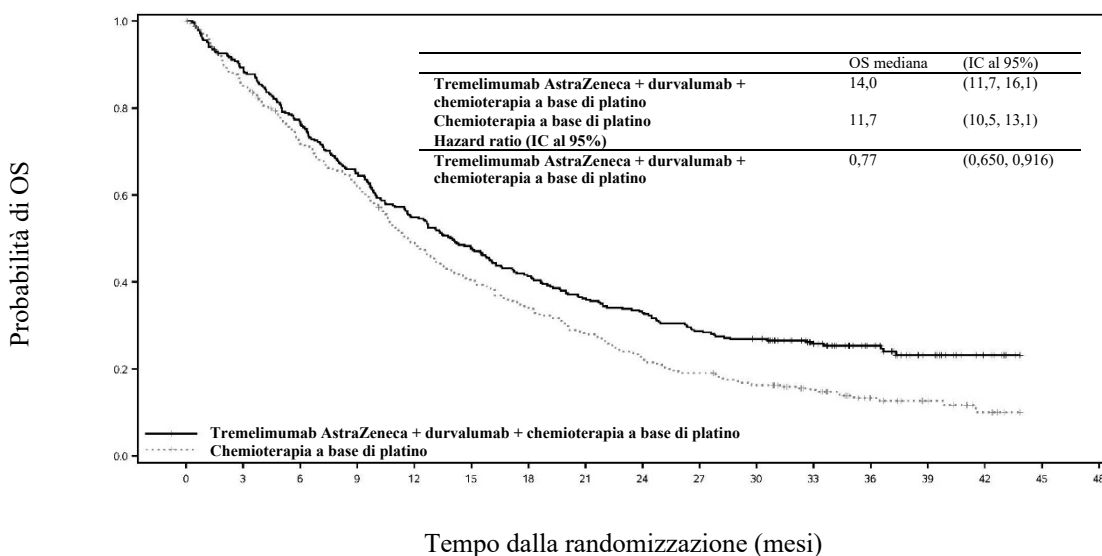
^c p-Value bilaterale basato su un test log-rank stratificato per PD-L1, istologia e stadio della malattia.

^d Risposta obiettiva confermata.

^e Analisi post-hoc.

NR = non raggiunto; IC = intervallo di confidenza

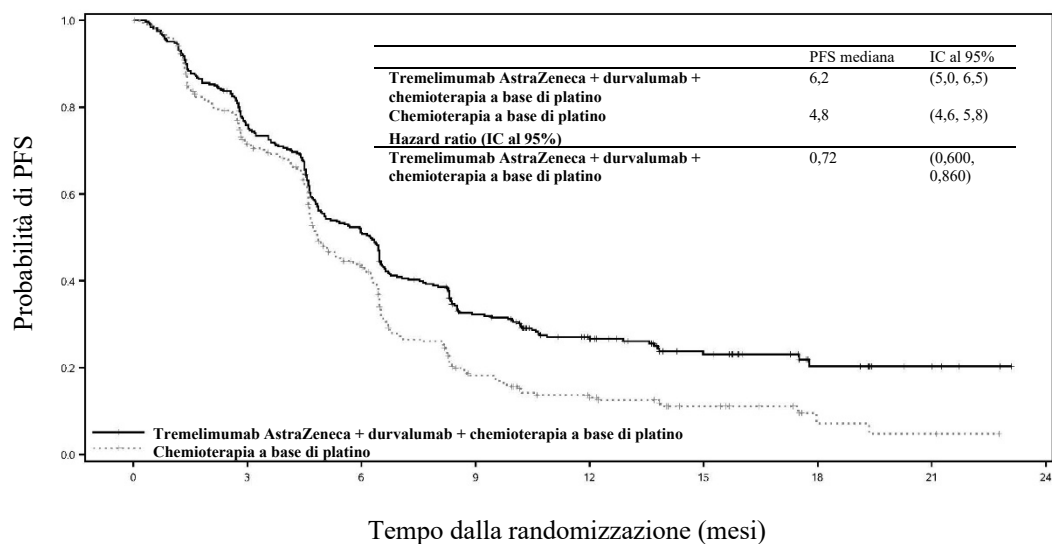
Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della OS



Numero di pazienti a rischio
Mese

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemioterapia a base di platino	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemioterapia a base di platino	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

