

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMJUDO 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg tremelimumabo (*tremelimumabum*).

Viename 1,25 ml koncentrato flakone yra 25 mg tremelimumabo.

Viename 15 ml koncentrato flakone yra 300 mg tremelimumabo.

Tremelimumabas yra humanizuotas imunoglobulinas G2 prieš citotoksinių T limfocitų antigeną Nr. 4 (CTLA-4) – IgG2a monokloninis antikūnas, gaminamas pelės mielomos ląstelėse naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Skaidrus arba truputį opalinis, bespalvis arba gelsvas, kuriame nėra arba beveik nėra matomų dalelių. Tirpalo pH yra apie 5,5, o osmolališkumas – apie 285 mOsm/kg.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1. Terapinės indikacijos

IMJUDO derinys su durvalumabu skirtas suaugusiųjų, sergančių išplitusia arba neoperuotina kepenų ląstelių karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC), pirmosios eilės gydymui.

IMJUDO derinys su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu skirtas suaugusiųjų, sergančių metastazavusiu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV), pirmosios eilės gydymui, kai nėra jautrinančių EGFR mutacijų ir ALK teigiamų mutacijų.

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama IMJUDO dozė pateikiama 1 lentelėje. IMJUDO infuzuojamas į veną per 1 val.

Apie IMJUDO vartojimą kartu su kitais vaistiniais preparatais žr. jų charakteristikų santraukose (PCS).

### 1 lentelė. Rekomenduojama IMJUDO dozė

| Indikacija                      | Rekomenduojamas IMJUDO dozavimas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Gydymo trukmė                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Išplitusi arba neoperuotina HCC | Viena IMJUDO 300 mg <sup>a</sup> dozė kartu su 1 500 mg <sup>a</sup> durvalumabo pirmojo gydymo kurso pirmą dieną, paskui vien durvalumabas kas 4 savaites.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.                                                                                                                                 |
| Metastazavęs NSLPV              | <p><u>Taikant platinos chemoterapiją:</u><br/>75 mg<sup>b</sup> kartu su 1 500 mg durvalumabo ir chemoterapija platinos pagrindu kas 3 savaites (21 dieną) 4 kursus (12 savaitių).</p> <p><u>Po platinos chemoterapijos:</u><br/>1 500 mg durvalumabo kas 4 savaites ir palaikomoji pemetreksedo dozė histologinių duomenų pagrindu<sup>c</sup> kas 4 savaites.</p> <p>Penktą IMJUDO 75 mg dozę<sup>d,e</sup> reikia suleisti 16-ą savaitę kartu su šešta durvalumabo doze.</p> | Ne daugiau kaip 5 dozės. Jeigu liga progresuoja arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, galima suleisti mažiau kaip 5 IMJUDO derinio su 1 500 mg durvalumabo ir chemoterapija platinos pagrindu dozes. |

<sup>a</sup> HCC sergantiems pacientams, kurių kūno svoris neviršija 40 kg, IMJUDO dozuojamas pagal kūno svorį – skiriama 4 mg/kg, kol svoris pasidaro didesnis kaip 40 kg. Pacientams, kurių kūno svoris neviršija 30 kg, durvalumabas dozuojamas pagal kūno svorį – skiriama 20 mg/kg, kol svoris pasidaro didesnis kaip 30 kg.

<sup>b</sup> Metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams, kurių kūno svoris neviršija 34 kg, dozuojama pagal kūno svorį – skiriama 1 mg/kg IMJUDO, kol svoris pasidaro didesnis kaip 34 kg. Pacientams, kurių kūno svoris neviršija 30 kg, durvalumabas dozuojamas pagal kūno svorį – skiriama 20 mg/kg, kol svoris pasidaro didesnis kaip 30 kg.

<sup>c</sup> Reikia įvertinti tikslingumą skirti pemetreksedo palaikomajam gydymui neplokščialąsteliniais navikais sergančių pacientų, kurie chemoterapijos platinos pagrindu etape buvo gydomi pemetreksedu ir karboplatina ar ciplatina.

<sup>d</sup> Atidėjus vieną ar kelias dozes, penktąją IMJUDO dozę galima suleisti pasibaigus 16-ai savaitei, kartu su durvalumabu.

<sup>e</sup> Pacientams, gavusiems mažiau kaip 4 chemoterapijos platinos pagrindu kursus, likę gydymo IMJUDO kursai (iš viso iki 5) skiriami po platinos chemoterapijos etapo kartu su durvalumabu.

Vartojant tremelimumą kartu su durvalumabu, didinti arba mažinti dozės nerekomenduojama. Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gydymą gali tekti laikinai nutraukti arba visam laikui baigti.

Su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų koregavimo metodikos aprašytos 2 lentelėje (žr. 4.4 skyrių – ten rasite daugiau valdymo rekomendacijų, stebėjimo ir vertinimo informacijos). Taip pat žr. durvalumabo PCS.

### 2 lentelė. Gydymo modifikavimas vartojant IMJUDO kartu su durvalumabu

| Nepageidaujamos reakcijos                                  | Sunkumas <sup>a</sup> | Gydymo modifikavimas              |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Imuninės kilmės pneumonitas arba intersticinė plaučių liga | 2 laipsnio            | Atidėti eilinę dozę. <sup>b</sup> |

| Nepageidaujamos reakcijos                                                                                                                                      | Sunkumas <sup>a</sup>                                                                                                                                                  | Gydymo modifikavimas                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                | 3-4 laipsnio                                                                                                                                                           | Visam laikui baigti vartojimą.                                                           |
| Imuninės kilmės hepatitas                                                                                                                                      | ALT arba AST<br>> 3 - ≤ 5 x VNR arba<br>bendrojo bilirubino<br>> 1,5 - ≤ 3 x VNR                                                                                       | Atidėti eilinę dozę. <sup>b</sup>                                                        |
|                                                                                                                                                                | ALT arba AST<br>> 5 - ≤ 10 x VNR                                                                                                                                       | Atidėti durvalumabo dozę ir<br>visam laikui baigti IMJUDO<br>vartojimą (jei vartojamas). |
|                                                                                                                                                                | Vienu metu ALT arba<br>AST > 3 x VNR ir<br>bendrojo bilirubino<br>> 2 x VNR <sup>c</sup>                                                                               | Visam laikui baigti vartojimą.                                                           |
|                                                                                                                                                                | ALT arba AST<br>> 10 x VNR arba<br>bendrojo bilirubino<br>> 3 x VNR                                                                                                    |                                                                                          |
| Imuninės kilmės hepatitas HCC<br>sergantiems pacientams (arba<br>antrinis navikinis kepenų<br>pažeidimas su pakitusiais pradiniais<br>rodikliais) <sup>d</sup> | ALT arba AST<br>> 2,5 - ≤ 5 x PRD ir<br>≤ 20 x VNR                                                                                                                     | Atidėti eilinę dozę. <sup>b</sup>                                                        |
|                                                                                                                                                                | ALT arba AST > 5 - 7 x<br>PRD ir ≤ 20 x VNR<br>arba<br>kartu ALT ar AST<br>2,5 - 5 x PRD ir<br>≤ 20 x VNR bei bendrojo<br>bilirubino<br>> 1,5 - < 2 x VNR <sup>c</sup> | Atidėti durvalumabo dozę ir<br>visam laikui baigti IMJUDO<br>vartojimą (jei vartojamas). |
|                                                                                                                                                                | ALT arba AST<br>> 7 x PRD arba<br>> 20 x VNR<br>(kas anksčiau) arba<br>bilirubino > 3 x VNR                                                                            | Visam laikui baigti vartojimą.                                                           |
| Imuninės kilmės kolitas arba<br>viduriavimas                                                                                                                   | 2 laipsnio                                                                                                                                                             | Atidėti eilinę dozę. <sup>b</sup>                                                        |
|                                                                                                                                                                | 3 ar 4 laipsnio                                                                                                                                                        | Visam laikui baigti<br>vartojimą. <sup>e</sup>                                           |
| Žarnų perforacija                                                                                                                                              | BET KURIO laipsnio                                                                                                                                                     | Visam laikui baigti vartojimą.                                                           |
| Su imunitetu susijusi hipertirozė,<br>tiroiditas                                                                                                               | 2-4 laipsnio                                                                                                                                                           | Atidėti eilinę dozę, kol<br>klinikinė būklė stabilizuosis.                               |

| <b>Nepageidaujamos reakcijos</b>                                           | <b>Sunkumas <sup>a</sup></b>                                                                                                          | <b>Gydymo modifikavimas</b>                             |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Su imunitetu susijusi hipotirozė                                           | 2-4 laipsnio                                                                                                                          | Nereikia.                                               |
| Imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas, hipofizitas / hipopituitarizmas | 2-4 laipsnio                                                                                                                          | Atidėti eilinę dozę, kol klinikinė būklė stabilizuosis. |
| Imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas                                   | 2-4 laipsnio                                                                                                                          | Nereikia.                                               |
| Imuninės kilmės nefritas                                                   | 2 laipsnio, kai kreatinino koncentracija serume > 1,5-3 karto viršija VNR arba pradinę                                                | Atidėti eilinę dozę. <sup>b</sup>                       |
|                                                                            | 3 laipsnio, kai kreatinino koncentracija serume > 3 x PRD arba > 3-6 x VNR; 4 laipsnio, kai kreatinino koncentracija serume > 6 x VNR | Visam laikui baigti vartojimą.                          |
| Imuninės kilmės išbėrimas ar dermatitas (įskaitant pemfigoidą)             | 2 laipsnio (ilgiau kaip savaitę) arba 3 laipsnio                                                                                      | Atidėti eilinę dozę. <sup>b</sup>                       |
|                                                                            | 4 laipsnio                                                                                                                            | Visam laikui baigti vartojimą.                          |
| Imuninės kilmės miokarditas                                                | 2-4 laipsnio                                                                                                                          | Visam laikui baigti vartojimą.                          |
| Imuninės kilmės miozitas / polimiozitas / rabdomiolizė                     | 2-3 laipsnio                                                                                                                          | Atidėti eilinę dozę. <sup>b,f</sup>                     |
|                                                                            | 4 laipsnio                                                                                                                            | Visam laikui baigti vartojimą.                          |
| Su infuzija susijusios reakcijos                                           | 1-2 laipsnio                                                                                                                          | Laikinau nutraukti arba sulėtinti infuziją.             |
|                                                                            | 3-4 laipsnio                                                                                                                          | Visam laikui baigti vartojimą.                          |
| Imuninės kilmės sunkioji miastenija                                        | 2-4 laipsni                                                                                                                           | Visam laikui baigti vartojimą.                          |
| Imuninės kilmės skersinis mielitas                                         | Bet kurio laipsnio                                                                                                                    | Visam laikui baigti vartojimą.                          |

| Nepageidaujamos reakcijos                                    | Sunkumas <sup>a</sup> | Gydymo modifikavimas                                                           |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Imuninės kilmės meningitas                                   | 2 laipsnio            | Atidėti eilinę dozę. <sup>b</sup>                                              |
|                                                              | 3-4 laipsnio          | Visam laikui baigti vartojimą.                                                 |
| Imuninės kilmės encefalitas                                  | 2-4 laipsnio          | Visam laikui baigti vartojimą.                                                 |
| Imuninės kilmės <i>Guillain-Barré</i> sindromas              | 2-4 laipsnio          | Visam laikui baigti vartojimą.                                                 |
| Kitos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos <sup>g</sup> | 2-3 laipsnio          | Atidėti eilinę dozę. <sup>b</sup>                                              |
|                                                              | 4 laipsnio            | Visam laikui baigti vartojimą                                                  |
| Su imunitetu nesusijusios nepageidaujamos reakcijos          | 2-3 laipsnio          | Atidėti eilinę dozę, kol jos pasidarys $\leq 1$ laipsnio arba kaip iš pradžių. |
|                                                              | 4 laipsnio            | Visam laikui baigti vartojimą. <sup>h</sup>                                    |

<sup>a</sup> Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versija 4.03. ALT – alanino aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė, VNR – viršutinė normos riba. PRD – pradinis rodiklis.

<sup>b</sup> Laikina neįvairių IMJUDO ir (arba) durvalumabo, jų vėl galima skirti per 12 savaičių, kai nepageidaujamos reakcijos palengvėja iki  $\leq 1$  laipsnio, ir kortikosteroido paros dozė sumažinama iki  $\leq 10$  mg prednizono arba atitinkamos kito. Atsinaujinus 3 laipsnio nepageidaujamai reakcijai, IMJUDO ir durvalumabo vartojimą reikia baigti visam laikui.

<sup>c</sup> Nustačius kitą sutrikimų priežastį, reikia laikytis tokių rekomendacijų kaip padidėjus AST ar ALT aktyvumui be bilirubino koncentracijos padidėjimo.

<sup>d</sup> Jeigu paciento, kurio kepenys pažeistos, AST ir ALT aktyvumas iš pradžių buvo lygus VNR arba mažesnis, tai durvalumabo vartojimo nutraukimas ar baigimas visam laikui vykdomas laikantis hepatitui be navikinio kepenų pažeidimo taikomų rekomendacijų.

<sup>e</sup> Pasireiškus 3 laipsnio nepageidaujamai reakcijai, gydymą Imjudo reikia nutraukti visam laikui; gydymą durvalumabu galima atnaujinti, kai reiškinys išnyksta.

<sup>f</sup> Jeigu per 30 dienų nepageidaujama reakcija nepraeina iki  $\leq 1$  laipsnio arba jeigu yra kvėpavimo nepakankamumo požymių, reikia visam laikui baigti IMJUDO ir durvalumabo vartojimą.

<sup>g</sup> Įskaitant imuninę trombocitopeniją, pankreatitą, neinfekcinę cistitą, imuninės kilmės artritą, uveitą ir reumatinę polimialgiją.

<sup>h</sup> Išskyrus 4 laipsnio laboratorinius pokyčius (jų esant sprendimą dėl gydymo baigimo reikia priimti remiantis esamais klinikiniais požymiais ir (arba) simptomais ir klinikiniu vertinimu.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Senyviems (nuo 65 metų) pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų 75 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems metastazavusiu NSLPV, nepakanka (žr. 4.4 skyrių).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, IMJUDO dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai, duomenų nepakanka, kad būtų galima daryti išvadas dėl šios populiacijos (žr. 5.2 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, IMJUDO dozės koreguoti nerekomenduojama. IMJUDO poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, netirtas (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

IMJUDO saugumas ir veiksmingumas *NSCLC*, *SCLC*, *BTC* ar *HCC* sergantiems vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra. Tirtas IMJUDO derinio su durvalumabu poveikis ne pagal registruotas indikacijas, t.y. 1-17 metų vaikams, sergantiems neuroblastoma, solidiniais navikais ar sarkoma, tačiau gauti duomenys neleidžia daryti išvados, kad nauda yra didesnė už riziką. Turimi duomenys aprašyti 5.1 ir 5.2 skyriuose.

### Vartojimo metodas

IMJUDO leidžiamas į veną – infuzuojamas atskiestas per 1 val. (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### IMJUDO derinys su durvalumabu

Kai IMJUDO vartojamas kartu su durvalumabu išplitusiai arba neoperuotinai kepenų ląstelių karcinomai gydyti, tą pačią dieną iš pradžių atskirai infuzuojamas į veną IMJUDO ir paskui – durvalumabas. Kaip vartoti durvalumabą, žr. jo PCS.

### IMJUDO derinys su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu

Kai IMJUDO vartojamas kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu nesmulkiašteliniam plaučių vėžiui gydyti, infuzijos dieną iš pradžių suleidžiamas IMJUDO, paskui – durvalumabas ir pabaigoje – chemoterapija platinos pagrindu.

Kai vartojama penkta IMJUDO dozė kartu su durvalumabu ir pemetreksedu palaikomajam gydymui 16 savaitę, infuzijos dieną iš pradžių suleidžiamas IMJUDO, paskui – durvalumabas ir pabaigoje – pemetreksedas.

