

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMJUDO 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg tremelimumaba (*tremelimumabum*).
Viens flakons ar 1,25 ml koncentrāta satur 25 mg tremelimumaba.
Viens flakons ar 15 ml koncentrāta satur 300 mg tremelimumaba.

Tremelimumabs ir cilvēka anticitotoksiskā T limfocītu antigēna 4 (anti-CTLA-4) imūnglobulīns G2 IgG2a monoklonāla antivielas, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģiju tiek sintezēta peļu mielomas šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums bez vai praktiski bez redzamām daļiņām. Šķīduma pH ir aptuveni 5,5, un tā osmolalitāte ir aptuveni 285 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu ir paredzēts progresējošas vai nerezecējamas hepatocelulāras karcinomas (HCK) pirmās izvēles terapijai pieaugušajiem.

IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju ir paredzēts pirmās izvēles terapijai pieaugušajiem ar metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) bez sensibilizējošām epidermas augšanas faktora receptoru (EGFR; *epidermal growth factor receptor*) mutācijām vai anaplastiskas limfomas kināzes (ALK; *anaplastic lymphoma kinase*) pozitīvām mutācijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar IMJUDO jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā.

Devas

IMJUDO ieteicamā deva ir norādīta 1. tabulā. IMJUDO ievada intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā.

Ja IMJUDO lieto kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, plašāku informāciju skatiet terapeitisko līdzekļu zāļu aprakstos (ZA).

1. tabula. IMJUDO ieteicamā deva

Indikācija	IMJUDO ieteicamā deva	Terapijas ilgums
Progresējoša vai nerezecējama hepatocelulāra karcinoma (HCK)	IMJUDO 300 mg ^a kā viena deva, ko lieto kombinācijā ar durvalumabu 1500 mg ^a 1. ciklā/1. dienā, kam sekoja durvalumaba monoterapija ik pēc 4 nedēļām	Līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei
Metastātisks NSSPV	<u>Platīnu saturošas ķīmijterapijas laikā:</u> 75 mg^b kombinācijā ar 1500 mg durvalumaba un platīnu saturošu ķīmijterapiju ik pēc 3 nedēļām (21 diena) 4 ciklus (12 nedēļas). <u>Pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas:</u> 1500 mg durvalumaba ik pēc 4 nedēļām un pemetrekseda uzturoša terapija atbilstoši histoloģiskajai atradei ^c ik pēc 4 nedēļām. IMJUDO piektā 75 mg deva^{d,e} jāievada 16. nedēļā kopā ar durvalumaba 6. devu.	Ne vairāk kā 5 devas. Ja slimība progresē vai ir radusies nepieņemama toksicitāte, pacienti var saņemt mazāk nekā piecas IMJUDO devas kombinācijā ar 1500 mg durvalumaba un platīnu saturošu ķīmijterapiju.

^a Attiecībā uz IMJUDO, HCK pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai mazāka, jāsaņem uz ķermeņa masu balstīta deva, kas ir līdzvērtīga IMJUDO 4 mg/kg, līdz ķermeņa masa pārsniedz 40 kg. Attiecībā uz durvalumabu, pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai mazāka, jāsaņem uz ķermeņa masu balstīta deva, kas atbilst 20 mg/kg durvalumaba, līdz ķermeņa masa pārsniedz 30 kg.

^b Attiecībā uz IMJUDO, pacientiem ar metastātisku NSSPV, kuriem ķermeņa masa ir 34 kg vai mazāka, jāsaņem uz ķermeņa masu balstīta deva, kas atbilst 1 mg/kg IMJUDO, līdz ķermeņa masa palielinās un pārsniedz 34 kg. Attiecībā uz durvalumabu, pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir 30 kg vai mazāka, jāsaņem uz ķermeņa masu balstīta deva, kas atbilst 20 mg/kg durvalumaba, līdz ķermeņa masa palielinās un pārsniedz 30 kg.

^c Jāapsver pemetrekseda uzturoša terapija pacientiem ar neplakanšūnu audzējiem, kuri platīnu saturošas ķīmijterapijas posmā saņēmuši ārstēšanu ar pemetreksedu un karboplatīnu/cisplatīnu.

^d Ja deva(-as) tiek atlikta(-as), IMJUDO piekto devu var ievadīt pēc 16. nedēļas kopā ar durvalumabu.