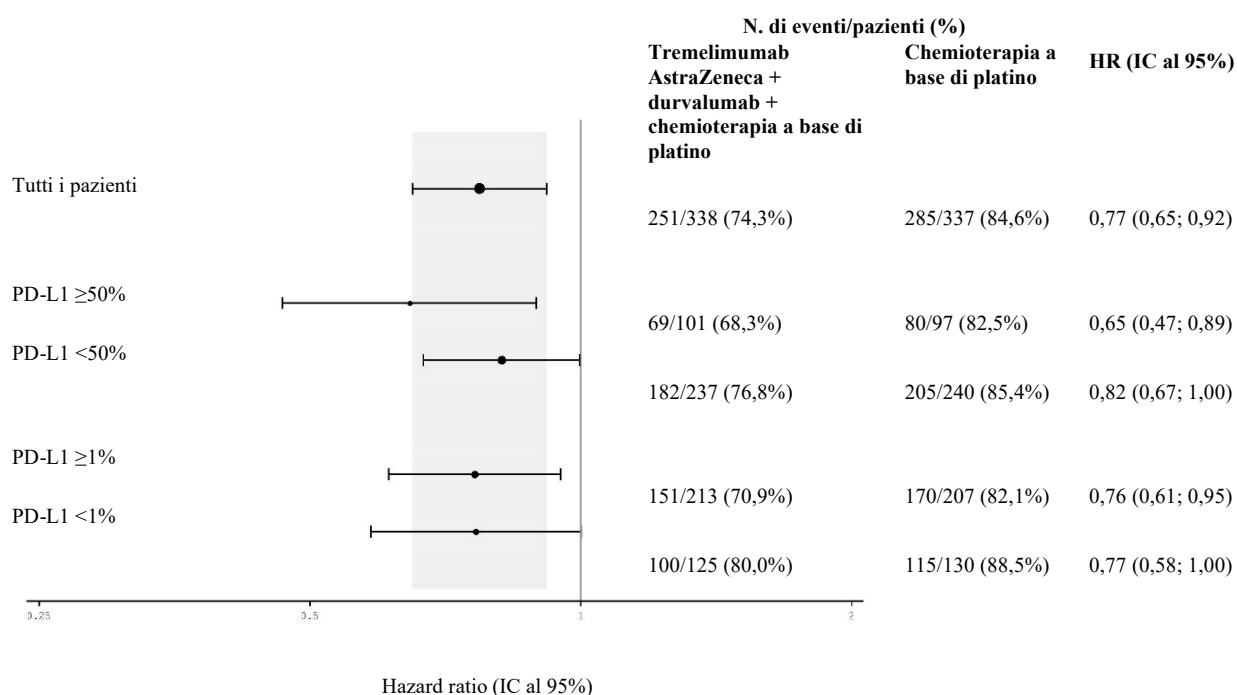
Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della PFS



Numero di pazienti a rischio	
Mese	
	0 3 6 9 12 15 18 21 24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemioterapia a base di platino	338 243 161 94 56 32 13 5 0
Chemioterapia a base di platino	337 219 121 43 23 12 3 2 0

La Figura 3 riassume i risultati di efficacia dell'OS in base all'espressione di PD-L1 del tumore nelle analisi di sottogruppo prespecificate.

Figura 3. Forest plot della OS in base all'espressione di PD-L1 per Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chemioterapia a base di platino vs chemioterapia a base di platino



Popolazione anziana

Un totale di 75 pazienti di età ≥ 75 anni è stato arruolato nei bracci Tremelimumab AstraZeneca in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino ($n = 35$) e sola chemioterapia a base di platino ($n = 40$) dello studio POSEIDON. All'interno di questo sottogruppo dello studio, è stato osservato un HR esploratorio di 1,05 (IC al 95%: 0,64; 1,71) per l'OS per Tremelimumab AstraZeneca in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia a base di platino. Data la natura esploratoria di questa analisi di sottogruppo non possono essere tratte conclusioni definitive, ma si suggerisce cautela quando si considera questo regime per i pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tremelimumab AstraZeneca in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di neoplasie maligne (eccetto tumori del sistema nervoso centrale, neoplasie del tessuto emopoietico e linfatico). Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di tremelimumab è stata valutata in monoterapia e in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino.