IMJUDO, durvalumabas ir chemoterapija platinos pagrindu atskirai infuzuojami į veną. Tiek IMJUDO, tiek durvalumabas infuzuojami per 1 val. Chemoterapijos platinos pagrindu vartojimo informacija pateikiama atitinkamoje PCS. Palaikomojo gydymo pemetreksedu vartojimo informacija pateikiama atitinkamoje PCS. Kiekvienai infuzijai reikia naudoti atskirus infuzinius maišelius ir filtrus.

Pirmojo gydymo kurso metu durvalumabo infuzija pradedama praėjus maždaug 1 val. (ne daugiau kaip 2 val.) po to, kai baigiama IMJUDO infuzija. Chemoterapijos platinos pagrindu infuzija pradedama praėjus maždaug 1 val. (ne daugiau kaip 2 val.) po to, kai baigiama durvalumabo infuzija. Jei pirmojo kurso metu neįkyla kliniškai reikšmingų problemų, tai vėlesnių kursų metu gydytojo nuožiūra durvalumabo infuziją galima pradėti iš karto po IMJUDO, o laiką nuo durvalumabo infuzijos pabaigos ir chemoterapijos pradžios galima sutrumpinti iki 30 min.

### **4.3. Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Rekomenduojamas gydymo modifikavimas pateikiamas 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių). Įtarus imuninės kilmės nepageidaujamą reakciją, reikia iširti pacientą siekiant patvirtinti etiologiją ir atmesti kitas galimas priežastis. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, reikia laikinai sustabdyti IMJUDO derinio su durvalumabu vartojimą ir skirti kortikosteroidus. Reiškiniui palengvėjus iki ≤ 1 laipsnio, reikia pradėti mažinti kortikosteroidų dozę ir tai tęsti ne trumpiau kaip 1 mėnesį. Jeigu būklė blogėja arba negerėja, reikia apsvarstyti galimybę padidinti kortikosteroidų dozę ir (arba) skirti papildomų sisteminio poveikio imunosupresantų.

## Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

## Imuninės kilmės pneumonitas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės pneumonito ar intersticinės plaučių ligos atveju, kai reikėjo sisteminio poveikio kortikosteroidų ir nebuvo kitos aiškos priežasties (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar nepasireiškė pneumonito požymių ar simptomų. Įtarus pneumonitą, reikia patvirtinti diagnozę radiografiniais tyrimais, atmesti kitas galimas infekcines ir su liga susijusias priežastis bei imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių. Pasireiškus 2 laipsnio reiškiniui, iš pradžių reikia skirti 1-2 mg/kg prednizono per parą arba ekvivalentinę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti. Pasireiškus 3-4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 2-4 mg/kg per parą metilprednizolono arba ekvivalentinę kito kortikosteroido dozę, o po to ją mažinti.

## Imuninės kilmės hepatitas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės hepatito atveju, kai reikėjo sisteminio poveikio kortikosteroidų ir nebuvo kitos aiškos priežasties (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydymą ir prieš kiekvieną vėlesnę infuziją reikia ištirti alanino aminotransferazės aktyvumą, aspartato aminotransferazės aktyvumą, bendro bilirubino koncentraciją ir šarminės fosfatazės aktyvumą. Įvertinus klinikinius duomenis, gali būti tikslingi papildomi tyrimai. Pasireiškus su imunitetu susijusiam hepatitui, reikia imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių. Pasireiškus bet kurio laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1-2 mg/kg prednizono per parą arba ekvivalentinę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti.

## Imuninės kilmės kolitas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės kolito ir viduriavimo atveju, kai reikėjo sisteminio poveikio kortikosteroidų ir nebuvo kitos aiškos priežasties (žr. 4.8 skyrių). Be to, tremelimumabą kartu su durvalumabu vartojusiems pacientams užfiksuota plonosios ir storosios žarnos perforacijos atveju. Būtina stebėti, ar nepasireiškė kolito ir (ar) viduriavimo arba žarnų perforacijos požymių ar simptomų bei esant reikalui gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus 2-4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1-2 mg/kg prednizono per parą arba ekvivalentinę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti. Įtarus BET KURIO laipsnio žarnų perforaciją, būtina skubi chirurgo konsultacija.

## Imuninės kilmės endokrinopatijos

### Imuninės kilmės hipotirozė, hipertirozė ir tiroiditas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės hipotirozės, hipertirozės ir tiroidito atveju. Po hipertirozės gali pasireikšti hipotirozė (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydymą, periodiškai gydymo metu ir esant klinikiniam poreikiui būtina ištirti, ar nepakitusi skydliaukės funkcija. Pasireiškus su imunitetu susijusiai hipotirozei, hipertirozei ar tiroiditui, reikia imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių. Pasireiškus 2-4 laipsnio imuninės kilmės hipotirozei, būtina skirti pakeičiamąjį gydymą skydliaukės hormonais pagal klinikinį poreikį. Užfiksavus 2-4 laipsnio imuninės kilmės hipertirozę ar tiroiditą, galima skirti simptominių gydymą.

### Imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės antinksčių nepakankamumo atveju (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar nėra klinikinių antinksčių nepakankamumo požymių ar simptomų. Pasireiškus simptominiams antinksčių

nepakankamumui, reikia imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių. Pasireiškus 2-4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1-2 mg/kg prednizono per parą arba ekvivalentinę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti. Taip pat skiriamas pakeičiamasis gydymas hormonais pagal klinikinį poreikį.

#### Imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės 1 tipo cukrinio diabeto atvejų. Jis gali pirmiausiai pasireikšti diabetine ketoacidoze, kurios anksti nediagnozavus gali ištikti mirtis (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar nėra klinikinių 1 tipo cukrinio diabeto požymių ar simptomų. Pasireiškus simptominiam 1 tipo cukriniam diabetui, reikia imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių. Pasireiškus 2-4 laipsnio reiškiniui, galima skirti pakeičiamąjį gydymą insulinu pagal klinikinį poreikį.

#### Imuninės kilmės hipofizitas ar hipopituitarizmas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės hipofizito ar hipopituitarizmo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar nėra klinikinių hipofizito ar hipopituitarizmo požymių ar simptomų. Pasireiškus simptominiam hipofizitui ar hipopituitarizmui, reikia imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių. Pasireiškus 2-4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1-2 mg/kg prednizono per parą arba ekvivalentinę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti. Esant klinikiniam poreikiui, skiriamas pakeičiamasis gydymas hormonais.

#### Imuninės kilmės nefritas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės nefrito atvejų, kai reikėjo sisteminio poveikio kortikosteroidų ir nebuvo kitos aiškos priežasties (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydymą ir periodiškai gydymo metu būtina tirti, ar nepakitę inkstų funkcijos rodikliai. Esant reikalui, būtina imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių. Pasireiškus 2-4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1-2 mg/kg prednizono per parą arba ekvivalentinę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti.

#### Imuninės kilmės išbėrimas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės išbėrimo ar dermatito (įskaitant pemfigoidą) atvejų, kai reikėjo sisteminio poveikio kortikosteroidų ir nebuvo kitos aiškos priežasties (žr. 4.8 skyrių). PD-1 ir CTLA-4 inhibitorių vartojusiems pacientams užfiksuota *Stevens-Johnson* sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės atvejų. Būtina stebėti, ar nėra išbėrimo ar dermatito požymių ar simptomų bei prireikus imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių. 2 laipsnio reiškiniui trunkant ilgiau kaip savaitę arba prasidėjus 3-4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1-2 mg/kg prednizono per parą arba ekvivalentinę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti.

#### Imuninės kilmės miokarditas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės miokardito, kuris gali būti mirtinas, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar nėra imuninės kilmės miokardito požymių ar simptomų bei prireikus imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių. Pasireiškus 2-4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 2-4 mg/kg prednizono per parą arba ekvivalentinę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti. Jei nepaisant kortikosteroidų vartojimo per 2-3 dienas būklė nepagerėja, reikia nedelsiant pradėti papildomą imunosupresinį gydymą. Reiškiniui praėjus (0 laipsnis), reikia pradėti mažinti kortikosteroido dozę ir vartojimą baigti ne greičiau kaip per 1 mėn.

## Imuninės kilmės pankreatitas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės pankreatito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti dėl galimų imuninės kilmės pankreatito požymių ir simptomų bei prireikus imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

## Kitos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos

Dėl tremelimumabo derinio su durvalumabu veikimo mechanizmo gali pasireikšti kitokių su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Tremelimumabą kartu su durvalumabu arba durvalumabu ir chemoterapija vartojusiems pacientams užfiksuota šių su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų: sunkioji miastenija, skersinis mielitas, miozitas, polimiozitas, rabdomiolizė, meningitas, encefalitas, *Guillain Barré* sindromas, imuninė trombocitopenija, neinfekcinis cistitas, imuninės kilmės artritas, uveitas ir reumatinė polimialgija (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti dėl galimų požymių ir simptomų bei prireikus gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

## Su infuzija susijusios reakcijos

Pacientus reikia stebėti dėl galimų su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų. Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu, užfiksuota stipriai išreikštų su infuzija susijusių reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus su infuzija susijusių reakcijų, reikia gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus 1-2 laipsnio su infuzija susijusių reakcijoms, galima apsvarstyti poreikį taikyti premedikaciją jų profilaktikai vėlesnių infuzijų metu. 3-4 laipsnio (sunkios) su infuzija susijusios reakcijos šalinamos vadovaujantis gydymo įstaigos praktika bei atitinkamomis klinikinės praktikos ir (arba) draugijų metodikomis.

## Ligai specifinės atsargumo priemonės

### *Metastazavęs NSLPV*

Senyvų (75 metų ir vyresnių) pacientų gydymo tremelimumabo, durvalumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu deriniu duomenų nepakanka (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Rekomenduojama atidžiai apsvarstyti galimą individualią šios gydymo schemos naudą ir riziką.

## I klinikinius tyrimus neįtraukti pacientai

### *Išplitusi ir neoperuotina HCC*

I klinikinius tyrimus neįtraukta šių pacientų: turėjusių *Child-Pugh* B arba C balą, pagrindinės vartų venos trombozė, po kepenų transplantacijos, sirgusių nekontroliuojama hipertenzija, turėjusių metastazių smegenyse (tuo metu arba anksčiau), turėjusių stuburo smegenų kompresiją (tuo metu arba anksčiau), infekuotų hepatito B arba C virusu, turėjusių kraujavimą virškinimo trakte (tuo metu arba per paskutinius 12 mėnesių), turėjusių ascitą (jei dėl jo prireikė nefarmakologinės intervencijos per paskutinius 6 mėnesius), turėjusių kepeninę encefalopatiją (per paskutinius 12 mėnesių iki gydymo), sirgusių dokumentuotomis autoimuninėmis ar uždegiminėmis ligomis (tuo metu arba anksčiau). Duomenų tokiems pacientams nėra, todėl tremelimumabo jiems skiriama atsargiai, atidžiai apsvarsčius galimą individualią naudą ir riziką.

### *Metastazavęs NSLPV*

I klinikinius tyrimus neįtraukta šių pacientų: sirgusių dokumentuotomis autoimuninėmis ar uždegiminėmis ligomis (tuo metu arba anksčiau), turėjusių aktyvių ir (arba) negydytų metastazių smegenyse, turėjusių imunodeficitą (tuo metu arba anksčiau), per paskutines 14 dienų iki tremelimumabo arba durvalumabo vartojusių sisteminių imunosupresantų, išskyrus fiziologines sisteminio poveikio kortikosteroidų dozes (< 10 mg per parą prednizono arba atitinkamai kito), sirgusių nekontroliuojamomis gretutinėmis ligomis, sirgusių aktyvia tuberkulioze, hepatitu B ar C, ŽIV infekcija bei per 30 dienų iki tremelimumabo vartojimo arba po jo paskiepytų gyvomis

susilpnintomis vakcinomis. Nesant duomenų, tokiems pacientams tremelimumabo skiriama atsargiai, atidžiai apsvarsčius galimą individualią naudą ir riziką.

#### Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### **4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Prieš pradėdant vartoti tremelimumabą, nerekomenduojami sisteminio poveikio kortikosteroidai ir imunosupresantai, išskyrus fiziologines dozes (10 mg prednizono arba atitinkamai kito kortikosteroido per parą), nes jie gali sumažinti tremelimumabo farmakodinaminį aktyvumą ir veiksmingumą. Vis dėlto gydant tremelimumabu galima skirti sisteminio poveikio kortikosteroidų ir imunosupresantų imuninės kilmės nepageidaujamoms reakcijoms slopinti (žr. 4.4 skyrių).

Formalių tremelimumabo farmakokinetinės sąveikos su kitais vaistais tyrimų neatlikta. Daugiausia tremelimumabo eliminuojama vykstant baltymų katabolizmui retikuloendotelinėje sistemoje ir dispozicijai veikiamose vietose, todėl metabolinės sąveikos su kitais vaistais nereikėtų tikėtis. POSEIDON tyrimo metu įvertinus tremelimumabo derinio su durvalumabu ir chemoterapijos platinos pagrindu farmakokinetinę sąveiką, kliniškai reikšmingos kartu vartotų tremelimumabo, durvalumabo, nab-paklitakselio, gemcitabino, pemetreksedo, karboplatinės ar cisplatinės farmakokinetinės sąveikos nenustatyta.

#### **4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi taikyti veiksmingą kontracepciją, kol vartoja tremelimumabą ir bent 3 mėn. po paskutinės jo dozės.

##### Nėštumas

Tremelimumabo vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra. Dėl veikimo mechanizmo ir žmogaus IgG2 perėjimo per placentą nėščios moters vartojamas tremelimumabas gali daryti įtaką nėštumo išsaugojimui ir pakenkti vaisiui. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). IMJUDO nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios gydymo metu ir mažiausiai 3 mėnesius po paskutinės dozės nevartoja veiksmingos kontracepcijos.

##### Žindymas

Informacijos apie tremelimumabo buvimą moters piene, absorbciją, poveikį žinomam kūdikiui ir pieno gamybai nėra. Yra žinoma, kad žmogaus IgG2 išsiskiria į moterų pieną. Rizikos žinomam kūdikiui galimybės atmesti negalima. Vartojant IMJUDO ir bent 3 mėn. po paskutinės dozės žindyti negalima.

##### Vaisingumas

Galimo tremelimumabo poveikio žmonių ir gyvūnų vaisingumui duomenų nėra. Vis dėlto kartojamų dozių toksinio poveikio tyrimai parodė prostatos ir gimdos infiltraciją vienbranduolėmis ląstelėmis (žr. 5.3 skyrių). Šių duomenų reikšmė vaisingumui nežinoma.

#### **4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Tremelimumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### 4.8. Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

##### IMJUDO derinys su durvalumabu

Tremelimumabo 300 mg vienkartinės dozės derinio su durvalumabu saugumas pagrįstas bendrais duomenimis, gautais stebint 462 HCC sirgusių pacientų HIMALAYA tyrimo metu (HCC grupė) ir kito HCC tyrimo (Nr. 22) metu. Dažniausios (> 10 %) nepageidaujamos reakcijos buvo išbėrimas (32,5 %), niežėjimas (25,5 %), viduriavimas (25,3 %), pilvo skausmas (19,7 %), padidėjęs AST / ALT aktyvumas (18 %), karščiavimas (13,9 %), hipotirozė (13 %), kosulys ar skrepliavimas (10,8 %) ir periferinė edema (10,4 %) (žr. 3 lentelę).

Dažniausios (> 3 %) stipriai išreikštos (3 ir didesnio NCI CTCAE laipsnio) nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs AST / ALT aktyvumas (8,9 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (7,1 %), padidėjęs amilazės aktyvumas (4,3 %) ir viduriavimas (3,9 %).

Dažniausios (> 2 %) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo kolitas (2,6 %), viduriavimas (2,4 %) ir pneumonija (2,2 %).

Dėl nepageidaujamų reakcijų vaistinio preparato vartojimą baigė 6,5 % pacientų, dažniausiai dėl hepatito (1,5 %) ir padidėjusio AST / ALT aktyvumo (1,3 %).