^e Ja pacienti saņem mazāk kā 4 platīnu saturošas ķīmijterapijas ciklus, pārējie IMJUDO cikli (līdz pavisam 5 cikliem) kopā ar durvalumabu jāievada pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas.

Ārstēšanas laikā ar IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu nav ieteicama devas palielināšana vai samazināšana. Ārstēšanas pārtraukšana vai izbeigšana var būt nepieciešama, pamatojoties uz individuālo drošību un panesamību.

Norādījumi par imūnsistēmas mediētu nevēlamo blakusparādību ārstēšanu ir aprakstīti 2. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu turpmākiem aprūpes ieteikumiem, uzraudzības un novērtēšanas informācijai). Skatīt arī durvalumaba zāļu aprakstu.

2. tabula. Ieteikumi par terapijas pielāgošanu IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe^a	Terapijas pielāgošana
Imūnsistēmas mediēts pneimonīts/intersticiāla plaušu slimība	2. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu ^b
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Imūnsistēmas mediēts hepatīts	ALAT vai ASAT > 3 - ≤ 5 x NAR vai kopējā bilirubīna līmenis > 1,5 - ≤ 3 x NAR	Pārtraukt zāļu lietošanu ^b
	ALAT vai ASAT > 5 - ≤ 10 x NAR	Pārtraukt durvalumaba lietošanu un Pilnīgi izbeigt IMJUDO lietošanu (ja piemērojams)
	Vienlaicīgi ALAT vai ASAT > 3 x NAR un kopējais bilirubīns > 2 x NAR ^d	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
	ALAT vai ASAT > 10 x NAR vai kopējais bilirubīns > 3 x NAR	
Imūnsistēmas izraisīts hepatīts HCK gadījumā (vai sekundāra aknu audzēja iesaistīšanās ar patoloģiskām sākotnējām vērtībām) ^e	ALAT vai ASAT > 2,5 - ≤ 5 x SV un ≤ 20 x NAR	Pārtraukt zāļu lietošanu ^c
	ALAT vai ASAT > 5 - 7 x SV un ≤ 20 x NAR vai vienlaicīgi ALAT vai ASAT 2,5 - 5 x SV un ≤ 20 x NAR un kopējais bilirubīns > 1,5 - < 2 x NAR ^c	Pārtraukt durvalumaba lietošanu un Pilnīgi izbeigt IMJUDO lietošanu (ja piemērojams)
	ALAT vai ASAT > 7 x SV vai > 20 x NAR atkarībā no tā, kas rodas vispirms vai bilirubīns > 3 x NAR	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe^a	Terapijas pielāgošana
Imūnsistēmas mediēts kolīts vai caureja	2. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu ^b
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
	Zarnu perforācija jebkāda pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu ^e
Zarnu perforācija	JEBKĀDA pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Imūnsistēmas mediēta hipertireoze, tireoidīts	2. - 4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz pacienta stāvoklis ir klīniski stabils
Imūnsistēmas mediēta hipotireoze	2. - 4. pakāpe	Bez izmaiņām
Imūnsistēmas mediēta virsnieru mazspēja vai hipofizīts/hipopituitārisms	2. - 4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz pacienta stāvoklis ir klīniski stabils
Imūnsistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts	2. - 4. pakāpe	Bez izmaiņām
Imūnsistēmas mediēts nefrīts	2. pakāpe un kreatinīna līmenis serumā > 1,5 - 3 x (NAR vai sākotnējais līmenis)	Pārtraukt zāļu lietošanu ^c
	3. pakāpe un kreatinīna līmenis serumā > 3 x virs sākotnējā līmeņa vai > 3 - 6 x NAR; 4. pakāpe un kreatinīna līmenis serumā > 6 x NAR	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Imūnsistēmas mediēti izsitumi vai dermatīts (tai skaitā pemfigoīds)	2. pakāpe > 1 nedēļu vai 3. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu ^c

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe^a	Terapijas pielāgošana
	4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Imūnsistēmas mediēts miokardīts	2. - 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Imūnsistēmas mediēts miozīts/polimiozīts/rabdomiolīze	2. vai 3. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu ^{b,f}
	4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Ar infūziju saistītas reakcijas	1. vai 2. pakāpe	Pārtraukt vai palēnināt infūzijas ātrumu
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Imūnsistēmas mediēta <i>myasthenia gravis</i>	2. - 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Imūnsistēmas mediēts transversais mielīts	Jebkāda pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Imūnsistēmas mediēts meningīts	2. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu ^b
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe ^a	Terapijas pielāgošana
Imūnsistēmas mediēts encefalīts	2. - 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Imūnsistēmas mediēts Gijēna-Barē sindroms	2. - 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Citas imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības ^g	2. vai 3. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu ^c
	4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu
Ar imūno sistēmu nesaistītas nevēlamās blakusparādības	2. un 3. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz tiek sasniegta $\leq 1.$ pakāpe vai atjaunojas sākotnējais stāvoklis
	4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu ^h