La farmacocinetica di tremelimumab è stata studiata in pazienti con intervalli posologici compresi tra 75 mg e 750 mg (o 10 mg/kg) somministrati per via endovenosa una volta ogni 4 o 12 settimane in monoterapia. L'esposizione PK aumentava proporzionalmente alla dose (PK lineare) a dosi ≥ 75 mg. Lo stato stazionario è stato raggiunto in circa 12 settimane. In base all'analisi PK di popolazione che ha incluso 1 605 pazienti che hanno ricevuto tremelimumab in monoterapia o in associazione a durvalumab, con o senza chemioterapia, nell'intervallo posologico di ≥ 75 mg (o 1 mg/kg) ogni 3 o 4 settimane, la media geometrica del volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è stata 6,33 l. La clearance (CL) di tremelimumab è diminuita nel tempo in associazione a durvalumab e chemioterapia,

portando a una media geometrica della clearance allo stato stazionario (CL_{ss}) di 0,309 l/die; la diminuzione nella CL_{ss} non è stata considerata clinicamente rilevante. La media geometrica dell'emivita terminale è stata di circa 14,2 giorni. Le vie di eliminazione primaria di tremelimumab sono il catabolismo proteico attraverso sistema reticolo-endoteliale o la disponibilità mediata dal target.

Popolazioni speciali

Età, sesso, razza

Età (22 - 97 anni), peso corporeo (34 - 149 kg), sesso, positività agli anticorpi anti-farmaco (ADA), livelli di albumina, livelli di LDH, livelli di creatinina, tipo di tumore, razza o stato ECOG/WHO non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla PK di tremelimumab.

Compromissione renale

Una compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CrCL] da 60 a 89 ml/min) e moderata (clearance della creatinina [CrCL] 30 e 59 ml/min) non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla PK di tremelimumab. L'effetto della compromissione renale severa e (CrCL da 15 a 29 ml/min) sulla PK di tremelimumab non è noto; non è possibile determinare la potenziale necessità di un aggiustamento della dose. Tuttavia, poiché gli anticorpi monoclonali IgG non sono eliminati principalmente per via renale, un cambiamento nella funzionalità renale non dovrebbe influenzare l'esposizione a tremelimumab.

Compromissione epatica

Una compromissione epatica lieve (bilirubina \leq ULN e AST $>$ ULN o bilirubina $>1,0-1,5 \times$ ULN e qualsiasi valore di AST) non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla PK di tremelimumab. L'effetto della compromissione epatica moderata (bilirubina $>1,5-3 \times$ ULN e qualsiasi valore di AST) o severa (bilirubina $>3,0 \times$ ULN e qualsiasi valore di AST) sulla PK di tremelimumab non è noto; non è possibile determinare la potenziale necessità di una modifica della dose. Tuttavia, poiché gli anticorpi monoclonali IgG non sono eliminati principalmente per via epatica, un cambiamento nella funzionalità epatica non dovrebbe influenzare l'esposizione a tremelimumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia negli animali

Nello studio cronico semestrale sulle scimmie cynomolgus, il trattamento con tremelimumab è stato associato a un'incidenza correlata a diarrea ed eruzione cutanea persistenti, croste e piaghe aperte, che sono state dose-limitanti. Questi segni clinici erano inoltre associati a una diminuzione dell'appetito e del peso corporeo e gonfiore nei linfonodi periferici. I risultati istopatologici correlati ai segni clinici osservati includevano infiammazione cronica reversibile nell'intestino cieco e nel colon, infiltrazione di cellule mononucleate nella pelle e iperplasia nei tessuti linfoidei.

Un aumento dose-dipendente dell'incidenza e della severità dell'infiltrazione di cellule mononucleate con o senza infiammazione delle cellule mononucleate è stato osservato nella ghiandola salivare, nel pancreas (acinare), nella tiroide, nelle ghiandole paratiroidi, nella ghiandola surrenale, nel cuore, nell'esofago, nella lingua, nella zona periportale del fegato, nei muscoli scheletrici, nella prostata, nell'utero, nell'ipofisi, nell'occhio (congiuntiva, i muscoli extra-oculari) e nel plesso coroideo del cervello. Non è stata riscontrata nessuna dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) in questo studio con gli animali trattati con la dose più bassa di 5 mg/kg/settimana, che richiedesse cure di supporto. Questa dose ha fornito un margine di sicurezza basato sull'esposizione di 3 all'esposizione clinicamente rilevante (tenendo in considerazione la differenza di potenza tra specie).