##### IMJUDO derinys su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu

Tremelimumabo derinio su durvalumabu ir chemoterapija saugumas pagrįstas 330 pacientų, sirgusių metastazavusiu NSCLC, duomenimis. Dažniausios (> 10 %) nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (49,7 %), pykinimas (41,5 %), neutropenija (41,2 %), nuovargis (36,1 %), sumažėjęs apetitas (28,2 %), išbėrimas (25,8 %), trombocitopenija (24,5 %), viduriavimas (21,5 %), leukopenija (19,4 %), vidurių užkietėjimas (19,1 %), vėmimas (18,2 %), padidėjęs AST / ALT aktyvumas (17,6 %), karščiavimas (16,1 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (15,5 %), pneumonija (14,8 %), hipotirozė (13,3 %), artralgija (12,4 %), kosulys ar skrepliavimas (12,1 %) ir niežėjimas (10,9 %).

Dažniausios (> 3 %) stipriai išreikštos (NCI CTACE  $\geq$  3 laipsnio) nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (23,9 %), anemija (20,6 %), pneumonija (9,4 %), trombocitopenija (8,2 %), leukopenija (5,5 %), nuovargis (5,2 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (3,9 %) ir padidėjęs amilazės aktyvumas (3,6 %).

Dažniausios (> 2 %) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo pneumonija (11,5 %), anemija (5,5 %), trombocitopenija (3 %), kolitas (2,4 %), viduriavimas (2,4 %), karščiavimas (2,4 %) ir febrilinė neutropenija (2,1 %).

Tremelimumabo vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų visam laikui baigė 4,5 % pacientų, dažniausiai dėl pneumonijos (1,2 %) ar kolito (0,9 %).

Tremelimumabo vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų buvo laikinai sustabdę 40,6 % pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko laikinai sustabdyti vartojimą, buvo neutropenija (13,6 %), trombocitopenija (5,8 %), leukopenija (4,5 %), viduriavimas (3 %), pneumonija (2,7 %), padidėjęs AST/ALT aktyvumas (2,4 %), nuovargis (2,4 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (2,4 %), kolitas (2,1 %), hepatitas (2,1 %) ir išbėrimas (2,1 %).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Jei nenurodyta kitaip, 3 lentelėje pateikiamas sąrašas ir dažnis nepageidaujamų reakcijų (NRV), užfiksuotų 462 HCC grupės pacientams, vartojusiems 300 mg tremelimumabo kartu su durvalumabu, ir POSEIDON tyrimo metu gydytiems IMJUDO, durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu

(330 iš jų vartojo tremelimumą). POSEIDON tyrimo metu tremelimumo ekspozicijos trukmės mediana buvo 20 savaičių.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų grupes. Kiekvienoje organų sistemų grupėje NRV pateikiamos mažėjančio dažnio eile. Kiekvienos NRV dažnis priskirtas kategorijoms ir apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje NRV pateikiamos mažėjančio sunkumo eile.

**3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos vartojant tremelimumą kartu su durvalumabu**

|                                                           | 75 mg tremelimumo<br>kartu su durvalumabu ir<br>chemoterapija platinos pagrindu |      |                 | 300 mg tremelimumo<br>kartu su durvalumabu |      |                 |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|--------------------------------------------|------|-----------------|
|                                                           | Bet kurio<br>laipsnio (%)                                                       |      | 3-4<br>laipsnio | Bet kurio<br>laipsnio (%)                  |      | 3-4<br>laipsnio |
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b>                         |                                                                                 |      |                 |                                            |      |                 |
| Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos <sup>a</sup>         | Labai dažnai                                                                    | 15,5 | 0,6             | Dažnai                                     | 8,4  | 0               |
| Pneumonija <sup>b</sup>                                   | Labai dažnai                                                                    | 14,8 | 7,3             | Dažnai                                     | 4,3  | 1,3             |
| Gripas                                                    | Dažnai                                                                          | 3,3  | 0               | Dažnai                                     | 2,2  | 0               |
| Dantų ir burnos minkštųjų audinių infekcijos <sup>c</sup> | Dažnai                                                                          | 2,4  | 0,3             | Nedažnai                                   | 0,6  | 0               |
| Burnos kandidozė                                          | Nedažnai                                                                        | 0,6  | 0,3             | Dažnai                                     | 1,3  | 0               |
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>             |                                                                                 |      |                 |                                            |      |                 |
| Anemija <sup>d</sup>                                      | Labai dažnai                                                                    | 49,7 | 20,6            |                                            |      |                 |
| Neutropenija <sup>d,e</sup>                               | Labai dažnai                                                                    | 41,2 | 23,9            |                                            |      |                 |
| Trombocitopenija <sup>d,f</sup>                           | Labai dažnai                                                                    | 24,5 | 8,2             |                                            |      |                 |
| Leukopenija <sup>d,g</sup>                                | Labai dažnai                                                                    | 19,4 | 5,5             |                                            |      |                 |
| Febrilinė neutropenija <sup>d</sup>                       | Dažnai                                                                          | 3,0  | 2,1             |                                            |      |                 |
| Pancitopenija <sup>d</sup>                                | Dažnai                                                                          | 1,8  | 0,6             |                                            |      |                 |
| Imuninė trombocitopenija                                  | Nedažnai                                                                        | 0,3  | 0               | Nedažnai <sup>h</sup>                      | 0,3  | 0               |
| <b>Endokrininiai sutrikimai</b>                           |                                                                                 |      |                 |                                            |      |                 |
| Hipotirozė <sup>i</sup>                                   | Labai dažnai                                                                    | 13,3 | 0               | Labai dažnai                               | 13,0 | 0               |
| Hipertirozė <sup>j</sup>                                  | Dažnai                                                                          | 6,7  | 0               | Dažnai                                     | 9,5  | 0,2             |
| Antinksčių nepakankamumas                                 | Dažnai                                                                          | 2,1  | 0,6             | Dažnai                                     | 1,3  | 0,2             |
| Hipopituitarizmas/hipofizitas                             | Dažnai                                                                          | 1,5  | 0,3             | Nedažnai                                   | 0,9  | 0               |
| Tiroiditas <sup>k</sup>                                   | Dažnai                                                                          | 1,2  | 0               | Dažnai                                     | 1,7  | 0               |
| Necukrinis diabetas                                       | Nedažnai                                                                        | 0,3  | 0,3             | Retai <sup>l</sup>                         | <0,1 | 0               |
| 1 tipo cukrinis diabetas                                  | Nedažnai                                                                        | 0,3  | 0,3             | Nedažnai <sup>l</sup>                      | 0,3  | <0,1            |
| <b>Akių sutrikimai</b>                                    |                                                                                 |      |                 |                                            |      |                 |
| Uveitas                                                   | Nedažnai                                                                        | 0,3  | 0               | Retai <sup>l</sup>                         | <0,1 | 0               |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>                  |                                                                                 |      |                 |                                            |      |                 |
| Sumažėjęs apetitas <sup>d</sup>                           | Labai dažnai                                                                    | 28,2 | 1,5             |                                            |      |                 |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                          |                                                                                 |      |                 |                                            |      |                 |
| Periferinė neuropatija <sup>d,m</sup>                     | Dažnai                                                                          | 6,4  | 0               |                                            |      |                 |
| Encefalitas <sup>n</sup>                                  | Nedažnai                                                                        | 0,6  | 0,6             | Retai <sup>l</sup>                         | <0,1 | 0               |
| Sunkioji miastenija                                       | Retai <sup>o</sup>                                                              | <0,1 | <0,1            | Nedažnai                                   | 0,4  | 0               |

|                                                                       | 75 mg tremelimumabo<br>kartu su durvalumabu ir<br>chemoterapija platinos pagrindu |      |                 | 300 mg tremelimumabo<br>kartu su durvalumabu |      |                 |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|----------------------------------------------|------|-----------------|
|                                                                       | Bet kurio<br>laipsnio (%)                                                         |      | 3-4<br>laipsnio | Bet kurio<br>laipsnio (%)                    |      | 3-4<br>laipsnio |
| Guillain-Barré<br>sindromas                                           | Retai <sup>p</sup>                                                                | <0,1 | 0               | Retai <sup>p</sup>                           | <0,1 | 0               |
| Meningitas                                                            | Retai <sup>o</sup>                                                                | 0,1  | 0               | Nedažnai                                     | 0,2  | 0,2             |
| Skersinis mielitas <sup>q</sup>                                       | Dažnis<br>nežinomas                                                               | -    | -               | Dažnis<br>nežinomas                          | -    | -               |
| <b>Sirdies sutrikimai</b>                                             |                                                                                   |      |                 |                                              |      |                 |
| Miokarditas <sup>r</sup>                                              | Nedažnai                                                                          | 0,3  | 0               | Nedažnai                                     | 0,4  | 0               |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b> |                                                                                   |      |                 |                                              |      |                 |
| Kosulys /<br>skrepliavimas                                            | Labai dažnai                                                                      | 12,1 | 0               | Labai dažnai                                 | 10,8 | 0,2             |
| Pneumonitas <sup>s</sup>                                              | Dažnai                                                                            | 4,2  | 1,2             | Dažnai                                       | 2,4  | 0,2             |
| Disfoniya                                                             | Dažnai                                                                            | 2,4  | 0               | Nedažnai                                     | 0,9  | 0               |
| Intersticinė plaučių<br>liga                                          | Nedažnai                                                                          | 0,6  | 0               | Nedažnai                                     | 0,2  | 0               |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                   |                                                                                   |      |                 |                                              |      |                 |
| Pykinimas <sup>d</sup>                                                | Labai dažnai                                                                      | 41,5 | 1,8             |                                              |      |                 |
| Viduriavimas                                                          | Labai dažnai                                                                      | 21,5 | 1,5             | Labai dažnai                                 | 25,3 | 3,9             |
| Vidurių<br>užkietėjimas <sup>d</sup>                                  | Labai dažnai                                                                      | 19,1 | 0               |                                              |      |                 |
| Vėmimas <sup>d</sup>                                                  | Labai dažnai                                                                      | 18,2 | 1,2             |                                              |      |                 |
| Stomatitas <sup>d,t</sup>                                             | Dažnai                                                                            | 9,7  | 0               |                                              |      |                 |
| Padidėjęs amilazės<br>aktyvumas                                       | Dažnai <sup>o</sup>                                                               | 8,5  | 3,6             | Dažnai                                       | 8,9  | 4,3             |
| Pilvo skausmas <sup>u</sup>                                           | Dažnai                                                                            | 7,3  | 0               | Labai dažnai                                 | 19,7 | 2,2             |
| Padidėjęs lipazės<br>aktyvumas                                        | Dažnai <sup>o</sup>                                                               | 6,4  | 3,9             | Dažnai                                       | 10,0 | 7,1             |
| Kolitas <sup>v</sup>                                                  | Dažnai                                                                            | 5,5  | 2,1             | Dažnai                                       | 3,5  | 2,6             |
| Pankreatitas <sup>w</sup>                                             | Dažnai                                                                            | 2,1  | 0,3             | Dažnai                                       | 1,3  | 0,6             |
| Plonosios žarnos<br>perforacija                                       | Retai <sup>p</sup>                                                                | <0,1 | <0,1            | Retai <sup>p</sup>                           | <0,1 | <0,1            |
| Storosios žarnos<br>perforacija                                       | Nedažnai <sup>p</sup>                                                             | 0,1  | <0,1            | Nedažnai <sup>p</sup>                        | 0,1  | <0,1            |
| Celiakija                                                             | Reti <sup>p</sup>                                                                 | 0,03 | 0,03            | Reti <sup>p</sup>                            | 0,03 | 0,03            |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>                    |                                                                                   |      |                 |                                              |      |                 |
| Padidėjęs AST / ALT<br>aktyvumas <sup>x</sup>                         | Labai dažnai                                                                      | 17,6 | 2,1             | Labai dažnai                                 | 18,0 | 8,9             |
| Hepatitis <sup>y</sup>                                                | Dažnai                                                                            | 3,9  | 0,9             | Dažnai                                       | 5,0  | 1,7             |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                            |                                                                                   |      |                 |                                              |      |                 |
| Alopecija <sup>d</sup>                                                | Labai dažnai                                                                      | 10,0 | 0               |                                              |      |                 |
| Išbėrimas <sup>z</sup>                                                | Labai dažnai                                                                      | 25,8 | 1,5             | Labai dažnai                                 | 32,5 | 3,0             |
| Niežėjimas                                                            | Labai dažnai                                                                      | 10,9 | 0               | Labai dažnai                                 | 25,5 | 0               |
| Dermatitas <sup>aa</sup>                                              | Nedažnai                                                                          | 0,6  | 0               | Dažnai                                       | 1,3  | 0               |
| Naktinis<br>prakaitavimas                                             | Nedažnai                                                                          | 0,6  | 0               | Dažnai                                       | 1,3  | 0               |
| Pemfigoidas                                                           | Nedažnai                                                                          | 0,3  | 0,3             | Nedažnai                                     | 0,2  | 0               |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>              |                                                                                   |      |                 |                                              |      |                 |
| Artralgija                                                            | Labai dažnai                                                                      | 12,4 | 0,3             |                                              |      |                 |
| Mialgija                                                              | Dažnai                                                                            | 4,2  | 0               | Dažnai                                       | 3,5  | 0,2             |
| Miozitas <sup>bb</sup>                                                | Nedažnai                                                                          | 0,3  | 0,3             | Nedažnai                                     | 0,6  | 0,2             |
| Polimiozitas <sup>bb</sup>                                            | Nedažnai                                                                          | 0,3  | 0,3             | Nedažnai                                     | 0,2  | 0,2             |

|                                                               | 75 mg tremelimumabo<br>kartu su durvalumabu ir<br>chemoterapija platinos pagrindu |      |                 | 300 mg tremelimumabo<br>kartu su durvalumabu |      |                 |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|----------------------------------------------|------|-----------------|
|                                                               | Bet kurio<br>laipsnio (%)                                                         |      | 3-4<br>laipsnio | Bet kurio<br>laipsnio (%)                    |      | 3-4<br>laipsnio |
| Imuninės kilmės<br>artritas                                   | Nedažnai <sup>o</sup>                                                             | 0,2  | 0               | Nedažnai                                     | 0,6  | 0               |
| Reumatinė<br>polimialgija                                     | Dažnis<br>nežinomas <sup>cc</sup>                                                 | -    | -               | Nedažnai                                     | 0,6  | 0,2             |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>                      |                                                                                   |      |                 |                                              |      |                 |
| Padidėjusi kreatinino<br>koncentracija<br>kraujyje            | Dažnai                                                                            | 6,4  | 0,3             | Dažnai                                       | 4,5  | 0,4             |
| Dizurija                                                      | Dažnai                                                                            | 1,5  | 0               | Dažnai                                       | 1,5  | 0               |
| Nefritas <sup>dd</sup>                                        | Nedažnai                                                                          | 0,6  | 0               | Nedažnai                                     | 0,6  | 0,4             |
| Neinfekcinis cistitas                                         | Nedažnai                                                                          | 0,3  | 0               | Retai <sup>l</sup>                           | <0,1 | 0               |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>    |                                                                                   |      |                 |                                              |      |                 |
| Nuovargis <sup>d</sup>                                        | Labai dažnai                                                                      | 36,1 | 5,2             |                                              |      |                 |
| Karščiavimas                                                  | Labai dažnai                                                                      | 16,1 | 0               | Labai dažnai                                 | 13,9 | 0,2             |
| Periferinė edema <sup>ee</sup>                                | Dažnai                                                                            | 8,5  | 0               | Labai dažnai                                 | 10,4 | 0,4             |
| <b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b> |                                                                                   |      |                 |                                              |      |                 |
| Su infuzija susijusi<br>reakcija <sup>ff</sup>                | Dažnai                                                                            | 3,9  | 0,3             | Dažnai                                       | 1,3  | 0               |

<sup>a</sup> Įskaitant laringitą, nazofaringitą, faringitą, slogą, sinusitą, tonzilitą, tracheobronchitą ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją.