^a Nevēlamo blakusparādību vispārējie terminoloģijas kritēriji, versija 4.03. ALAT: alanīna aminotransferāze; ASAT: aspartāta aminotransferāze; NAR: normas augšējā robeža; SV: sākotnējā vērtība.

^b Pēc lietošanas pārtraukuma IMJUDO un/vai durvalumaba lietošanu var atsākt 12 nedēļu laikā, ja nevēlamās blakusparādības ir mazinājušās līdz $\leq 1.$ pakāpei un kortikosteorīda deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja atkārtoti rodas 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības, IMJUDO un durvalumaba lietošana pilnīgi jāizbeidz, ja piemērojams.

^c Pacienti, kuriem traucējumam ir cits cēlonis, jāievēro ieteikumi saistībā ar ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanos bez vienlaicīgas bilirubīna līmeņa paaugstināšanās.

^d Ja ASAT un ALAT līmenis pētījuma sākumā pacientiem, kuriem ir skartas aknas, atbilst NAR vai ir zemāks par to, pārtraukt vai pilnīgi izbeigt durvalumaba lietošanu saskaņā ar ieteikumiem par rīcību hepatīta bez aknu iesaistes gadījumā.

^e Neatgriezeniski pārtraukt IMJUDO lietošanu 3. pakāpei; tomēr ārstēšanu ar durvalumabu var atsākt, tiklīdz notikums ir izzudis.

^f Pilnīgi izbeigt IMJUDO un durvalumaba lietošanu, ja nevēlamā blakusparādība 30 dienu laikā nav mazinājusies līdz $\leq 1.$ pakāpei vai ja ir konstatējamas elpošanas mazspējas pazīmes.

^g Ietver imūno trombocitopēniju, pankreatītu, neinfekciozu cistītu, imūnsistēmiskā mediētu artrītu un uveītu.

^h Izņemot 4. pakāpes laboratoriskās novirzes, kuru gadījumā lēmums par zāļu lietošanas pilnīgu izbeigšanu jāpieņem, ņemot vērā esošās klīniskās pazīmes/simptomus un klīnisko vērtējumu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par 75 gadus un vecākiem NSSPV slimniekiem ir ierobežoti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem IMJUDO devas pielāgošana nav ieteicama. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem IMJUDO devas pielāgošana nav ieteicama. IMJUDO lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

IMJUDO drošums un efektivitāte, ārstējot HCK un NSSPV bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Ārpus apstiprinātajām indikācijām, IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu ir pētīts 1–17 gadus veciem bērniem ar neuroblastomu, norobežotiem audzējiem un sarkomu, tomēr pētījuma rezultāti nav ļāvuši secināt, ka šādas lietošanas radītais ieguvums atsvēr risku. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

IMJUDO ir paredzēts intravenozai lietošanai, pēc atšķaidīšanas tas tiek ievadīts 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu

Advancētā tipa vai uHCC, ja IMJUDO lieto kombinācijā ar durvalumabu, ievadīt IMJUDO atsevišķas intravenozas infūzijas veidā pirms durvalumaba tajā pašā dienā. Informāciju par durvalumaba ievadīšanu skatīt zāļu aprakstā.

IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju

NSSPV lietojot IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, zāļu lietošanas dienā IMJUDO tiek ievadīts vispirms, tad durvalumabs un pēc tam platīnu saturoša ķīmijterapija.

Lietojot IMJUDO kā piekto devu kombinācijā ar durvalumabu un pemetrekseda uzturošu terapiju 16. nedēļā, zāļu lietošanas dienā IMJUDO tiek ievadīts vispirms, tad durvalumabs un pēc tam pemetrekseda uzturoša terapija.

IMJUDO, durvalumabs un platīnu saturoša ķīmijterapija tiek ievadīta atsevišķu intravenozu infūziju veidā. IMJUDO un durvalumabs tiek ievadīts 1 stundas laikā. Informāciju par platīnu saturošas ķīmijterapijas ievadīšanu skatīt ZA. Informāciju par pemetrekseda uzturošas terapijas lietošanu skatīt ZA. Katrai infūzijai jāizmanto atsevišķi infūziju maisi un filtri.