Cancerogenesi e mutagenesi

Il potenziale genotossico e cancerogeno di tremelimumab non è stato valutato.

Tossicologia della riproduzione

In studi di tossicità a dosi ripetute è stata osservata l'infiltrazione di cellule mononucleate nella prostata e nell'utero. Poiché non sono stati condotti studi sulla fertilità sugli animali con tremelimumab, la rilevanza clinica di questi risultati per la fertilità non è nota. In studi sulla riproduzione, la somministrazione di tremelimumab a scimmie *Cynomolgus* gravide durante il periodo di organogenesi non è stata associata a tossicità materna o effetti su perdite di gravidanza, peso corporeo fetale, anomalie esterne, viscerali, scheletriche o sul peso di organi fetali selezionati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina

Istidina cloridrato monoidrato

Trealosio diidrato

Disodio edetato diidrato

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

4 anni

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un periodo fino a 28 giorni a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C e per un massimo di 48 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) dal momento della preparazione.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima del suo utilizzo sono di responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C o le 12 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C), a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e comprovate.

L'assenza di crescita microbica nella soluzione per infusione preparata è stata dimostrata fino a un periodo di 28 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e per un massimo di 48 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) dal momento della preparazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,25 ml di concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 da 2 ml con tappo in materiale elastomerico e sigillo in alluminio rimovibile viola contiene 25 mg di tremelimumab. Numero di unità posologiche di 1 flaconcino.

15 ml di concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 da 20 ml con tappo in materiale elastomerico e sigillo in alluminio rimovibile blu scuro contengono 300 mg di tremelimumab. Numero di unità posologiche di 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della soluzione

Tremelimumab AstraZeneca è fornito come flaconcino monodose e non contiene conservanti; è necessario applicare una tecnica asettica.

- Eseguire un'ispezione visiva del medicinale per individuare eventuale particolato e alterazione del colore. Tremelimumab AstraZeneca è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. Eliminare il flaconcino se la soluzione è torbida, in caso di alterazioni del colore o in presenza di particelle visibili. Non agitare il flaconcino.
- Aspirare il volume richiesto dal/dai flaconcino/i di Tremelimumab AstraZeneca e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%). Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 0,1 mg/ml e 10 mg/ml. Non congelare o agitare la soluzione.
- È necessario prestare attenzione per assicurare la sterilità della soluzione preparata.
- Non reinserire il flaconcino dopo il prelievo del medicinale.
- Eliminare qualsiasi porzione inutilizzata rimanente nel flaconcino.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa nell'arco di 60 minuti attraverso una linea endovenosa contenente un filtro sterile in linea da 0,2 o 0,22 micron a basso assorbimento proteico.
- Non co-somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea d'infusione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1712/001 flaconcino da 25 mg
EU/1/22/1712/002 flaconcino da 300 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima di immettere sul mercato Tremelimumab AstraZeneca in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà i contenuti e il formato del programma formativo, compresi i supporti comunicativi, le modalità di distribuzione ed eventuali altri aspetti del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

La misura aggiuntiva di minimizzazione del rischio è volta ad aumentare la consapevolezza e fornire informazioni riguardanti i sintomi delle reazioni avverse immuno-mediate.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui Tremelimumab AstraZeneca è commercializzato, tutti i medici che si prevede utilizzeranno Tremelimumab AstraZeneca abbiano accesso a (o siano forniti di) quanto segue da fornire ai propri pazienti:

- Scheda del paziente

I messaggi chiave della Scheda del paziente includono:

- Un avvertimento del possibile manifestarsi di reazioni avverse immuno-mediate anche potenzialmente gravi (in linguaggio comprensibile ai non addetti ai lavori)
- Una descrizione dei sintomi delle reazioni avverse immuno-mediate
- Un promemoria per contattare immediatamente un professionista sanitario per discutere i segni e i sintomi
- Spazio per i recapiti del medico prescrivente
- Un promemoria di portare la scheda sempre con sé.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
tremelimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un ml di concentrato contiene 20 mg di tremelimumab.
Un flaconcino da 1,25 ml di concentrato contiene 25 mg di tremelimumab.
Un flaconcino da 15 ml di concentrato contiene 300 mg di tremelimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina monocloridrato monoidrato, trealosio diidrato, disodio edetato diidrato, polisorbato 80, acqua per preparazione iniettabile.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