<sup>b</sup> Įskaitant *pneumocystis jirovecii* pneumoniją, pneumoniją ir bakterinę pneumoniją.

<sup>c</sup> Įskaitant periodontitą, danties pulpitą, danties abscesą ir danties infekciją.

<sup>d</sup> Ši nepageidaujama reakcija užfiksuota tik taikant chemoterapiją POSEIDON tyrimo metu.

<sup>e</sup> Įskaitant neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių.

<sup>f</sup> Įskaitant sumažėjusį trombocitų skaičių ir trombocitopeniją.

<sup>g</sup> Įskaitant leukopeniją ir sumažėjusį baltųjų kraujo kūnelių skaičių.

<sup>h</sup> Užfiksuota ne HCC grupės pacientams. Dažnis pagrįstas POSEIDON tyrimo duomenimis.

<sup>i</sup> Įskaitant padidėjusią skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentraciją kraujyje, hipotirozę ir imuninės kilmės hipotirozę.

<sup>j</sup> Įskaitant sumažėjusią skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentraciją kraujyje ir hipertirozę.

<sup>k</sup> Įskaitant autoimuninį tiroiditą, imuninės kilmės tiroiditą, tiroiditą ir poūmį tiroiditą.

<sup>l</sup> Užfiksuota ne HCC grupės pacientams. Dažnis pagrįstas bendrais duomenimis pacientų, vartojusių tremelimumabą kartu su durvalumabu.

<sup>m</sup> Įskaitant periferinę neuropatiją, paresteziją ir periferinę sensorinę neuropatiją.

<sup>n</sup> Įskaitant encefalitą ir autoimuninį encefalitą.

<sup>o</sup> Užfiksuota kitų negu POSEIDON tyrimo metu. Dažnis pagrįstas bendrais duomenimis pacientų, vartojusių tremelimumabą kartu su durvalumabu.

<sup>p</sup> Užfiksuota ne HCC grupės pacientams, kitų negu POSEIDON tyrimo metu. Dažnis pagrįstas bendrais duomenimis pacientų, vartojusių tremelimumabą kartu su durvalumabu.

<sup>q</sup> Buvo pranešta ne POSEIDON tyrimo metu ir HCC grupėje.

<sup>r</sup> Įskaitant autoimuninį miokarditą.

<sup>s</sup> Įskaitant imuninės kilmės pneumonitą ir pneumonitą.

<sup>t</sup> Įskaitant gleivinės uždegimą ir stomatitą.

<sup>u</sup> Įskaitant pilvo skausmą, skausmą pilvo apačioje, skausmą pilvo viršuje ir šono skausmą.

<sup>v</sup> Įskaitant kolitą, enteritą ir enterokolitą.

<sup>w</sup> Įskaitant autoimuninį pankreatitą, pankreatitą ir ūminį pankreatitą.

<sup>x</sup> Įskaitant padidėjusį ALT aktyvumą, padidėjusį AST aktyvumą, padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą ir padidėjusį transaminazių aktyvumą.

<sup>y</sup> Įskaitant autoimuninį hepatitą, hepatitą, kepenų ląstelių pažeidimą, toksinį poveikį kepenims, ūminį hepatitą ir imuninės kilmės hepatitą.

<sup>z</sup> Įskaitant egzemą, eritemą, išbėrimą, išbėrimą dėmelėmis, išbėrimą dėmelėmis ir mazgeliais, išbėrimą mazgeliais, niežtinį išbėrimą ir išbėrimą pūlinėliais.

<sup>aa</sup> Įskaitant dermatitą ir imuninės kilmės dermatitą.

<sup>bb</sup> Įskaitant rabdomiolizę, miozită ir polimiozită.

<sup>cc</sup> Nepageidaujamos reakcijos nebuvo pastebėta POSEIDON tyrimo metu, bet apie ją buvo pranešta kitokių nei POSEIDON klinikinių tyrimų metu tremelimumabą vartojant kartu su durvalumabu.

<sup>dd</sup> Įskaitant autoimuninį nefritą ir imuninės kilmės nefritą.

<sup>ee</sup> Įskaitant periferinę edemą ir periferinį patinimą.

<sup>ff</sup> Įskaitant su infuzija susijusią reakciją ir dilgėlinę.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Tremelimumabui būdingos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos. Dauguma jų, įskaitant stipriai išreikštas, praėjo pradėjus tinkamą medikamentinį gydymą ar baigus vartoti tremelimumabą. Toliau pateikiami imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų duomenys gauti stebint 2280 įvairiais navikais sirgusių pacientų, kurie vartojo tremelimumabą (75 mg kas 4 savaites arba 1 mg/kg kas 4 savaites) kartu su durvalumabu (1500 mg kas 4 savaites, 20 mg/kg kas 4 savaites arba 10 mg/kg kas 2 savaites) devynių tyrimų metu. Į bendrą saugumo duomenų bazę netraukti POSEIDON tyrimo duomenys (ir tremelimumabu kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu gydyti pacientai). Išsami informacija apie reikšmingas tremelimumabo nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias jį vartojant kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu pateikiama tais atvejais, kai pastebėta kliniškai reikšmingų skirtumų palyginus su tremelimumabo ir durvalumabo deriniu.

Žemiau taip pat pateikiami reikšmingų 300 mg tremelimumabo derinio su durvalumabu nepageidaujamų reakcijų duomenys HCC grupės pacientams (n = 462).

Šių nepageidaujamų reakcijų koregavimo priemonės aprašytos 4.4 skyriuje.

### Imuninės kilmės pneumonitas

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės pneumonitas pasireiškė 86 pacientams (3,8 %), iš jų 30 (1,3 %) – 3 laipsnio, 1 pacientui (< 0,1 %) – 4 laipsnio ir 7 pacientams (0,3 %) – 5 laipsnio (pasibaigęs mirtimi). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 57 dienos (diapazonas – 8-912 dienų). Visi 86 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 79 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 7 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 39 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 51 pacientui.

Imuninės kilmės pneumonitas pasireiškė 6 HCC grupės (n = 462) pacientams (1,3 %), iš jų 1 pacientui (0,2 %) – 3 laipsnio ir 1 pacientui (0,2 %) – 5 laipsnio (pasibaigęs mirtimi). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 29 dienos (diapazonas – 5-774 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 5 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vienas pacientas taip pat gydytas kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 2 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 3 pacientams.

### Imuninės kilmės hepatitas

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės hepatitas pasireiškė 80 pacientų (3,5 %), iš jų 48 (2,1 %) – 3 laipsnio, 8 pacientams (0,4 %) – 4 laipsnio ir 2 pacientams (< 0,1 %) – 5 laipsnio (pasibaigęs mirtimi). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 36 dienos (diapazonas – 1-533 dienos). Visi 80 pacientų buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 68 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 8 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 27 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 47 pacientams.

Imuninės kilmės hepatitas pasireiškė 34 HCC grupės (n = 462) pacientams (7,4 %), iš jų 20 pacientų (4,3 %) – 3 laipsnio, 1 pacientui (0,2 %) – 4 laipsnio ir 3 pacientams (0,6 %) – 5 laipsnio (pasibaigęs mirtimi). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 29 dienos (diapazonas – 13-313 dienų). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 32 iš 34 – didelėmis jų dozėmis (bent

40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 9 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 10 pacientų. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 13 pacientų.

### Imuninės kilmės kolitas

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės kolitas ar viduriavimas pasireiškė 167 pacientams (7,3 %), iš jų 76 (3,3 %) – 3 laipsnio ir 3 pacientams (0,1 %) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki pasireiškimo mediana buvo 57 dienos (diapazonas – 3-906 dienos). Visi 167 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 151 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 22 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 54 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 141 pacientui.

Imuninės kilmės kolitas ar viduriavimas pasireiškė 31 HCC grupės (n = 462) pacientui (6,7 %), iš jų 17 pacientų (3,7 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 23 dienos (diapazonas – 2-479 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 28 iš 31 – didelėmis jų dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 4 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 5 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 29 pacientams.

Tyrimų metu ne HCC grupės pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu, užfiksuota retų žarnų perforacijos atvejų.

### Imuninės kilmės endokrinopatijos

#### *Imuninės kilmės hipotirozė*

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės hipotirozė pasireiškė 209 pacientams (9,2 %), iš jų 6 (0,3 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 85 dienos (diapazonas – 1-624 dienos). 13 pacientų buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 8 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas baigtas 3 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 52 pacientams. 25 pacientams prieš prasidedant imuninės kilmės hipotirozei buvo imuninės kilmės hipertirozė ir 2 pacientams – imuninės kilmės tiroiditas.

Su imunitetu susijusi hipotirozė pasireiškė 46 HCC grupės (n = 462) pacientams (10 %). Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 85 dienos (diapazonas – 26-763 dienos). Vienas pacientas buvo gydomas didelėmis kortikosteroido dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Visiems pacientams prireikė ir kitokio gydymo, įskaitant pakeičiamąjį hormonų. Šios nepageidaujamos reakcijos praėjo 6 pacientams. 4 pacientams prieš prasidedant su imunitetu susijusiai hipotirozei buvo su imunitetu susijusi hipertirozė.

#### *Imuninės kilmės hipertirozė*

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės hipertirozė pasireiškė 62 pacientams (2,7 %), iš jų 5 (0,2 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 33 dienos (diapazonas – 4-176 dienos). 18 pacientų buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 11 – didelėmis dozėmis, t.y. bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 53 pacientams prireikė ir kitokio gydymo (tiamazolo, karbimazolo, propiltiouracilo, perchlorato, kalcio kanalų blokatorių arba beta blokatorių). Vieno paciento gydymas dėl hipertirozės baigtas. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 47 pacientams.

Su imunitetu susijusi hipertirozė pasireiškė 21 HCC grupės (n = 462) pacientui (4,5 %), iš jų vienas (0,2 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 30 dienų (diapazonas – 13-60 dienų). 4 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais (visi – didelėmis dozėmis, t.y. bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 20 pacientų prireikė ir kitokio gydymo (tiamazolo, karbimazolo, propiltiouracilo, perchlorato, kalcio kanalų blokatorių arba beta blokatorių). Vieno paciento gydymas dėl hipertirozės baigtas. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 17 pacientų.

#### *Imuninės kilmės tiroiditas*

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės tiroiditas pasireiškė 15 (0,7 %) pacientų, iš jų 1 (< 0,1 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 57 dienos (diapazonas – 22-141 diena). 5 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 2 – didelėmis dozėmis, t.y. bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkama kito). 13 pacientams prireikė ir kitokio gydymo (pakeičiamąjo hormonų, tiamazolo, karbimazolo, propiltiouracilo, perchlorato, kalcio kanalų blokatorių arba beta blokatorių). Dėl imuninės kilmės tiroidito vėžio gydymas nebaigtas nė vienam pacientui. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 5 pacientams.

Imuninės kilmės tiroiditas pasireiškė 6 HCC grupės (n = 462) pacientams (1,3 %). Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 56 dienos (diapazonas – 7-84 dienos). 2 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 1 – didelėmis dozėmis, t.y. bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkama kito). Visiems pacientams prireikė ir kitokio gydymo, įskaitant pakeičiamąjį hormonų. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 2 pacientams.

#### *Imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas*

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas pasireiškė 33 pacientams (1,4 %), iš jų 16 (0,7 %) – 3 laipsnio ir vienam (< 0,1 %) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 105 dienos (diapazonas – 20-428 dienos). 32 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 10 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas baigtas vienam pacientui. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 11 pacientų.

Imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas pasireiškė 6 HCC grupės (n = 462) pacientams (1,3 %), iš jų vienam (0,2 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 64 dienos (diapazonas – 43-504 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 1 iš 6 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Ši nepageidaujama reakcija praėjo 2 pacientams.

#### *Imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas*

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas pasireiškė 6 pacientams (0,3 %), iš jų vienam (< 0,1 %) – 3 laipsnio ir 2 (< 0,1 %) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 58 dienos (diapazonas – 7-220 dienų). Visus pacientus teko gydyti insulino preparatais. Vėžio gydymas baigtas vienam pacientui. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 1 pacientui.

Tyrimų metu tremelimumabą kartu su durvalumabu vartojusiems ne HCC grupės pacientams nedažnai pasireiškė Imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas.

#### *Imuninės kilmės hipofizitas ar hipopituitarizmas*

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės hipofizitas ar hipopituitarizmas pasireiškė 16 pacientų (0,7 %), iš jų 8 (< 0,4 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jų pasireiškimo mediana buvo 123 dienos (diapazonas – 63-388 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 8 iš 16 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Be to, 4 pacientams prireikė endokrininio gydymo. Vėžio gydymas nutrauktas 2 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 7 pacientams.

Imuninės kilmės hipofizitas ar hipopituitarizmas pasireiškė 5 HCC grupės (n = 462) pacientams (1,1 %). Laikotarpio iki jų pasireiškimo mediana buvo 149 dienos (diapazonas – 27-242 dienos). 4 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 1 iš 4 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Be to, 3 pacientams prireikė endokrininio gydymo. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 2 pacientams.

### Imuninės kilmės nefritas

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės nefritas pasireiškė 9 pacientams (0,4 %), iš jų vienam (< 0,1 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 79 dienos (diapazonas – 39-183 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 7 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas nutrauktas 3 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 5 pacientams.

Imuninės kilmės nefritas pasireiškė 4 HCC grupės (n = 462) pacientams (0,9 %), iš jų 2 pacientams (0,4 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 53 dienos (diapazonas – 26-242 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 3 iš 4 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas nutrauktas 2 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 3 pacientams.

### Imuninės kilmės išbėrimas

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad imuninės kilmės išbėrimas arba dermatitas, įskaitant pemfigoidą, pasireiškė 112 pacientų (4,9 %), iš jų 17 pacientų (0,7 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 35 dienos (diapazonas – 1-778 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 57 iš 112 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas nutrauktas 10 pacientų. Šios nepageidaujamos reakcijos reakcija praėjo 65 pacientams.

Imuninės kilmės išbėrimas arba dermatitas, įskaitant pemfigoidą, pasireiškė 26 HCC grupės (n = 462) pacientams (5,6 %), iš jų 9 pacientams (1,9 %) – 3 laipsnio ir 1 pacientui (0,2 %) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 25 dienos (diapazonas – 2-933 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 14 iš 26 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vienas pacientas gydytas kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 3 pacientams. Šios nepageidaujamos reakcijos reakcija praėjo 19 pacientų.

### Su infuzija susijusios reakcijos

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2280) nustatyta, kad su infuzija susijusių reakcijų 45 pacientams (2 %), iš jų 2 (< 0,1 %) – 3 laipsnio. 4 ir 5 laipsnio reiškinių nebuvo.

### Laboratoriniai pokyčiai

Išnagrinėjus tremelimumabo, durvalumabo ir chemoterapijos derinį POSEIDON tyrimo metu vartojusių pacientų (n = 330) duomenis nustatyta, kad pradiniai laboratoriniai rodikliai pasiekė 3 ar 4 laipsnio anomalijų lygį tokiu dažniu: ALT aktyvumo padidėjimas – 6,2 %, AST aktyvumo padidėjimas – 5,2 %, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas – 4 %, amilazės koncentracijos padidėjimas – 9,4 % ir lipazės koncentracijos padidėjimas – 13,6 %. Pacientų, kuriems pasireiškė TSH pokyčių dalis: 24,8 % iš pradžių buvo  $\leq$  VNR, pasidarė  $>$  VNR; 32,9 % iš pradžių buvo  $\geq$  ANR, pasidarė  $<$  ANR.

### Imuninės sistemos kontrolės centrų inhibitorių klasės poveikis

Taikant gydymą kitais imuninės sistemos kontrolės centrų inhibitoriais, gauta pranešimų apie toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas, kurios taip pat gali pasireikšti taikant gydymą tremelimumabu: egzokrininis kasos nepakankamumas.