Pirmā cikla laikā pēc IMJUDO tiek ievadīts durvalumabs, tā ievadīšanu sākot aptuveni 1 stundu (ne ilgāk kā 2 stundas) pēc IMJUDO infūzijas pabeigšanas. Platīnu saturošas ķīmijterapijas infūzija jāsāk aptuveni 1 stundu (bet ne vairāk kā 2 stundas) pēc durvalumaba infūzijas pabeigšanas. Ja 1. cikla laikā nerodas klīniski nozīmīgas bažas, tad saskaņā ar ārsta norādījumiem nākamās durvalumaba ciklus var uzsākt tūlīt pēc IMJUDO ievadīšanas, un laika periodu starp durvalumaba infūzijas beigām un ķīmijterapijas sākumu var samazināt līdz 30 minūtēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Skatīt 4.2. apakšpunktā 2. tabulu par ieteicamajām ārstēšanas modifikācijām.

Ja ir aizdomas par imūnsistēmas izraisītām blakusparādībām, jāveic atbilstošs novērtējums, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu alternatīvas etioloģijas. Pamatojoties uz nevēlamās reakcijas smagumu, IMJUDO lietošana kombinācijā ar durvalumabu jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc.

Jāuzsāk ārstēšana ar kortikosteroīdiem vai endokrīno terapiju. Gadījumos, kad nepieciešama kortikosteroīdu terapija, un pēc stāvokļa uzlabošanās līdz ≤ 1 . pakāpei, jāsāk kortikosteroīdu samazināšana un jāturpina vismaz 1 mēnesi. Jāapsver iespēja palielināt kortikosteroīdu devu un/vai lietot papildu sistēmiskus imūnsupresantus, ja stāvoklis pasliktinās vai nav uzlabojumu.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Imūnsistēmas mediēts pneimonīts

Imūnsistēmas mediēts pneimonīts vai intersticiāla plaušu slimība, kas definēta kā tāda, kuras dēļ sistēmiski jālieto kortikosteroīdi un kurai nav citas skaidras etioloģijas, radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu, vai ar durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāuzrauga, vai pacientiem nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Iespējamais pneimonīts jāapstiprina, veicot radiogrāfisku attēldiagnostiku un izslēdzot citu infekciozu un ar slimību saistītu cēloni, un jāārstē saskaņā ar 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. 2. pakāpes notikumu gadījumā jāsāk lietot sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana. 3. vai 4. pakāpes notikumu gadījumā jāsāk lietot sākuma devā 2-4 mg/kg/dienā metilprednizolona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana.

Imūnsistēmas mediēts hepatīts

Imūnsistēmas mediēts hepatīts, kas definēts kā tāds, kura dēļ sistēmiski jālieto kortikosteroīdi un kuram nav citas skaidras etioloģijas, radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu, vai durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas un pirms katras nākamās infūzijas jāuzrauga alanīna aminotransferāzes, aspartātaaminotransferāzes, kopējā bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmenis. Pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, jāapsver papildu uzraudzība. Imūnmediēts hepatīts jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. Visu pakāpju gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana..

Imūnsistēmas mediēts kolīts

Imūnsistēmas mediēts kolīts vai caureja, kas definēta kā tāda, kuras dēļ sistēmiski jālieto kortikosteroīdi un kurai nav citas skaidras etioloģijas, radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu, vai durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņēma tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu, tika ziņots par tievās un resnās zarnas perforāciju. Jākontrolē, vai pacientiem nerodas kolīta/caurejas un zarnu perforācijas pazīmes un simptomi, un pacienti jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. 2.-4.pakāpes gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana. Ja ir aizdomas par **jebkādas** pakāpes zarnu perforāciju, nekavējoties jākonsultējas ar ķirurgu.

Imūnsistēmas mediētas endokrinopātijas

Imūnsistēmas mediēta hipotireoze, hipertireoze un tireoidīts

Imūnsistēmas mediēta hipotireoze, hipertireoze un tireoidīts radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu, vai ar durvalumabu un ķīmijterapiju un pēc hipertireozes var būt hipotireoze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un periodiski tās laikā, kā arī atbilstoši klīniskam novērtējumam jākontrolē, vai pacientiem nerodas patoloģiski vairogdziedzera darbības testu rezultāti. Imūnsistēmas mediēta hipotireoze, hipertireoze un tireoidīts jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. Imūnsistēmas izraisītas hipotireozes gadījumā jāsāk vairogdziedzera hormonu aizvietojošā terapija kā klīniski indicēts 2.-4. pakāpes gadījumā.