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

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1712/001 flaconcino da 25 mg
EU/1/22/1712/002 flaconcino da 300 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrato sterile
tremelimumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

AstraZeneca

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione tremelimumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tremelimumab AstraZeneca e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tremelimumab AstraZeneca
3. Come viene somministrato Tremelimumab AstraZeneca
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tremelimumab AstraZeneca
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è tremelimumab AstraZeneca e a cosa serve

Tremelimumab AstraZeneca è un medicinale antitumorale. Contiene il principio attivo tremelimumab, che è un tipo di farmaco chiamato *anticorpo monoclonale*. Questo medicinale è concepito per riconoscere una specifica sostanza bersaglio presente nel corpo. Tremelimumab AstraZeneca funziona aiutando il sistema immunitario a combattere il tumore.

Tremelimumab AstraZeneca è usato per trattare un tipo di tumore polmonare (cancro del polmone non a piccole cellule avanzato) negli adulti. Sarà usato in associazione a altri farmaci antitumorali (durvalumab e chemioterapia).

Poiché Tremelimumab AstraZeneca sarà somministrato in associazione a altri farmaci antitumorali, è importante leggere anche il foglio illustrativo di questi altri medicinali. Se ha eventuali domande circa il modo in cui Tremelimumab AstraZeneca agisce o sul motivo per cui questo medicinale le è stato prescritto, si rivolga al medico o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tremelimumab AstraZeneca

Non deve ricevere Tremelimumab AstraZeneca:

- se è allergico a tremelimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Tremelimumab AstraZeneca, se:

- ha una malattia autoimmune (una malattia in cui il sistema immunitario attacca le sue stesse cellule);
- ha subito un trapianto d'organo;

- ha problemi polmonari o problemi respiratori;
- ha problemi al fegato.

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Tremelimumab AstraZeneca, se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda.

Quando le viene somministrato Tremelimumab AstraZeneca, può avere alcuni **effetti collaterali gravi**.

Il medico potrebbe somministrarle altri farmaci che impediscono complicazioni più gravi e per aiutare a ridurre i sintomi. Il medico potrebbe ritardare la dose successiva di Tremelimumab AstraZeneca o interrompere il trattamento con Tremelimumab AstraZeneca. **Si rivolga immediatamente al medico** se dovesse manifestare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- tosse o peggioramento della tosse; fiato corto; dolore al torace (possono essere segni di infiammazione dei **polmoni**)
- sensazione di malessere (nausea) o vomito; sensazione di mancanza di appetito; dolore al lato destro dello stomaco; ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi; sonnolenza; urine scure o sanguinamento o formazione di lividi più facilmente del solito (possono essere segni di infiammazione del **fegato**)
- diarrea o movimenti intestinali più frequenti del solito; feci nere, catramose o appiccicose con sangue o muco; forte dolore o dolorabilità dello stomaco (possono essere segni di infiammazione dell'**intestino** o di un foro nell'intestino)
- battito cardiaco accelerato; estrema stanchezza; aumento di peso o perdita di peso; capogiri o svenimento; perdita dei capelli; sensazione di freddo; stitichezza; mal di testa persistenti o mal di testa insoliti (possono essere segni di **ghiandole** infiammate, specialmente la tiroide, le ghiandole surrenali, l'ipofisi o il pancreas)
- sensazione di maggior fame o sete del solito; minzione più frequente del normale; alti livelli di zuccheri nel sangue; respirazione profonda e rapida; stato confusionale; odore dolciastro dell'alito; gusto dolce o metallico in bocca o un odore diverso delle urine o del sudore (possono essere segni di **diabete**)
- diminuzione della quantità di urina (può essere segno di infiammazione dei **reni**)
- eruzione cutanea; prurito; formazione di vesciche sulla pelle o ulcere in bocca o in altre superfici umide (possono essere segni di infiammazione della **pelle**)
- dolore al torace; respiro affannoso; battito cardiaco irregolare (possono essere segni di infiammazione del **muscolo cardiaco**)
- dolore o debolezza muscolare o rapido affaticamento dei muscoli (possono essere segni di infiammazione o altri problemi dei **muscoli**)
- brividi o tremori, prurito o eruzione cutanea, vampate di calore, fiato corto o respiro sibilante, capogiri o febbre (possono essere segni di **reazioni correlate all'infusione**)
- crisi convulsive; rigidità del collo; mal di testa; febbre, brividi; vomito; sensibilità degli occhi alla luce; stato confusionale e sonnolenza (possono essere segni di infiammazione del **cervello** o della membrana che circonda il cervello e il **midollo spinale**)
- dolore; debolezza e paralisi a mani, piedi o braccia (possono essere segni di infiammazione dei **nervi**, sindrome di Guillain-Barré)
- sanguinamento (dal naso o dalle gengive) e/o lividi (possono essere segni di **basso livello di piastrine**).