### Imunogeniškumas

Šis preparatas, kaip ir visi terapiniai baltymai, gali būti imunogeniškas. Tremelimumabo imunogeniškumo vertinimas grindžiamas 2075 pacientų, kurie vartojo 75 mg arba 1 mg/kg

tremelimumabo ir galėjo būti ištirti dėl antikūnų prieš vaistą (angl. *anti-drug antibodies*, ADA), bendrais duomenimis. 252 pacientams (12,1 %) nustatytas teigiamas gydymo metu susidariusių ADA testas. Tremelimumą neutralizuojančių antikūnų rasta 10 % (208 iš 2075) pacientų. ADA buvimas nedarė įtakos tremelimumabo farmakokinetikai; jų poveikio saugumui taip pat nepastebėta.

HIMALAYA tyrimo metu 20 iš 182 pacientų (11 %), pavartojusių vieną 300 mg tremelimumabo dozę, kartu vartojusių durvalumą, ir galėjusių būti ištirtų dėl ADA prieš tremelimumą, rasta gydymo metu susidariusių ADA. Tremelimumą neutralizuojančių antikūnų rasta 4,4 % (8 iš 182) pacientų. ADA įtakos farmakokinetikai ar saugumui nepastebėta.

POSEIDON tyrimo metu gydymo metu susidariusių ADA rasta 38 iš 278 pacientų (13,7 %), vartojusių 75 mg tremelimumabo kartu su 1500 mg durvalumabo kas 3 savaites ir chemoterapija platinos pagrindu, ir galėjusių būti ištirtų dėl ADA prieš tremelimumą. Tremelimumą neutralizuojančių antikūnų rasta 11,2 % (31 iš 278) pacientų. ADA įtakos farmakokinetikai ar saugumui nepastebėta.

### Senyvi pacientai

75 metų ir vyresnių HCC sergančių pacientų duomenų nepakanka.

POSEIDON tyrimo metu pastebėta tam tikrų tremelimumabo derinio su durvalumu ir chemoterapija platinos pagrindu saugumo skirtumų senyviems ( $\geq 65$  metų) pacientams palyginus su jaunesniais. Turimi tik 74 pacientų, kurių amžius 75 metų ir vyresnis, duomenys. 35 šios amžiaus grupės pacientams, vartojusiems tremelimumą, durvalumą ir chemoterapiją platinos pagrindu, sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė ir tekdavo nutraukti bet kurį tiriamąjį gydymą dažniau (atitinkamai 45,7 % ir 28,6 %) negu 39 gavusiems tik chemoterapiją platinos pagrindu (atitinkamai 35,9 % ir 20,5 %).

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#)\*.

## **4.9. Perdozavimas**

Informacijos apie tremelimumabo perdozavimą nėra. Suleidus per didelę dozę, reikia atidžiai stebėti pacientą dėl galimų nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų. Esant reikalui, būtina nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1. Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistinių preparatų junginiai. ATC kodas: L01FX20.

#### Veikimo mechanizmas

Citotoksinių T limfocitų antigenas (CTLA-4) yra labiausiai išreikštas T limfocitų paviršiuje. CTLA-4 sąveika su savo ligandais CD80 ir CD86 riboja efektorinių T ląstelių aktyvinimą keliais galimais mechanizmais, bet labiausiai – dėl ko-stimuliacijos signalų per CD28 apribojimo.

Tremelimumabas yra selektyvus, visiškai humanizuotas IgG2 antikūnas, kuris blokuoja CTLA-4 sąveiką su CD80 ir CD86 ligandais, todėl skatina T ląstelių aktyvinimą ir proliferaciją. Dėl to padidėja T ląstelių įvairovė ir sustiprėja priešvėžinis aktyvumas.

CTLA-4 inhibitoriaus tremelimumabo ir PD-L1 inhibitoriaus durvalumabo derinys pagerina atsaką į priešvėžinį gydymą sergant metastazavusiu nesmulkiąląsteliu plaučių vėžiu ir kepenų ląstelių karcinoma.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### HCC - HIMALAYA tyrimas

IMJUDO 300 mg vienkartinės dozės derinio su durvalumabu veiksmingumas įvertintas HIMALAYA (atsitiktinių imčių, atviro, daugiacentrio) tyrimo metu. Jame dalyvavę patvirtinta uHCC sirgę pacientai, kuriems anksčiau netaikytas sisteminis HCC gydymas. Tai buvo C arba B stadijos (netinkami lokaliai ar regioniniam gydymui) pagal Barselonos klinikos kriterijus (angl. *Barcelona Clinic Liver Cancer*, BCLC) kepenų vėžiu sirgę pacientai (*Child-Pugh* A klasės).

Į šį tyrimą neįtraukta pacientų, turėjusių metastazių smegenyse (tuo metu arba anksčiau), koinfektuotų hepatito B ir C virusu, turėjusių kraujavimą virškinimo trakte (tuo metu arba per paskutinius 12 mėnesių), turėjusių ascitą (jei dėl jo prireikė nefarmakologinės intervencijos per paskutinius 6 mėnesius), turėjusių hepatinę encefalopatiją (per paskutinius 12 mėnesių iki gydymo), taip pat sirgusių dokumentuotomis autoimuninėmis ar uždegiminėmis ligomis (tuo metu arba anksčiau).

Stemplės varikozę turęje pacientai įtraukti į šį tyrimą, jei per paskutinius 12 mėnesių nebuvo kraujavimo virškinimo trakte.

Atsitiktinė atranka stratifikuota pagal makrovaskulinę invaziją (MVI) (taip ar ne), kepenų ligos etiologiją (patvirtintas hepatito B virusas, patvirtintas hepatito C virusas, kita) ir funkcinę būklę pagal ECOG (0 ar 1 balas). Į HIMALAYA tyrimą santykiu 1:1:1 randomizuotas 1171 pacientas vartoti:

- 1500 mg durvalumabo kas 4 savaites;
- Vieną 300 mg IMJUDO dozę ir 1500 mg durvalumabo, o paskui – 1500 mg durvalumabo kas 4 savaites;
- Po 400 mg sorafenibo 2 kartus per parą.

Naviko būklė buvo vertinama kas 8 savaites pirmuosius 12 mėnesių ir kas 12 savaitė – vėliau. Baigus gydymą, išgyvenamumas vertintas kas mėnesį pirmuosius 3 mėnesius ir kas 2 mėnesius vėliau.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *Overall Survival*, OS) lyginant vienos 300 mg IMJUDO dozės derinio su durvalumabu bei sorafenibo poveikį. Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *Progression-Free Survival*, PFS), objektyvaus atsako dažnis tyrėjo vertinimu (angl. *Objective Response Rate*, ORR) ir atsako trukmė (angl. *Duration of Response*, DoR) pagal RECIST v1.1 kriterijus.

Tirtų grupių pacientų demografiniai duomenys ir pradinės ligos savybės buvo gerai subalansuoti. Visos tirtos populiacijos pradiniai demografiniai duomenys buvo tokie: vyrai – 83,7 %, jaunesni kaip 65 metų – 50,4 %, baltaodžiai – 44,6 %, azijiečiai – 50,7 %, juodaodžiai ar afroamerikiečiai – 1,7 %, kitos rasės – 2,3 %, nulinis ECOG funkcinės būklės rodiklis – 62,6 %, *Child-Pugh* A klasės – 99,5 %, turėję makrovaskulinę invaziją – 25,2 %, turėję išplitimą už kepenų – 53,3 %, pradinis AFP < 400 ng/ml – 63,7 %, pradinis AFP ≥ 400 ng/ml – 34,5 %, virusinė etiologija: hepatitas B – 30,6 %, hepatitas C – 27,2 %, neužsikrėtę – 42,2 %; įvertinami PD-L1 duomenys – 86,3 %, PD-L1 teigiama naviko sritis ≥ 1 % – 38,9 %, PD-L1 teigiama naviko sritis < 1 % – 48,3 %) [naudotas Ventana PD-L1 (SP263) testas].

Duomenys pateikiami 4 lentelėje ir 1 paveiksle.

**4 lentelė. HIMALAYA tyrimo veiksmingumo duomenys: IMJUDO 300 mg + durvalumabas plg. su sorafenibu**

|                                               | IMJUDO 300 mg +<br>durvalumabas<br>(n = 393) | Sorafenibas<br>(n = 389) |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|
| Stebėjimo trukmė                              |                                              |                          |
| Stebėjimo trukmės mediana (mėn.) <sup>a</sup> | 33,2                                         | 32,2                     |
| OS                                            |                                              |                          |
| Mirčių skaičius (%)                           | 262 (66,7)                                   | 293 (75,3)               |
| OS mediana (mėn.)<br>(95 % PI)                | 16,4<br>(14,2, 19,6)                         | 13,8<br>(12,3, 16,1)     |
| HR (95 % PI)                                  | 0,78 (0,66, 0,92)                            |                          |
| p reikšmė <sup>b</sup>                        | 0,0035                                       |                          |
| PFS                                           |                                              |                          |
| Atvejų skaičius (%)                           | 335 (85,2)                                   | 327 (84,1)               |
| PFS mediana (mėn.)<br>(95 % PI)               | 3,78<br>(3,68, 5,32)                         | 4,07<br>(3,75, 5,49)     |
| HR (95 % PI)                                  | 0,90 (0,77, 1,05)                            |                          |
| ORR                                           |                                              |                          |
| ORR n (%) <sup>c</sup>                        | 79 (20,1)                                    | 20 (5,1)                 |
| Pilnas atsakas, n (%)                         | 12 (3,1)                                     | 0                        |
| Dalinis atsakas, n ( %)                       | 67 (17,0)                                    | 20 (5,1)                 |
| DoR                                           |                                              |                          |
| DoR mediana (mėn.)                            | 22,3                                         | 18,4                     |

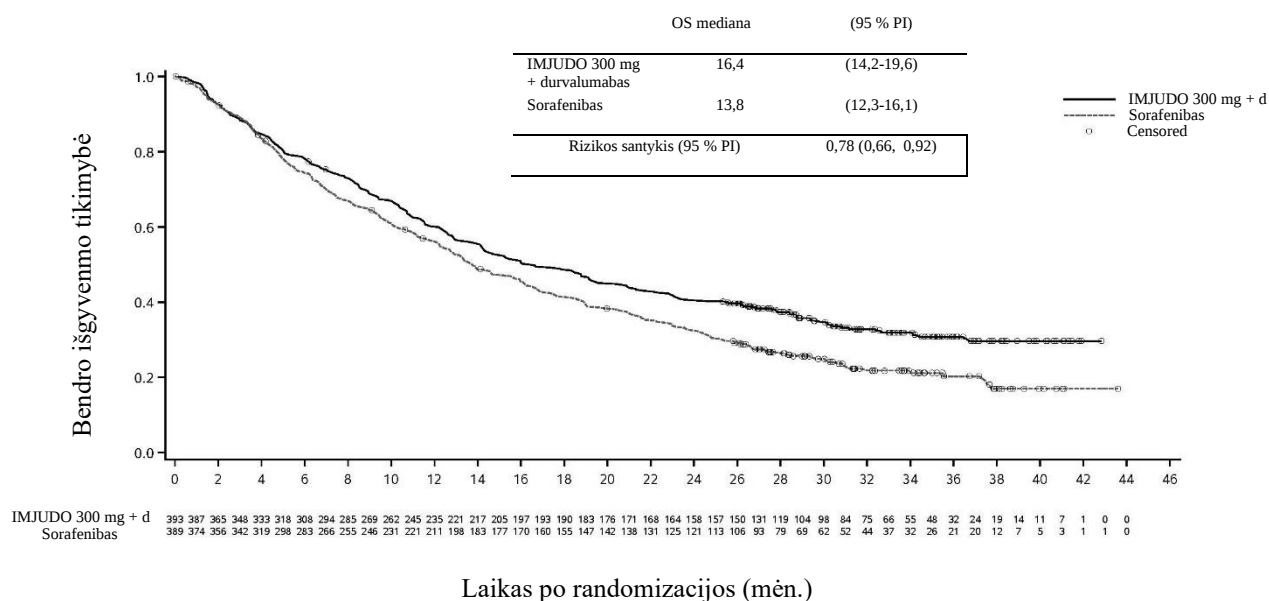
<sup>a</sup> Apskaičiuota atvirkštinio Kaplan-Meier metodu (su atvirkštinio cenzūros rodikliu).

<sup>b</sup> Remiantis *Lan-DeMets* alfa paskirstymo funkcija su *O'Brien Fleming* tipo riba ir faktiniu užfiksuotų įvykių skaičiumi. IMJUDO 300 mg + durvalumabas plg. su sorafenibu statistinio reikšmingumo deklaravimo riba buvo 0,0398 (*Lan-DeMets* 1983).

<sup>c</sup> Patvirtintas pilnas atsakas.

PI – pasikliautinas intervalas.

**1 pav. Kaplan-Meier OS kreivės**



**NSLPV – POSEIDON tyrimas**

POSEIDON tyrimas buvo skirtas įvertinti durvalumabo su IMJUDO ar be jo veiksmingumą derinant su chemoterapija platinos pagrindu. POSEIDON buvo atsitiktinių imčių atviras daugiacentris tyrimas,

kuriame dalyvavo 1013 metastazavusių NSLPV sirgusių pacientų, neturėjusių jautrumą didinančios epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) mutacijos ir anaplatinės limfomos kinazės (ALK) genominių navikinių aberacijų. Tyrime dalyvavo pacientai, kuriems histologiškai arba citologiškai buvo patvirtintas metastazavęs NSLPV, iki tol negavę nei chemoterapijos, nei kitokio sisteminio gydymo dėl metastazavusio NSLPV. Prieš randomizaciją Ventana PD-L1 (SP263) testu buvo ištiriama naviko PD-L1 būklė. Pacientų funkcinė būklė pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) / Rytų bendradarbiavimo onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) kriterijus įtraukimo metu įvertinta 0 arba 1 balu.

Į tyrimą neįtraukta šių pacientų: sirgusių dokumentuotomis autoimuninėmis ar uždegiminėmis ligomis (tuo metu arba anksčiau), turėjusių aktyvių ir (arba) negydytų metastazių smegenyse, anamnezėje turėjusių imunodeficitą, per paskutines 14 dienų iki IMJUDO ar durvalumabo vartojimo gydytų sisteminiais imunosupresantais, išskyrus fiziologines sisteminių kortikosteroidų dozes, sirgusių aktyvia tuberkulioze arba hepatito B ar C arba ŽIV infekcija, taip pat per paskutines 30 dienų iki IMJUDO ir (arba) durvalumabo vartojimo paskiepytų gyvomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.4 skyrių).

Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal naviko ląstelių (NL) PD-L1 raišką ( $NL \geq 50\%$  plg.  $NL < 50\%$ ), ligos stadiją (IVA stadija plg. IVB stadija, pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto 8-ąjį leidimą) ir histologinius duomenis (neplokščialąstelinis plg. plokščialąstelinis).

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 vartoti:

- 1 grupė: 75 mg IMJUDO, 1500 mg durvalumabo ir chemoterapiją platinos pagrindu kas 3 savaites (4 kursus), paskui – 1500 mg durvalumabo kas 4 savaites monoterapijai. Penkta IMJUDO 75 mg dozė ir šešta durvalumabo dozė infuzuota 16-ą savaitę.
- 2 grupė: 1500 mg durvalumabo ir chemoterapiją platinos pagrindu kas 3 savaites (4 kursus), paskui – 1500 mg durvalumabo kas 4 savaites monoterapijai;
- 3 grupė: chemoterapiją platinos pagrindu kas 3 savaites (4 kursus). Tyrėjo nuožiūra esant klinikiniam poreikiui galėjo būti paskirti 2 papildomi gydymo kursai (iš viso po randomizacijos tada galėjo susidaryti 6 kursai).