Imūnsistēmas mediētas hipertireozes/tiroidīta gadījumā 2.–4. pakāpes gadījumā var īstenot simptomātisku ārstēšanu.

Imūnsistēmas mediēta virsnieru mazspēja

Imūnsistēmas mediēta virsnieru mazspēja radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu, vai ar durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē, vai pacientiem nerodas virsnieru mazspējas klīniskās pazīmes un simptomi. Simptomātiska virsnieru mazspēja pacientiem jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. Kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana un hormonu aizstājējterapija kā klīniski indicēts 2.-4. pakāpes gadījumā.

Imūnsistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts

Imūnsistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts, kas vispirms var izpausties kā diabētiska ketoacidoze, kas var būt letāla, ja netiek agrīni konstatēta, radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu, vai ar durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē, vai pacientiem nerodas 1. tipa cukura diabēta klīniskās pazīmes un simptomi. Simptomātisks 1. tipa cukura diabēts pacientiem jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. Ārstēšanu ar insulīnu var uzsākt kā klīniski indicēts 2.-4. pakāpes gadījumā.

Imūnsistēmas mediēts hipofizīts/hipopituitārisms

Imūnsistēmas mediēts hipofizīts vai hipopituitārisms radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu, vai ar durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē, vai pacientiem nerodas hipofizīta vai hipopituitārisma klīniskās pazīmes un simptomi. Simptomātisks hipofizīts vai hipopituitārisms pacientiem jāārstē saskaņā ar 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. Kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana un hormonu aizstājējterapija, kā klīniski indicēts 2.-4. pakāpes gadījumā.

Imūnsistēmas mediēts nefrīts

Imūnsistēmas mediēts nefrīts, kas definēts kā tāds, kura dēļ sistēmiski jālieto kortikosteroīdi un kuram nav citas skaidras etioloģijas, radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu, vai ar durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un periodiski tās laikā jākontrolē, vai pacientiem nav patoloģiski nieru funkcionālo testu rezultāti, un tie jāārstē saskaņā ar 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. 2.-4. pakāpes gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana.

Imūnsistēmas mediēti izsitumi

Imūnsistēmas mediēti izsitumi vai dermatīts (tai skaitā pemfigoīds), kas definēts kā tāds, kura dēļ sistēmiski jālieto kortikosteroīdi un kuram nav citas skaidras etioloģijas, radās pacientiem, kuri tremelimumbu saņēma kombinācijā ar durvalumabu, vai ar durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar PD-1 un CTLA-4 inhibitoriem ārstētiem pacientiem ziņots par Stīvensa-Džonsona sindroma vai toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumiem. Jākontrolē, vai pacientiem nerodas izsitumu vai dermatīta pazīmes un simptomi, un pacienti jāārstē saskaņā ar 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. 2. pakāpes > 1 nedēļu vai 3. un 4. pakāpes gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1–2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana.

Imūnsistēmas mediēts miokardīts

Imūnsistēmas mediēts miokardīts, kas var būt letāls, radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu, vai ar durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē, vai pacientiem nerodas imūnsistēmas mediēta miokardīta pazīmes un simptomi, un pacienti jāārstē saskaņā ar 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem

2.-4. pakāpes gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 2-4 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdiem, 2 līdz 3 dienu laikā nav uzlabojumu, nekavējoties jāsāk papildu imūnsupresīva terapija. Pēc izzušanas (0. pakāpe) jāuzsāk pakāpeniska kortikosteroīdu devas samazināšana, kas jāturpina vismaz 1 mēnesi.

Imūnsistēmas mediēts pankreatīts

Imūnsistēmas mediēts pankreatīts radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē, vai pacientiem nerodas imūnsistēmas mediēta pankreatīta pazīmes un simptomi, un pacienti jāārstē saskaņā ar 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem.