Si rivolga immediatamente al medico se ha uno qualsiasi dei sintomi elencati sopra.

Bambini e adolescenti

Tremelimumab AstraZeneca non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età.

Altri medicinali e Tremelimumab AstraZeneca

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò include farmaci soggetti a prescrizione e farmaci da banco.

Gravidanza e fertilità

Questo medicinale è **non è raccomandato durante la gravidanza**. Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, Se lei è una donna che può rimanere incinta, deve usare un efficace metodo contraccettivo mentre è in trattamento con Tremelimumab AstraZeneca e per almeno 3 mesi dopo la sua ultima dose.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando al seno. Non è noto se Tremelimumab AstraZeneca passi nel latte materno umano.

Potrebbe esserle consigliato di non allattare durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la sua ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Tremelimumab AstraZeneca ha scarse probabilità di influenzare la sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, se manifesta effetti collaterali che compromettono la sua capacità di concentrazione e reazione deve fare attenzione quando guida o usa macchinari.

Tremelimumab AstraZeneca ha un basso contenuto di sodio

Tremelimumab AstraZeneca contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come viene somministrato Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto la supervisione di un medico esperto.

Viene somministrato in associazione a durvalumab e chemioterapia.

Dose raccomandata:

- Se lei pesa 34 kg o più, la dose è di 75 mg ogni 3 settimane
- Se lei pesa meno di 34 kg, la dose sarà 1 mg per kg di peso corporeo ogni 3 settimane

Il medico le somministrerà Tremelimumab AstraZeneca come flebo in vena (infusione) per circa 1 ora.

Normalmente lei riceverà un totale di 5 dosi di Tremelimumab AstraZeneca. Le prime 4 dosi sono somministrate nelle settimane 1, 4, 7 e 10. La quinta dose è poi normalmente somministrata 6 settimane più tardi, alla settimana 16. Sarà il medico a decidere il numero di trattamenti di cui lei avrà bisogno.

Quando Tremelimumab AstraZeneca è somministrato in associazione a durvalumab e chemioterapia, Le sarà somministrato Tremelimumab AstraZeneca per primo, quindi durvalumab e infine la chemioterapia.

Se salta un appuntamento per ricevere Tremelimumab AstraZeneca

È molto importante non saltare le dosi di questo medicinale. Se dovesse mancare a un appuntamento, **contatti immediatamente il medico** per fissarne un altro.

Se ha qualsiasi altra domanda relativa al suo trattamento, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Quando riceve Tremelimumab AstraZeneca, può manifestare alcuni effetti indesiderati gravi. **Vedere paragrafo 2** per un elenco dettagliato di tali effetti.

Si rivolga immediatamente al medico se accusa uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati riportati in uno studio clinico con pazienti che ricevevano Tremelimumab AstraZeneca in associazione a durvalumab e chemioterapia:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- infezioni delle vie respiratorie superiori
- infezione polmonare (polmonite)
- basso numero di globuli rossi
- basso numero di globuli bianchi
- basso numero di piastrine
- ridotta attività della tiroide che può causare stanchezza o aumento di peso
- riduzione dell'appetito
- tosse
- nausea
- diarrea
- vomito
- stitichezza
- risultati anomali degli esami di funzionalità del fegato (aumento dell'aspartato aminotransferasi; aumento dell'alanina aminotransferasi)
- perdita di capelli
- eruzione cutanea
- prurito
- dolore articolare (artralgia)
- sensazione di stanchezza o debolezza
- febbre