Taikyta kuri nors iš šių chemoterapijos platinos pagrindu schemų:

- Neplokščialąstelinis NSLPV:
  - 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo ir 5-6 AUC karboplatinos arba 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos kas 3 savaites. Jei tyrėjas nenustatė kontraindikacijų, galėjo būti skiriamas palaikomasis gydymas pemetreksedu;
- Plokščialąstelinis NSLPV:
  - 1000 arba 1250 mg/m<sup>2</sup> gemcitabino pirmą ir aštuntą dienomis kartu ir 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos arba 5-6 AUC karboplatinos pirmą dieną kas 3 savaites;
- Neplokščialąstelinis arba plokščialąstelinis NSLPV:
  - 100 mg/m<sup>2</sup> nab-paklitakselio 1-ą, 8-ą ir 15-ą dienomis ir 5-6 AUC karboplatinos 1-ą dieną kas 3 savaites.

Buvo suleidžiama iki 5 IMJUDO dozių, išskyrus atvejus, kai liga progresavo arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Durvalumabo vartojimas ir histologiniais duomenimis pagrįstas palaikomasis gydymas pemetreksedu (jei taikytas) buvo tęsiamas tol, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

Vėžio būklė vertinta praėjus 6 ir 12 savaitių po randomizacijos bei vėliau kas 8 savaites, kol objektyviais metodais buvo patvirtintas ligos progresavimas. Nutraukus gydymą, išgyvenamumas vertintas kas 2 mėnesius.

Pagrindinė dviguba šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) ir bendras išgyvenamumas (OS) lyginant durvalumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu grupę (Nr. 2) su vien chemoterapijos platinos pagrindu grupe (Nr. 3). Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo PFS ir OS lyginant IMJUDO, durvalumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu grupę (Nr. 1) su

vien chemoterapijos platinos pagrindu grupe (Nr. 3). Kitos antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako dažnis (angl. *Objective Response Rate*, ORR) ir atsako trukmė (angl. *Duration of Response*, DoR). PFS, ORR ir DoR įvertinti atlikus aklą nepriklausomą centrinę apžvalgą (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) pagal RECIST v1.1 kriterijus.

Tirtų grupių demografiniai duomenys ir pradinės ligos savybės buvo gerai subalansuotos. Visos tirtos populiacijos pradiniai demografiniai duomenys buvo tokie: vyrai – 76 %, 65 metų ir vyresni – 47,1 %, 75 metų ir vyresni – 11,3 %, amžiaus mediana – 64 metai (diapazonas – 27-87), baltaodžiai – 55,9 %, azijiečiai – 34,6 %, juodaodžiai ir afroamerikiečiai – 2 %, kiti – 7,6 %, ne ispanakalbiai ir ne lotynų amerikiečiai – 84,2 %, tuo metu arba anksčiau rūkę – 78 %, 0 balų funkcinė būklė pagal PSO/ECOG – 33,4 %, 1 balo fizinė būklė pagal PSO/ECOG – 66,5 %. Ligos savybės buvo tokios: IVA stadija – 50 %, IVB stadija – 49,6 %, histologiniai pogrupiai: plokščialąstelinis – 36,9 %, neplokščialąstelinis – 62,9 %, su metastazėmis smegenyse – 10,5 %, PD-L1 raiška TC  $\geq$  50 % (28,8 %) ir PD-L1 raiška TC  $<$  50 % (71,1 %).

Tyrimas parodė statistiškai reikšmingai ilgesnį IMJUDO, durvalumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu grupės (Nr. 1) OS palyginus su vien chemoterapijos platinos pagrindu grupe (Nr. 3) bei taip pat statistiškai reikšmingai ilgesnį IMJUDO, durvalumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu grupės (Nr. 1) PFS palyginus su vien chemoterapijos platinos pagrindu grupe (Nr. 3). Duomenys apibendrinami žemiau.

**5 lentelė. POSEIDON tyrimo veiksmingumo duomenys**

|                                                | 1 grupė: IMJUDO,<br>durvalumabas ir chemoterapija<br>platinos pagrindu (n = 338) | 3 grupė: chemoterapija<br>platinos pagrindu<br>(n = 337) |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| OS <sup>a</sup>                                |                                                                                  |                                                          |
| Mirčių skaičius (%)                            | 251 (74,3)                                                                       | 285 (84,6)                                               |
| OS mediana (mėn.)<br>(95 % PI)                 | 14,0<br>(11,7, 16,1)                                                             | 11,7<br>(10,5, 13,1)                                     |
| HR (95 % PI) <sup>b</sup>                      | 0,77 (0,650, 0,916)                                                              |                                                          |
| p reikšmė <sup>c</sup>                         | 0,00304                                                                          |                                                          |
| PFS <sup>a</sup>                               |                                                                                  |                                                          |
| Atvejų skaičius (%)                            | 238 (70,4)                                                                       | 258 (76,6)                                               |
| PFS mediana (mėn.)<br>(95 % PI)                | 6,2<br>(5,0, 6,5)                                                                | 4,8<br>(4,6, 5,8)                                        |
| HR (95 % PI) <sup>b</sup>                      | 0,72 (0,600, 0,860)                                                              |                                                          |
| p reikšmė <sup>c</sup>                         | 0,00031                                                                          |                                                          |
| ORR n (%) <sup>d,e</sup>                       | 130 (38,8)                                                                       | 81 (24,4)                                                |
| Pilnas atsakas, n (%)                          | 2 (0,6)                                                                          | 0                                                        |
| Dalinis atsakas, n (%)                         | 128 (38,2)                                                                       | 81 (24,4)                                                |
| DoR mediana (mėn.)<br>(95 % PI) <sup>d,e</sup> | 9,5<br>(7,2, NP)                                                                 | 5,1<br>(4,4, 6,0)                                        |

<sup>a</sup> PFS duomenų iki 2019 m. liepos 24 d. analizė (stebėjimo trukmės mediana – 4,76 mėn.). OS duomenų iki 2021 m. kovo 12 d. analizė (stebėjimo trukmės mediana – 12,29 mėn.). Veiksmingumo deklaravimo ribos (1 grupė plg. su 3 grupe – PFS 0,00735, OS 0,00797; dvipusės) nustatytos naudojant *Lan-DeMets* alfa paskirstymo funkcija *O'Brien Fleming* metodu. PFS įvertintas BICR pagal RECIST v1.1 kriterijus.

<sup>b</sup> HR apskaičiuotas naudojant Cox pH modelį, stratifikavus pagal PD-L1, histologinius duomenis ir ligos stadiją.

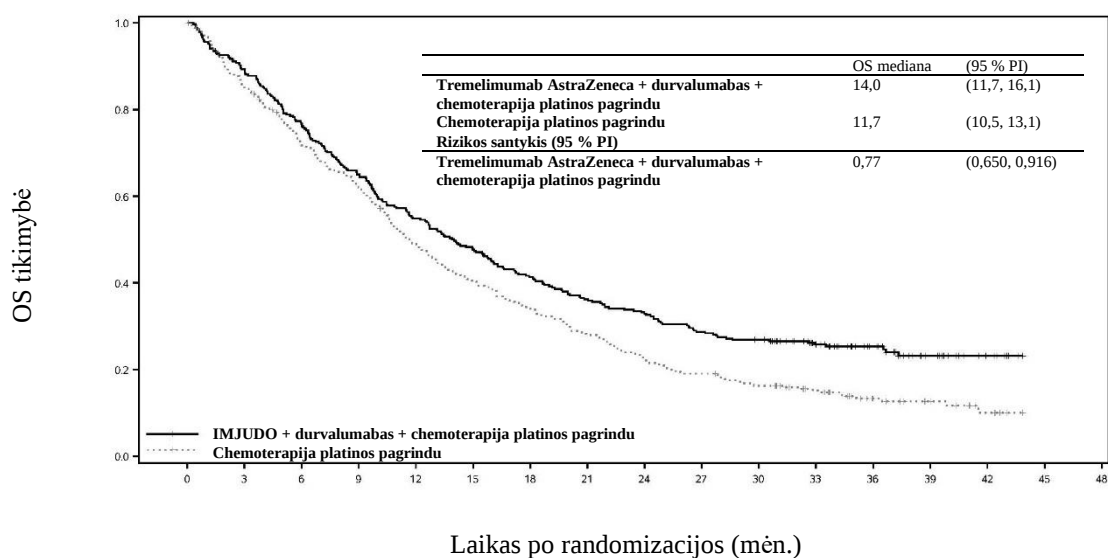
<sup>c</sup> Dvipusė p reikšmė nustatyta naudojant logaritminio rango testą, stratifikavus pagal PD-L1, histologinius duomenis ir ligos stadiją.

<sup>d</sup> Patvirtintas objektyvus atsakas.

<sup>e</sup> *Post-hoc* analizė.

NP – nepasiekta, PI – pasikliautinas intervalas

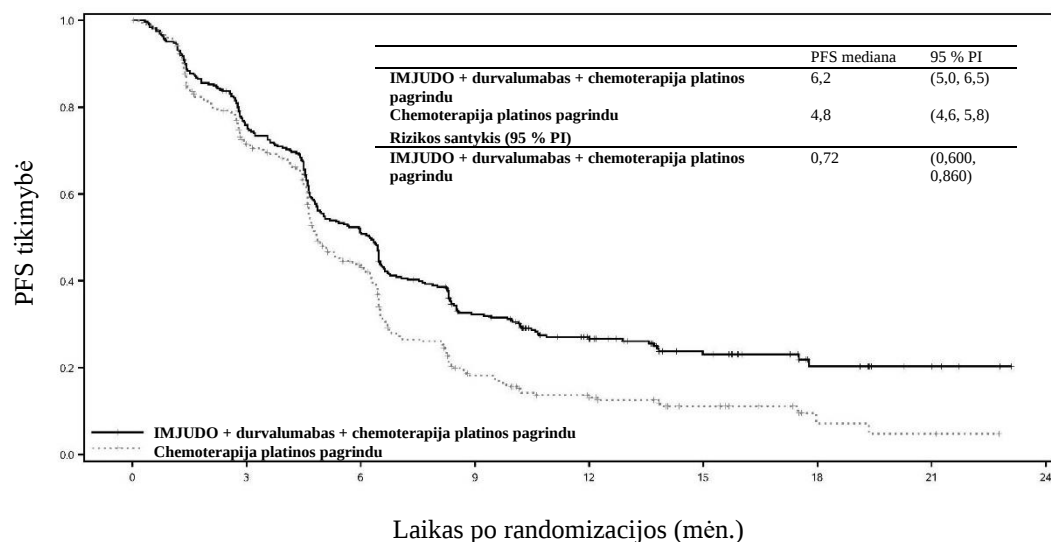
## 2 pav. Kaplan-Meier OS kreivės



### Pacientų su rizika skaičius

| Mėn.                                                    | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24  | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|---------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| IMJUDO + durvalumabas + chemoterapija platinos pagrindu | 338 | 298 | 256 | 217 | 183 | 159 | 137 | 120 | 109 | 95 | 88 | 64 | 41 | 20 | 9  | 0  |
| Chemoterapija platinos pagrindu                         | 337 | 284 | 236 | 204 | 160 | 132 | 111 | 91  | 72  | 62 | 52 | 38 | 21 | 13 | 6  | 0  |

## 3 pav. Kaplan-Meier PFS kreivės

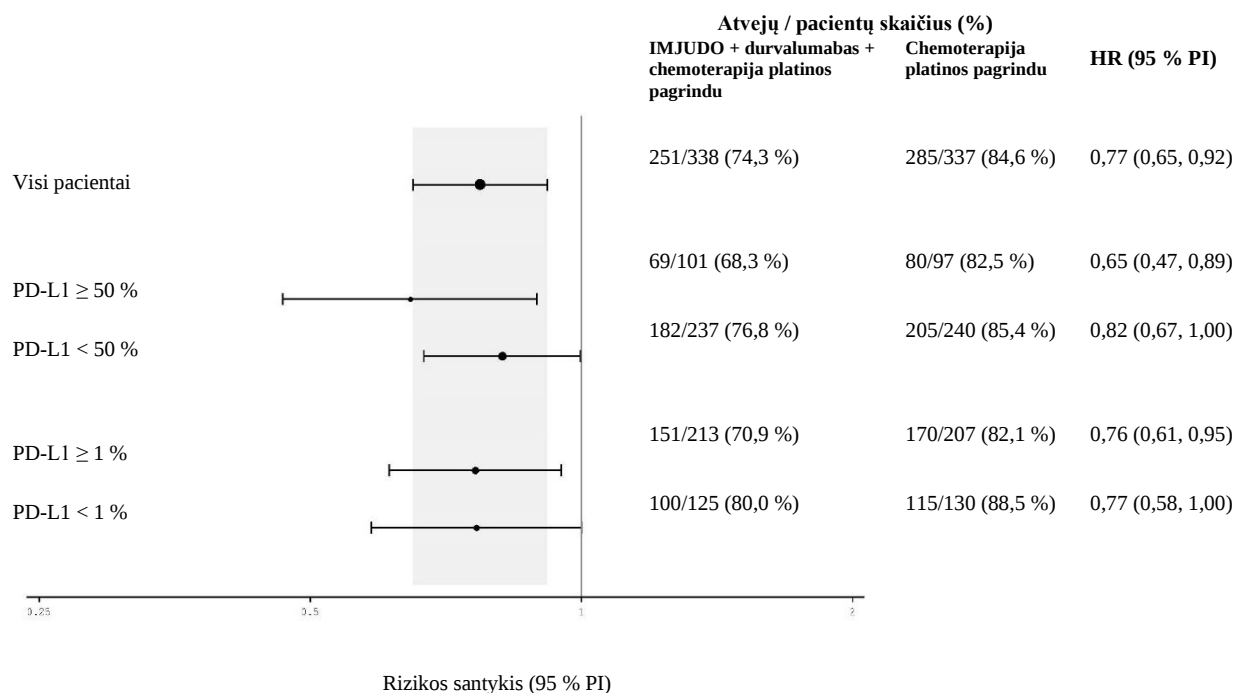


### Pacientų su rizika skaičius

| Mėn.                                                    | 0   | 3   | 6   | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
|---------------------------------------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| IMJUDO + durvalumabas + chemoterapija platinos pagrindu | 338 | 243 | 161 | 94 | 56 | 32 | 13 | 5  | 0  |
| Chemoterapija platinos pagrindu                         | 337 | 219 | 121 | 43 | 23 | 12 | 3  | 2  | 0  |

4 paveiksle apibendrinti veiksmingumo OS požiūriu duomenys pagal naviko PD-L1 raišką išanalizavus iš anksto numatytas grupes.

#### 4 pav. OS Forest intervalai pagal PD-L1 raišką vartojant IMJUDO, durvalumą ir chemoterapiją platinos pagrindu plg. su chemoterapija platinos pagrindu



#### Senyvi pacientai

Į POSEIDON tyrimą iš viso įtraukti 75 pacientai, kurių amžius  $\geq 75$  metai. Iš jų 35 gavo IMJUDO, durvalumą ir chemoterapiją platinos pagrindu, 40 – tik chemoterapiją platinos pagrindu. Šiam tyrimo pogrupiui žvalgomas OS HR palyginus IMJUDO, durvalumo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinio bei vien chemoterapijos platinos pagrindu poveikį buvo 1,05 (95 % PI – 0,64, 1,71). Dėl žvalgomojo šios pogrupio analizės pobūdžio galutinių išvadų daryti negalima, bet galimybę skirti šį derinį senyviems pacientams būtina vertinti atsargiai.