Citas imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības

Ņemot vērā kombinācijā ar durvalumabu lietota tremelimumaba darbības mehānismu, var rasties citas iespējamās imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības. Pacientiem, kuri ārstēti ar tremelimumaba un durvalumaba kombināciju, vai ar durvalumabu un ķīmijterapiju ir novērotas šādas imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības: *myasthenia gravis*, transversais mielīts, miozīts, polimiozīts, rabdomiolīze, meningīts, encefalīts, Gijēna-Barē sindroms, imūna trombocitopēnija, neinfekciozs cistīts, imūnsistēmas mediēts artrīts un uveīts. Jākontrolē, vai pacientiem nerodas pazīmes un simptomi, un pacienti jāārstē saskaņā ar 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. 2.-4. pakāpes gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Jākontrolē, vai pacientiem nerodas ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuri tremelimumabu saņem kombinācijā ar durvalumabu, ir ziņots par smagām ar infūziju saistītām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar infūziju saistītas reakcijas jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. 1. vai 2. smaguma pakāpes gadījumā var apsvērt premedikāciju, lai novērstu turpmākas infūzijas reakcijas. 3. vai 4. pakāpes pakāpes gadījumā smagas ar infūziju saistītas reakcijas jāārstē atbilstoši iestādes standartam, atbilstošām klīniskās prakses vadlīnijām un/vai asociāciju vadlīnijām.

Ar slimību saistīti specifiski piesardzības pasākumi Metastātisks NSSPV

Pieejama nepietiekama informācija par gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadus veciem), kuri ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Ieteicams rūpīgi apsvērt iespējamo ieguvumu/risku no šīs shēmas izmantošanas konkrētam pacientam.

No klīniskajiem pētījumiem izslēgtie pacienti

Progresējoša vai nerezecējama hepatocelulāra karcinoma (HCK)

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar šādām iezīmēm: B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, galvenās vārtu vēnas tromboze, aknu transplantācija, nekontrolēta hipertensija, anamnēzē vai pašreizējās metastāzes smadzenēs, muguras smadzeņu saspiešana, vienlaicīga B un C hepatīta vīrusa infekcija; aktīva vai iepriekš dokumentēta gastrointestināla (GI) asiņošana 12 mēnešu laikā; 6 mēnešu laikā ascīts, kura dēļ nepieciešama nefarmakoloģiska iejaukšanās; aknu encefalopātija 12 mēnešu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas; aktīvi vai iepriekš dokumentēti autoimūni vai iekaisīgi traucējumi.

Tā kā nav datu, tremelimumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi pēc rūpīgas ieguvuma un riska izvērtēšanas konkrētajam pacientam.

Metastātisks NSŠPV

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar šādiem stāvokļiem: aktīva vai iepriekš konstatēta autoimūna slimība; aktīvas un/vai neārstētas metastāzes galvas smadzenēs; imūndeficīts anamnēzē; tie, kuriem 14 dienu laikā pirms tremelimumabu vai durvalumaba lietošanas uzsākšanas ir veikta sistēmiska imūnsupresija, izņemot fizioloģiskas sistēmisko kortikosteroīdu devas (≤ 10 mg dienā prednizona vai tā ekvivalenta) lietošanu; nekontrolēta interkurenta slimība; pacienti, kuriem ir aktīva tuberkuloze, B vai C hepatīts vai HIV infekcija, kā arī pacienti, kuri 30 dienu laikā pirms un pēc tremelimumabu vai durvalumaba lietošanas uzsākšanas ir saņēmuši dzīvu novājinātu vakcīnu. Tā kā nav datu, tremelimumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi pēc rūpīgas ieguvuma un riska izvērtēšanas konkrētajam pacientam.

Nātrija daudzums

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sistēmisko kortikosteroīdu vai imūnsupresantu lietošana pirms tremelimumaba lietošanas uzsākšanas, izņemot sistēmisko kortikosteroīdu fizioloģiskās devas (≤ 10 mg prednizona vai tā ekvivalenta dienā), nav ieteicama, jo ir iespējama to ietekme uz tremelimumaba farmakodinamisko aktivitāti un efektivitāti. Taču pēc tremelimumaba lietošanas uzsākšanas imūnsistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību ārstēšanai var lietot sistēmiskus kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Formāli farmakokinētiskās (FK) zāļu mijiedarbības pētījumi ar tremelimumabu nav veikti. Tā kā primārie tremelimumaba eliminācijas ceļi ir proteīnu katabolisms caur retikuloendoteliālo sistēmu vai mērķa mediētu izvietošanu, nav sagaidāma metaboliska zāļu - zāļu mijiedarbība. FK zāļu mijiedarbība starp tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju tika vērtēta pētījumā POSEIDON, un vienlaicīgas lietošanas gadījumā netika konstatēta klīniski nozīmīga FK mijiedarbība starp tremelimumabu, durvalumabu, nab-paklitakselu, gemcitabīnu, pemetreksedu, karboplatīnu vai cisplatīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar tremelimumabu un vismaz 3 mēnešus pēc tremelimumaba pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Datu par tremelimumaba lietošanu grūtniecēm nav. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un cilvēka IgG2 pārvešanu caur placentu, tremelimumabs var ietekmēt grūtniecības saglabāšanu un, ja to ievada grūtniecei, var kaitēt auglim. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). IMJUDO nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras terapijas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas neizmanto efektīvu kontracepciju.