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- malattia simil-influenzale
- infezione fungina nella bocca
- basso numero di globuli bianchi con segni di febbre
- basso numero di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine (pancitopenia)
- aumentata attività della tiroide che può causare battito cardiaco accelerato o perdita di peso
- riduzione dei livelli di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali che può causare stanchezza
- ridotta attività dell'ipofisi; infiammazione dell'ipofisi
- infiammazione della tiroide (tiroidite)
- infiammazione polmonare (polmonite)
- voce rauca (disfonia)
- infiammazione della bocca o delle labbra
- risultati anomali degli esami di funzionalità del pancreas
- mal di stomaco
- infiammazione dell'intestino (colite)
- infiammazione del pancreas (pancreatite)
- infiammazione del fegato che può causare nausea o inappetenza (epatite)
- dolori muscolari (mialgia)
- risultati anomali degli esami di funzionalità renale (aumento della creatinina nel sangue)
- minzione dolorosa (disuria)
- gonfiore alle gambe (edema periferico)
- reazione all'infusione del medicinale che può causare febbre o vampate di calore

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- infezioni ai denti e ai tessuti molli della bocca

- basso numero di piastrine con segni di eccessivo sanguinamento e formazione di lividi (trombocitopenia immune)
- diabete insipido
- diabete mellito di tipo 1
- infiammazione del cervello (encefalite)
- infiammazione del cuore (miocardite)
- cicatrizzazione del tessuto polmonare
- formazione di vescicole sulla pelle
- sudorazioni notturne
- infiammazione della pelle
- infiammazione dei muscoli (miosite)
- infiammazione dei muscoli e dei vasi
- infiammazione dei reni (nefrite) che può ridurre la quantità di urina
- infiammazione della vescica (cistite). I segni e i sintomi possono includere minzione dolorosa e/o frequente, urgenza a urinare, sangue nelle urine, dolore o pressione alla parte inferiore dell'addome.

Sono stati segnalati altri effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- una condizione in cui i muscoli si indeboliscono e si affaticano rapidamente (miastenia gravis)
- infiammazione dei nervi (Sindrome di Guillain Barre)
- infiammazione della membrana che circonda il midollo spinale e il cervello (meningite)
- foro nell'intestino (perforazione intestinale)

Si rivolga immediatamente al medico se dovesse manifestare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca le sarà somministrato in un ospedale o in un ambulatorio e l'operatore sanitario sarà responsabile della conservazione di questo medicinale.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota che il farmaco è torbido, ha cambiato colore o contiene particelle visibili.

Non conservi alcuna frazione inutilizzata della soluzione per infusione per il riutilizzo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da questo medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tremelimumab AstraZeneca

Il principio attivo è tremelimumab.

Ciascun ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 20 mg di tremelimumab.

Ogni flaconcino contiene 300 mg di tremelimumab in 15 ml di concentrato o 25 mg di tremelimumab in 1,25 ml di concentrato.

Gli altri componenti sono: istidina, istidina cloridrato monoidrato, trealosio diidrato, disodio edetato diidrato (vedere paragrafo 2 "Tremelimumab AstraZeneca ha un basso contenuto di sodio"), polisorbato 80, acqua per preparazione iniettabile.

Descrizione dell'aspetto di Tremelimumab AstraZeneca e contenuto della confezione

Tremelimumab AstraZeneca concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è una soluzione sterile, senza conservanti, da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, priva di particelle visibili.

È disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino di vetro da 1,25 ml di concentrato o 1 flaconcino di vetro da 15 ml di concentrato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Fabbricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione e somministrazione dell'infusione

- I medicinali destinati alla somministrazione per via parenterale devono essere sottoposti a controllo visivo prima di essere somministrati, onde escludere la presenza di particolato e segni di alterazione del colore. Il concentrato è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla, priva di particelle visibili. Eliminare il flaconcino se la soluzione è torbida, in caso di alterazioni del colore o in presenza di particelle visibili.
- Non agitare il flaconcino.
- Aspirare il volume richiesto dal/dai flaconcino/ie trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%), per preparare una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 0,1 e 10 mg/ml. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.
- Utilizzare immediatamente il medicinale una volta diluito. La soluzione diluita non deve essere congelata. Se non utilizzata immediatamente, il tempo totale dalla perforazione del flaconcino all'inizio della somministrazione non deve superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 12 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C). Se conservate in frigorifero, le sacche per infusione endovenosa devono essere lasciate a raggiungere la temperatura ambiente prima dell'uso. Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa nell'arco di 1 ora utilizzando un filtro sterile in linea da 0,2 o 0,22 micron a basso assorbimento proteico.
- Non co-somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea d'infusione.
- Tremelimumab AstraZeneca è monodose. Eliminare qualsiasi porzione inutilizzata rimanente nel flaconcino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.