#### Vaikų populiacija

IMJUDO ir durvalumo derinio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Daugiacentris atviras dozės nustatymo ir didinimo tyrimas D419EC00001 buvo skirtas įvertinti IMJUDO ir derinio durvalumo, po kurio taikoma durvalumo monoterapija, saugumą, preliminarinius veiksmingumo duomenis ir farmakokinetiką išplitusiais piktybiniais solidiniais navikais (išskyrus pirminius centrinės nervų sistemos navikus) sergantiems vaikams, kurių liga progresavo, kai nėra standartinio gydymo. Į tyrimą įtraukta 50 vaikų nuo 1 iki 17 metų. Jie sirgo pirmine neuroblastoma, solidiniais navikais ar sarkoma. Taikyti 4 gydymo kursai kas 4 savaites leidžiant į veną 1 mg/kg IMJUDO ir 20 mg/kg arba 30 mg/kg durvalumo; vėliau taikyta monoterapija durvalumu kas 4 savaites. Dozės parinkimo etape prieš leidžiant durvalumą ir IMJUDO, taikytas vienas durvalumo monoterapijos kursas, bet 8 pacientai šio etapo metu nutraukė gydymą dar nesuleidus IMJUDO. Taigi, 42 iš 50 tyrime dalyvavusių pacientų buvo gydyti IMJUDO ir durvalumu, o 8 – tik durvalumu. Dozės išplėtimo fazės metu vertinamojoje atsako analizės grupėje buvo nustatytas 5 % ORR (1 iš 20 pacientų). Naujų saugumo signalų, palyginus su suaugusiesiems turimais durvalumo ir IMJUDO saugumo duomenimis, nenustatyta. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

#### 5.2. Farmakokinetinės savybės

Tremelimumo farmakokinetika ištirta jį vartojant atskirai, kartu su durvalumu ir kartu su chemoterapija platinos pagrindu.

Tremelimumabo farmakokinetika ištirta pacientams į veną leidžiant nuo 75 mg iki 750 mg ar 10 mg/kg kas 4 arba 12 savaitių monoterapijai ir suleidus vieną 300 mg dozę. Kai dozė buvo  $\geq 75$  mg, farmakokinetinė ekspozicija didėjo proporcingai (tiesinė farmakokinetika). Pusiausvyros koncentracija susidarė maždaug po 12 savaitių. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis ( $n = 1605$ ), leidžiant  $\geq 75$  mg (1 mg/kg) tremelimumabo kas 3 ar 4 savaites monoterapijai arba kartu su kitais vaistais, apskaičiuotas tremelimumabo klirensas buvo 0,309 l per parą, o pasiskirstymo tūris – 6,33 l. Terminalinis pusinis periodas buvo maždaug 14,2 dienos. Daugiausia tremelimumabo eliminuojama vykstant baltymų katabolizmui retikuloendotelinėje sistemoje ir dispozicijai veikiamose vietose.

#### Ypatingos populiacijos

Amžius (18-87 metai), kūno svoris (34-149 kg), lytis, antikūnų prieš vaistą (ADA) buvimas, albumino koncentracija, LDH aktyvumas, kreatinino koncentracija, naviko tipas, rasė ir būklė pagal ECOG/PSO neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos tremelimumabo farmakokinetikai.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Lengvai (kreatinino klirensas (KK – 60-89 ml/min.) ar vidutiniškai sutrikusi inkstų funkcija (KK – 30-59 ml/min.) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos tremelimumabo farmakokinetikai. Sunkiai sutrikusios inkstų funkcijos (KK 15-29 ml/min.) įtaka tremelimumabo farmakokinetikai nežinoma, todėl nėra aišku, ar reikia koreguoti dozę. Vis dėlto daugiausia IgG monokloninių antikūnų eliminuojama ne per inkstus, todėl pakitusi inkstų funkcija neturėtų keisti tremelimumabo ekspozicijos.

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvai (bilirubino  $\leq$  VNR ir AST  $>$  VNR arba bilirubino  $> 1,0$ - $1,5 \times$  VNR ir bet koks AST) ar vidutiniškai sutrikusi inkstų funkcija (bilirubino  $> 1,5$ - $3 \times$  VNR ir bet kokia AST) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos tremelimumabo farmakokinetikai. Sunkiai sutrikusios kepenų funkcijos (bilirubino  $> 3 \times$  VNR ir bet kokia AST) įtaka tremelimumabo farmakokinetikai nežinoma, todėl nėra aišku, ar reikia koreguoti dozę. Vis dėlto daugiausia IgG monokloninių antikūnų eliminuojama ne per kepenis, todėl pakitusi kepenų funkcija neturėtų keisti tremelimumabo ekspozicijos.

#### Vaikų populiacija

Tremelimumabo derinio su durvalumabu farmakokinetika įvertinta atliekant tyrimą D419EC00001, kuriame dalyvavo 50 vaikų nuo 1 iki 17 metų. Jiems taikyti 4 gydymo kursai kas 4 savaites leidžiant į veną 1 mg/kg tremelimumabo ir 20 mg/kg arba 30 mg/kg durvalumabo; vėliau taikyta durvalumabo monoterapija kas 4 savaites. Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad sisteminė ekspozicija  $\geq 35$  kg svorio vaikams leidžiant 1 mg/kg tremelimumabo kas 4 savaites buvo panaši kaip suaugusiesiems leidžiant 1 mg/kg tremelimumabo kas 4 savaites; mažesnio kaip 35 kg svorio vaikams sisteminė ekspozicija buvo mažesnė negu suaugusiesiems.

### **5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Gyvūnų toksikologija

Ilgalaikio 6 mėn. trukmės tremelimumabo poveikio *cynomolgus* beždžionėms tyrimo metu pastebėtas nuo dozės priklausomas nuolatinis viduriavimas, odos išbėrimas, šašai ir atviros žaizdos (visa tai ribojo dozės didinimą). Šie klinikiniai požymiai taip pat buvo susiję su sumažėjusiu apetitu ir kūno svoriu bei padidėjusiais periferiniais limfmazgiais. Patologinės histologijos duomenys, koreliavę su nustatytais klinikiniais požymiais, buvo laikinas lėtinis aklosios ir storosios žarnos uždegimas, odos infiltracija vieno branduolio ląstelėmis ir limfoidinių audinių hiperplazija.

Seilių liaukose, kasoje (acinuose), skydliaukėje, prieskydinėse liaukose, antinksčiuose, širdyje, stemplėje, liežuvyje, periportalinėje kepenų srityje, skeleto raumenyse, prostatoje, gimdoje, hipofizėje, akyse (junginėje ir išoriniuose raumenyse) ir smegenų choroidiniame rezginyje priklausomai nuo dozės dažnėjo ir sunkėjo vieno branduolio ląstelių infiltracija su jų uždegimu arba be jo. Šio tyrimo

metu gyvūnams, gavusiems mažiausią 5 mg/kg savaitės dozę, kenksmingo poveikio nesukeliančios koncentracijos (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) nenustatyta, bet tarpinė 15 mg/kg savaitės dozė laikyta didžiausia, kuri nesukelia stipriai išreikšto toksinio poveikio (angl. *highest non-severely toxic dose*, HNSTD). Vartojant šią dozę nustatyta ekspozicija pagrįsta saugumo riba – 1,77-5,33 karto didesnė už kliniškai reikšmingą ekspoziciją (dozuojant klinikoje taikoma tvarka, t.y. vartojant vieną 300 mg dozę arba 75 mg kas 3 savaites).

#### Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Potencialus kancerogeninis ir genotoksinis tremelimumabo poveikis netirti.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Kartojamų dozių toksinio poveikio tyrimai parodė vieno branduolio ląstelių infiltraciją prostatoje ir gimdoje. Tremelimumabo poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta, todėl šių duomenų reikšmė vaisingumui nežinoma. Poveikio reprodukcijai tyrimų metu leidžiant tremelimumabo vaikingoms *cynomolgus* beždžionėms organogenezės laikotarpiu, toksinio poveikio patelei, vaikingumo nutrūkimo, poveikio vaisiaus svoriui, išorinių, vidaus organų ar skeleto apsigimimų arba pasirinktų vaisiaus organų svorio pokyčių nenustatyta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Histidinas  
Histidino hidrochloridas monohidratas  
Trehalozė dihidratas  
Dinatrio edetatas dihidratas  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo

### **6.2. Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3. Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

4 metai (2 °C – 8 °C temperatūroje)

#### Praskiestas tirpalas

Nustatyta, kad paruošto tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios iki 28 dienų 2 °C – 8 °C temperatūroje ir iki 48 val. – kambario temperatūroje (iki 25 °C).

Mikrobiologijos požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. To nepadarius, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo trukmė neturėtų viršyti 24 val. 2 °C – 8 °C temperatūroje arba 12 val. kambario temperatūroje (iki 25 °C), išskyrus atvejį, kai jis buvo praskiestas kontroliuojamomis ir validuotomis aseptikos sąlygomis.

Nustatyta, kad paruoštame infuziniame tirpale mikroorganizmai neauga iki 28 dienų 2 °C – 8 °C temperatūroje arba iki 48 val. kambario temperatūroje (iki 25 °C).

#### **6.4. Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

#### **6.5. Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Gaminamos 2 dydžių IMJUDO pakuotės:

- 1,25 ml (iš viso 25 mg tremelimumabo) koncentrato I tipo stiklo flakone su elastomeriniu kamščiu ir violetine nuplėšiama aliuminine plomba. Pakuotėje yra 1 vienkartinis flakonas.
- 15 ml (iš viso 300 mg tremelimumabo) koncentrato I tipo stiklo flakone su elastomeriniu kamščiu ir tamsiai mėlyna nuplėšiama aliuminine plomba. Pakuotėje yra 1 vienkartinis flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6. Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

##### Tirpalo ruošimas

IMJUDO tiekiamas vienos dozės flakonuose be konservantų, todėl būtina laikytis aseptikos reikalavimų.

- Apžiūrėkite, ar vaistiniame preparate nėra kietųjų dalelių ir nepakitusi spalva. IMJUDO yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Jei tirpalas drumstas, pakitusi spalva arba jame matosi dalelių, flakoną reikia išmesti. Flakono negalima kratyti.
- Ištraukite reikiamą tūrį iš IMJUDO flakono ar flakonų ir suleiskite jį intraveninę maišelį su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu. Praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai vartydami. Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,1 mg/ml iki 10 mg/ml. Tirpalo negalima užšaldyti ar kratyti.
- Būtina užtikrinti paruošto tirpalo sterilumą.
- Ištraukus vaistinį preparatą, atgal į flakoną jo leisti negalima.
- Jei flakone liktų vaistinio preparato, jį būtina išmesti.

##### Vartojimas

- Infuzinį tirpalą suleiskite į veną per 60 minučių, naudodami intraveninę sistemą su steriliu, mažai baltymų prijungiančiu 0,2 arba 0,22 mikrono intraliniu filtru.
- Negalima leisti ta pačia infuzine sistema kartu su kitais vaistiniais preparatais.

##### Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/22/1713/001 – 25 mg flakonas  
EU/1/22/1713/002 – 300 mg flakonas

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Pirmojo registravimo data – 2023 m. vasario 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švedija

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas IMJUDO į kiekvienos valstybės narės rinką, registruotojas privalo suderinti su nacionaline įgaliojama institucija mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikavimo priemones, platinimą ir visus kitus programos aspektus. Papildomų rizikos mažinimo priemonių tikslas – padidinti budrumą ir pateikti informaciją apie su imunitetų susijusių nepageidaujamų reakcijų simptomus.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad visose valstybėse narėse, į kurių rinką bus tiekiamas IMJUDO, visi gydytojai, kurie tikėtinais skirs šio vaistinio preparato, turėtų paciento kortelę ir galėtų ją pateikti pacientams.

#### Paciento kortelė

Svarbiausi paciento kortelės elementai:

- Įspėjimas, kad gali pasireikšti su imunitetą susijusių nepageidaujamų reakcijų (kruopščiai parinktais žodžiais), kurios gali būti sunkios.
- Su imunitetą susijusių nepageidaujamų reakcijų simptomų aprašymas.
- Priminimas apie būtinybę nedelsiant kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą požymiams ir simptomams aptarti.
- Laukelis vaistą išrašiusio gydytojo kontaktiniams duomenims.
- Priminimas, kad šią kortelę būtina visada turėti su savimi.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMJUDO 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
tremelimumabum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml koncentrato yra 20 mg tremelimumabo.  
Viename 1,25 ml koncentrato flakone yra 25 mg tremelimumabo.  
Viename 15 ml koncentrato flakone yra 300 mg tremelimumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, trehalozė dihidratas, dinatrio edetatas dihidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

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

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/22/1713/001 – 25 mg flakonas

EU/1/22/1713/002 – 300 mg flakonas

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

IMJUDO 20 mg/ml sterilus koncentratas  
tremelimumabum  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

25 mg/1.25 ml  
300 mg/15 ml

**6. KITA**

AstraZeneca

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui vartotojui**

### **IMJUDO 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui** tremelimumabas (*tremelimumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra IMJUDO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IMJUDO
3. Kaip vartoti IMJUDO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IMJUDO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra IMJUDO ir kam jis vartojamas**

IMJUDO yra vaistas nuo vėžio. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos – tremelimumabo, kuris vadinamas *monokloniniu antikūnu*. Šis vaistas sukurtas taip, kad atpažintų tam tikrą taikinį organizme. IMJUDO padeda Jūsų imuninei sistemai kovoti su vėžiu.

Tremelimumabą kartu su durvalumabu vartojamas gydyti tam tikram kepenų vėžiui, vadinamam išplitusia arba neoperuotina kepenų ląstelių karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC). Jis vartojamas, kai HCC:

- negali būti pašalintas chirurginiu būdu (neoperuotinas), ir
- gali būti išplitęs kepenyse ir kitose kūno dalyse.

IMJUDO vartojamas suaugusiųjų išplitusiam nesmulkiąsteliniam plaučių vėžiui gydyti (kartu su kitais vaistais nuo vėžio – durvalumabu ir chemoterapija).

IMJUDO vartojamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio, todėl svarbu taip pat perskaityti jų pakuotės lapelius. Jeigu kiltų klausimų apie tuos vaistus, klauskite gydytojo.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant IMJUDO**

##### **IMJUDO vartoti draudžiama**

jeigu yra alergija tremelimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju.

##### **Išpėjimai ir atsargumo priemonės**

**Pasitarkite su gydytoju prieš Jums leidžiant IMJUDO, jeigu:**

- sergate autoimunine liga (tuomet organizmo imuninė sistema puola savo ląsteles);
- Jums persodintas organas;
- turite plaučių arba kvėpavimo sutrikimų;

- turite kepenų sutrikimų.

**Pasitarkite su gydytoju** prieš Jums leidžiant IMJUDO, jeigu galite turėti kurią nors iš šių problemų.

Vartojant IMJUDO, gali pasireikšti **sunkus šalutinis poveikis**.