Barošana ar krūti

Informācija par tremelimumaba klātbūtni mātes pienā, uzsūkšanos un ietekmi uz zīdaini, kurš tiek barots ar krūti, vai par ietekmi uz piena veidošanos, nav pieejama. Cilvēka IgG2 izdalās mātes pienā.

Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Ārstēšanas laikā ar IMJUDO un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas, barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Datu par tremelimumaba iespējamo ietekmi uz cilvēku vai dzīvnieku fertilitāti nav. Tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tika novērota mononukleāro šūnu infiltrācija prostatā un dzemdē (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo klīnisko atradņu nozīme attiecībā uz fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tremelimumabs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu

Tremelimumaba 300 mg vienreizējas devas un durvalumaba kombinācijas lietošanas drošums ir balstīts uz apkopotiem datiem par 462 HCC pacientiem (HCC kopums) no HIMALAYA pētījuma un par HCC pacientiem no cita pētījuma- 22. pētījuma. Visbiežāk novērotās (> 10%) nevēlamās blakusparādības bija izsitumi (32,5 %), nieze (25,5 %), caureja (25,3 %), sāpes vēderā (19,7 %), aspartātaminotransferāzes/alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (18,0 %), drudzis (13,9 %), hipotireoze (13,0 %), klepus/produktīvs klepus (10,8%) un perifēra tūska (10,4 %)(sk. 3. tabulu).

Visbiežāk novērotās (> 3 %) smagās nevēlamās blakusparādības (NCI CTCAE $\geq$ 3. pakāpe) bija aspartātaminotransferāzes/alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (8,9 %), lipāzes līmeņa paaugstināšanās (7,1 %), amilāzes līmeņa paaugstināšanās (4,3 %) un caureja (3,9 %).

Visbiežāk novērotās (>2 %) nopietnās blakusparādības bija kolīts (2,6 %), caureja (2,4 %) un pneimonija (2,2 %).

Ārstēšanas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ ir 6,5 %. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kuru rezultātā tika pārtraukta ārstēšana, bija hepatīts (1,5 %) un aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās/alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (1,3 %).

IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju

Tremelimumaba drošums, lietojot kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju, ir balstīts uz datiem par 330 pacientiem ar metastātisku NSŠPV. Visbiežāk novērotās (> 10 %) nevēlamās blakusparādības bija anēmija (49,7 %), slikta dūša (41,5 %), neitropēnija (41,2 %), nogurums (36,1 %), samazināta ēstgriba (28,2 %), izsitumi (25,8 %), trombocitopēnija (24,5 %), caureja (21,5 %), leukopēnija (19,4 %), aizcietējums (19,1 %), vemšana (18,2 %), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis/alanīnaminotransferāzes līmenis (17,6 %), drudzis (16,1 %), augšējo elpceļu infekcijas (15,5 %), pneimonija (14,8 %), hipotireoze (13,3 %), artralģija (12,4 %), klepus/produktīvs klepus (12,1 %) un nieze (10,9 %).

Visbiežāk sastopamās (>3 %) smagās nevēlamās blakusparādības (NCI CTCAE pakāpe $\geq$ 3) bija neitropēnija (23,9 %), anēmija (20,6 %), pneimonija (9,4 %), trombocitopēnija (8,2 %), leukopēnija (5,5 %), nogurums (5,2 %), paaugstināts lipāzes (3,9 %) un amilāzes (3,6 %) līmenis asinīs.