Gydytojas gali Jums paskirti kitų vaistų, kurie padeda išvengti sunkesnių komplikacijų ir palengvinti simptomus. Be to, jis gali atidėti kitą IMJUDO dozę arba baigti Jūsų gydymą IMJUDO. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, jeigu pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių:

- naujas arba sustiprėjęs kosulys, dusulys, krūtinės skausmas (gali rodyti **plaučių uždegimą**);
- pykinimas ar vėmimas, susilpnėjęs alkio pojūtis, skausmas pilvo dešinėje, pageltusi oda ar akių baltymai, mieguistumas, tamsus šlapimas, kraujavimas ar kraujosruvos be aiškos priežasties (gali rodyti **kepenų uždegimą**);
- viduriavimas arba padažnėjęs tuštinimasis, juodos kaip degutas ar lipnios išmatos su krauju ar gleivėmis, stiprus pilvo skausmas ar skausmingumas (gali rodyti **žarnų uždegimą** ar prakiurimą);
- padažnėjusi širdies veikla, labai didelis nuovargis, svorio priaugis ar kritimas, svaigulys ar alpimas, plaukų slinkimas, šalčio pojūtis, vidurių užkietėjimas, nepraeinantis ar neįprastas galvos skausmas (gali rodyti **liaukų**, ypač skydliaukės, antinksčių, hipofizės ar kasos uždegimą);
- neįprastai didelis alkis ar troškulys, padažnėjęs šlapinimasis, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, dažnas ir gilus kvėpavimas, sutrikusi orientacija, saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas (gali rodyti **diabetą**);
- sumažėjęs šlapimo kiekis (gali būti rodyti **inkstų uždegimą**);
- išbėrimas, niežėjimas, odos pūslės arba opelės burnos ertmėje ar kitoje gleivinės vietose (gali rodyti **odos uždegimą**);
- krūtinės skausmas, dusulys, nereguliarus širdies ritmas (gali rodyti **širdies raumens uždegimą**);
- raumenų skausmas, sąstingis, silpnumas ar greitas nuovargis (gali rodyti **raumenų uždegimą** ar kitą jų problemą);
- šaltkrėtis ar drebulys, niežėjimas ar išbėrimas, karščio pylimas, dusulys ar švokštimas, svaigulys ar karščiavimas (gali rodyti **su infuzija susijusias reakcijas**);
- traukuliai, sustingęs kaklas, galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, vėmimas, padidėjęs akių jautrumas šviesai, sutrikusi orientacija ir mieguistumas (gali rodyti **galvos arba stuburo smegenų uždegimą**);
- **nugaros smegenų uždegimas** (skersinis mielitas): simptomai gali būti rankų ar kojų skausmas, nutirpimas, dilgčiojimas ar silpnumas; šlapimo pūslės ar žarnyno sutrikimai, įskaitant dažnesnį šlapinimąsi, šlapimo nelaikymą, šlapinimosi pasunkėjimą ir vidurių užkietėjimą;
- skausmas; plaštakų, pėdų ar rankų silpnumas ar paralyžius (gali rodyti nervų uždegimą – *Guillain-Barré* sindromą);
- sąnarių skausmai, patinimas ir (arba) stingulys (tai gali būti **sąnarių uždegimo** – imuninės kilmės artrito – požymiai);
- akių paraudimas, skausmas, šviesos baimė ir (arba) pakitęs regėjimas (tai gali būti **akių uždegimo** – uveito – požymiai);
- kraujavimas iš nosies ar dantenų ir (arba) kraujosruvos (gali rodyti **sumažėjusį trombocitų kiekį** kraujyje).

Jeigu Jums pasireiškė kuris nors iš čia išvardintų sutrikimų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**.

### **Vaikams ir paaugliams**

IMJUDO negalima skirti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes šio vaisto poveikis jiems netirtas.

### **Kiti vaistai ir IMJUDO**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant augalinius ir įsigytus be recepto) arba jei dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas ir vaisingumas**

Šio vaisto **nerekomenduojama vartoti nėštumo metu**. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui. Jeigu esate moteris ir galite pastoti, tai turite taikyti veiksmingą kontracepciją, kol vartojate IMJUDO ir bent 3 mėnesius po paskutinės šio vaisto dozės.

### **Žindymo laikotarpis**

Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. Ar IMJUDO patenka į moters pieną, nėra žinoma. Gydytojas gali patarti Jums nežindyti, kol vartojate šį vaistą ir bent 3 mėnesius po paskutinės jo dozės.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

IMJUDO neturėtų daryti įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Vis dėlto jeigu pasireikštų šalutinis poveikis, dėl kurio pablogėtų gebėjimas susikaupti ir reaguoti, tai vairuodami ar valdydami mechanizmus būkite atsargūs.

### **IMJUDO sudėtyje yra natrio**

Kiekvienoje IMJUDO dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **IMJUDO sudėtyje yra polisorbato**

Kiekviename šio vaisto 1,25 ml flakone yra 0,3 mg polisorbato 80, o 15 ml flakone yra 3 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

## **3. Kaip vartoti IMJUDO**

IMJUDO leidžiamas ligoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui. Šis vaistas vartojamas kartu su durvalumabu. Gydytojas Jums sulašins (infuzuos) IMJUDO į veną maždaug per valandą.

Šis vaistas vartojamas kartu su durvalumabu kepenų vėžiui gydyti.

### **Rekomenduojama dozė**

- Jeigu kūno svoris 40 kg arba didesnis, skiriama 300 mg vienkartinė dozė.
- Jeigu kūno svoris mažesnis kaip 40 kg, skiriama 4 mg vienam kūno svorio kilogramui dozė.

IMJUDO vartojant kartu su durvalumabu nuo kepenų vėžiui gydyti, iš pradžių suleidžiamas IMJUDO, o po jo – durvalumabas.

Be to, šis vaistas vartojamas kartu su durvalumabu ir chemoterapija plaučių vėžiui gydyti.

### **Rekomenduojama dozė:**

- Jeigu kūno svoris 34 kg arba didesnis, skiriama 75 mg kas 3 savaites.
- Jeigu kūno svoris mažesnis kaip 34 kg, skiriama 1 mg vienam kūno svorio kilogramui kas 3 savaites.

Dažniausiai iš viso suleidžiamos 5 IMJUDO dozės. Pirmosios 4 dozės skiriamos 1, 4, 7 ir 10 savaitėmis. Penktoji dozė paprastai skiriama po 6 savaičių (16-ą savaitę). Kiek tiksliai dozių Jums reikia, nuspręs gydytojas.

IMJUDO vartojant kartu su durvalumabu ir chemoterapija, iš pradžių suleidžiamas IMJUDO, po jo – durvalumabas ir pabaigoje – chemoterapija.

### **Jei praleidote paskyrimą**

Labai svarbu nepraleisti šio vaisto dozės. Jeigu nustatytu laiku neatvykote vaisto suleidimui, **nedelsdami skambinkite gydytojui**, kad jis paskirtų kitą laiką.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Suleidus IMJUDO gali pasireikšti sunkus šalutinis poveikis. Išsamus šalutinio poveikio sąrašas pateikiamas **2 skyriuje**.

**Nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, jei pasireiškė kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis, užfiksuotas IMJUDO derinio su durvalumabu klinikinio tyrimo metu.

Toliau išvardytas šalutinis poveikis užfiksuotas pacientams, klinikinių tyrimų metu vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu:

##### **Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas, dėl kurio gali jaustis nuovargis arba didėti svoris;
- kosulys;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- pakitę kepenų tyrimų rodikliai (padidėjęs aspartato aminotransferazės ar alanino aminotransferazės aktyvumas);
- odos išbėrimas;
- niežėjimas;
- karščiavimas;
- kojų patinimas (periferinė edema).

##### **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos;
- plaučių infekcija (pneumonija);
- į gripą panaši liga;
- dantų ir burnos ertmės minkštųjų audinių infekcijos;
- padidėjęs skydliaukės aktyvumas, dėl kurio gali padažnėti širdies ritmas arba mažėti svoris;
- skydliaukės uždegimas (tiroiditas);
- sumažėjusi antinksčių hormonų sekrecija, dėl kurios gali jaustis nuovargis;
- plaučių uždegimas (pneumonitas);
- pakitę kasos funkcijos tyrimų rodikliai;
- žarnų uždegimas (kolitas);
- kasos uždegimas (pankreatitas);
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- odos uždegimas;
- naktinis prakaitavimas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- pakitę inkstų funkcijos tyrimų rodikliai (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje);
- skausmingas šlapinimasis (dizurija);
- reakcija į vaisto infuziją, dėl kurios gali pasireikšti karščiavimas ar karščio pylimas.

##### **Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):**

- burnos ertmės grybelinė infekcija;
- sumažėjęs trombocitų skaičius, pasireiškiantis gausiu kraujavimu ir kraujosruvomis (imuninė trombocitopenija);
- sumažėjęs hipofizės aktyvumas, hipofizės uždegimas;
- 1 tipo cukrinis diabetas;
- būklė, kuriai būdingas raumenų silpnumas ir greitas nuovargis;

- stuburo ir galvos smegenų dangalų uždegimas (meningitas);
- širdies uždegimas (miokarditas);
- užkimęs balsas (disfonija);
- plaučių audinio randėjimas;
- odos pūslių susidarymas;
- raumenų uždegimas (miozitas);
- raumenų ir kraujagyslių uždegimas;
- inkstų uždegimas (nefritas), dėl kurio gali sumažėti šlapimo;
- sąnarių uždegimas (imuninės kilmės artritas);
- raumenų uždegimas, dėl kurio pasireiškia skausmas ar sąstingis (reumatinė polimialgija).

#### **Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)**

- necukrinis diabetas;
- akių uždegimas (uveitas);
- smegenų uždegimas (encefalitas);
- nervų uždegimas (*Guillain-Barré* sindromas);
- žarnos prakiurimas (perforacija);
- celiakija (pasireiškianti tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, viduriavimas ir pilvo pūtimas pavartojus maisto produktų, kurių sudėtyje yra glitimo);
- šlapimo pūslės uždegimas (cistitas). Jo požymiai ir simptomai gali būti dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, priverstinis šlapinimasis, kraujas šlapime, skausmas ar spaudimas pilvo apačioje.

#### **Kitas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- nugaros smegenų uždegimas (skersinis mielitas);
- kasos gaminamų virškinimo fermentų aktyvumo trūkumas arba sumažėjimas (egzokrininis kasos nepakankamumas).

Toliau išvardytas šalutinis poveikis užfiksuotas IMJUDO derinio su durvalumabu ir chemoterapija klinikinių tyrimų metu.

#### **Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos;
- plaučių infekcija (pneumonija);
- sumažėjęs eritrocitų (raudonųjų kraujo kūnelių) skaičius;
- sumažėjęs leukocitų (baltųjų kraujo kūnelių) skaičius;
- sumažėjęs trombocitų skaičius;
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas, dėl kurio gali jaustis nuovargis arba didėti svoris;
- sumažėjęs apetitas;
- kosulys;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- pakitę kepenų tyrimų rodikliai (padidėjęs aspartato aminotransferazės ar alanino aminotransferazės aktyvumas);
- plaukų slinkimas;
- odos išbėrimas;
- niežėjimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- nuovargis ar silpnumas;
- karščiavimas.

**Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- į gripą panaši liga;
- burnos ertmės grybelinė infekcija;
- sumažėjęs leukocitų (baltųjų kraujo kūnelių) skaičius su karščiavimo požymiais;
- sumažėjęs eritrocitų, leukocitų ir trombocitų skaičius (pancitopenija);
- padidėjęs skydliaukės aktyvumas, dėl kurio gali padažnėti širdies ritmas arba mažėti svoris;
- sumažėjęs antinksčių hormonų kiekis, dėl kurios gali jaustis nuovargis;
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas, hipofizės uždegimas;
- skydliaukės uždegimas (tiroiditas);
- nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia rankų ir kojų nejautra, silpnumas, dilgčiojimas ar deginantis skausmas (periferinė neuropatija);
- plaučių uždegimas (pneumonitas);
- užkimęs balsas (disfonija);
- burnos ertmės ar lūpų uždegimas;
- pakitę kasos funkcijos tyrimų rodikliai;
- pilvo skausmas;
- žarnų uždegimas (kolitas);
- kasos uždegimas (pankreatitas);
- kepenų uždegimas, dėl kurio gali pasireikšti pykinimas arba sumažėti alkio pojūtis (hepatitas);
- raumenų skausmas (mialgija);
- pakitę inkstų funkcijos tyrimų rodikliai (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje);
- skausmingas šlapinimasis (dizurija);
- kojų patinimas (periferinė edema);
- reakcija į vaisto infuziją, dėl kurios gali pasireikšti karščiavimas ar karščio pylimas.

**Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):**

- dantų ir burnos ertmės minkštųjų audinių infekcijos;
- sumažėjęs trombocitų skaičius, pasireiškiantis gausiu kraujavimu ir kraujosruvomis (imunitinė trombocitopenija);
- necukrinis diabetas;
- 1 tipo cukrinis diabetas;
- smegenų uždegimas (encefalitas);
- širdies uždegimas (miokarditas);
- plaučių audinio randėjimas;
- odos pūslių susidarymas;
- naktinis prakaitavimas;
- odos uždegimas;
- raumenų uždegimas (miozitas);
- raumenų ir kraujagyslių uždegimas;
- inkstų uždegimas (nefritas), dėl kurio gali sumažėti šlapimo;
- šlapimo pūslės uždegimas (cistitas). Jo požymiai ir simptomai gali būti dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, priverstinis šlapinimasis, kraujas šlapime, skausmas ar spaudimas pilvo apačioje;
- akių uždegimas (uveitas);
- sąnarių uždegimas (imunitinės kilmės artritas).

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)**

- būklė, kuriai būdingas raumenų silpnumas ir greitas nuovargis (sunkioji miastenija);
- nervų uždegimas (Gijeno-Bare [*Guillain-Barré*] sindromas);
- stuburo ir galvos smegenų dangalų uždegimas (meningitas);
- žarnos prakiurimas (perforacija);
- celiakija (pasireiškiantis tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, viduriavimas ir pilvo pūtimas pavartojus maisto produktų, kurių sudėtyje yra glitimo).

**Kitas užfiksuotas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- nugaros smegenų uždegimas (skersinis mielitas);
- kasos gaminamų virškinimo fermentų aktyvumo trūkumas arba sumažėjimas (egzokrininis kasos nepakankamumas);
- raumenų uždegimas, dėl kurio pasireiškia skausmas ar sąstingis (reumatinė polimialgija).

Jei pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui.** Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti IMJUDO**

IMJUDO bus suleistas ligoninėje arba klinikoje. Už šio vaisto laikymą atsakingi sveikatos priežiūros specialistai.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketėje po EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Jei vaistas drumstas, pakitusi spalva arba matosi dalelių, jo vartoti negalima.

Nesuvartotos infuzinio tirpalo dalies negalima palikti pakartotiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **IMJUDO sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra tremelimumabas.

Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg tremelimumabo.

Viename flakone yra 300 mg tremelimumabo (15 ml koncentrato) arba 25 mg tremelimumabo (1,25 ml koncentrato).

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, trehalozė dihidratas, dinatrio edetatas dihidratas (žr. skyrių „IMJUDO sudėtyje yra natrio“), polisorbato 80 ir injekcinis vanduo.

#### **IMJUDO išvaizda ir kiekis pakuotėje**

**IMJUDO** koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) neturi konservantų. Jis yra skaidrus arba truputį opalinis, bespalvis arba gelsvas, be matomų dalelių.

Pakuotėje yra 1 stiklinis flakonas, kuriame yra 1,25 ml arba 15 ml koncentrato.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**Gamintojas**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švedija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas****Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

**Infuzinio tirpalo ruošimas ir vartojimas**

- Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus reikia apžiūrėti ir įsitikinti, ar nesimato dalelių ir nepakitusi spalva. Šis koncentratas yra skaidrus arba opalinis, bespalvis arba gelsvas, be matomų dalelių. Jei tirpalas drumstas, pakitusi spalva arba jame matosi dalelių, flakoną reikia išmesti.
- Flakono negalima kratyti.
- Ištraukite reikiamą koncentrato tūrį iš flakono ar flakonų ir suleiskite jį intraveninį maišelį su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu, kad praskiesto tirpalo galutinė koncentracija būtų nuo 0,1 iki 10 mg/ml. Praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai vartydami.
- Vaistinį preparatą suleiskite iš karto praskiedę. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Nesuvartojus iš karto, bendra laikymo trukmė nuo flakono pradūrimo iki infuzijos pradžios neturėtų viršyti 24 val. 2 °C – 8 °C temperatūroje arba 12 val. kambario temperatūroje (iki 25 °C). Jeigu intraveninis maišelis buvo šaldytuve, tai prieš vartojant reikia palaukti, kol jis sušils iki kambario temperatūros. Infuzinį tirpalą reikia sulašinti į veną per 1 val. naudojant sterilų, mažai baltymų prijungiantį 0,2 arba 0,22 mikrono intraliniinį filtrą.
- Negalima lašinti kitų vaistinių preparatų ta pačia infuzine sistema.
- IMJUDO flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Jei flakone liktų vaistinio preparato, jį būtina išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**IV PRIEDAS**  
**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO**  
**PAGRINDAS**

## **Mokslinės išvados**

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC), atsižvelgdamas į PRAC parengtą tremelimumabo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie reumatinę polimialgiją, *PRAC* nusprendė, kad yra bent jau pagrįstas priežastinis ryšys tarp tremelimumabo vartojimo kartu su durvalumabu ir reumatinės polimialgijos. *PRAC* padarė išvadą, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tremelimumabo, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl tremelimumabo, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra tremelimumabo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.