Visbiežāk novērotās (> 2 %) nopietnās blakusparādības bija pneimonija (11,5 %), anēmija (5,5 %), trombocitopēnija (3 %), kolīts (2,4 %), caureja (2,4 %), drudzis (2,4 %) un febrila neitropēnija (2,1 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ tremelimumabu lietošana tika pilnībā izbeigta 4,5 % pacientu. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pilnībā izbeigta, bija pneimonija (1,2 %) un kolīts (0,9 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ tremelimumaba lietošana tika pārtraukta 40,6 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, bija neitropēnija (13,6 %), trombocitopēnija (5,8 %), leukopēnija (4,5 %), caureja (3,0 %), pneimonija (2,7 %), paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis/paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (2,4 %), nogurums (2,4 %), paaugstināts lipāzes līmenis (2,4 %), kolīts (2,1 %), hepatīts (2,1 %) un izsitumi (2,1 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā, ja vien nav norādīts citādi, ir norādīts nevēlamo blakusparādību (NBP) sastopamības biežums pacientiem, kuri ārstēti ar tremelimumabu 300 mg kombinācijā ar durvalumabu HCK grupā, kurā ir 462 pacienti, un pacientiem, kuri pētījumā POSEIDON tika ārstēti ar IMJUDOkombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju. Šajā pētījumā tremelimumabu saņēma 330 pacienti. POSEIDON pētījumā tremelimumaba iedarbības ilguma mediāna pacientiem bija 20 nedēļas.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to biežuma samazināšanās secībā. Katrai NBP atbilstoša biežuma kategorija ir definēta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu

	Tremelimumabs 75 mg kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju			Tremelimumab 300 mg kombinācijā ar durvalumabu		
	Jebkuras pakāpe (%)	3.-4. pakāpe (%)		Jebkuras pakāpe (%)	3.-4. pakāpe (%)	
Infekcijas un infestācijas						
Augšējo elpceļu infekcijas ^a	Ļoti bieži	15,5	0,6	Bieži	8,4	0
Pneimonija ^b	Ļoti bieži	14,8	7,3	Bieži	4,3	1,3
Gripa	Bieži	3,3	0	Bieži	2,2	0
Mutes dobuma kandidoze	Bieži	2,4	0,3	Retāk	0,6	0
Zobu un mutes mīksto audu infekcijas ^c	Retāk	0,6	0,3	Bieži	1,3	0
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi						
Anēmija ^d	Ļoti bieži	49,7	20,6			
Neitropēnija ^{d,e}	Ļoti bieži	41,2	23,9			
Trombocitopēnija ^{d,f}	Ļoti bieži	24,5	8,2			
Leikopēnija ^{d,g}	Ļoti bieži	19,4	5,5			
Febrila neitropēnija ^d	Bieži	3,0	2,1			
Pancitopēnija ^d	Bieži	1,8	0,6			
Imūnā trombocitopēnija	Retāk	0,3	0	Retāk ^h	0,3	0
Endokrīnās sistēmas traucējumi						
Hipotireoze ⁱ	Ļoti bieži	13,3	0	Ļoti bieži	13,0	0
Hipertireoze ^j	Bieži	6,7	0	Bieži	9,5	0,2
Virsnieru mazspēja	Bieži	2,1	0,6	Bieži	1,3	0,2

	Tremelimumabs 75 mg kombinācijā ar durvalumabu un platīņu saturošu ķīmijterapiju			Tremelimumab 300 mg kombinācijā ar durvalumabu		
	Jebkuras pakāpe (%)		3.-4. pakāpe (%)	Jebkuras pakāpe (%)		3.-4. pakāpe (%)
Hipopituitārisms/ Hipofizīts	Bieži	1,5	0,3	Retāk	0,9	0
Tireoidīts ^k	Bieži	1,2	0	Bieži	1,7	0
Bezcukura diabēts	Retāk	0,3	0,3	Reti ^l	<0,1	0
1. tipa cukura diabēts	Retāk	0,3	0,3	Retāk ^l	0,3	<0,1
Acu bojājumi						
Uveīts	Retāk	0,3	0	Reti ^l	<0,1	0
Vielmaiņas un uztures traucējumi						
Samazināta ēstgriba ^d	Loti bieži	2,2	1,5			
Nervu sistēmas traucējumi						
Perifērā neiropātija ^{d,m}	Bieži	6,4	0			
Encefalīts ⁿ	Retāk	0,6	0,6	Reti ^l	<0,1	0
Myasthenia gravis	Reti ^o	<0,1	<0,1	Retāk	0,4	0
Gijēna-Barē sindroms	Reti ^p	<0,1	0	Reti ^p	<0,1	0
Meningīts	Reti ^o	0,1	0	Retāk	0,2	0,2
Transversais mielīts ^q	Nav zināms	-	-	Nav zināms	-	-
Sirds funkcijas traucējumi						
Miokardīts ^r	Retāk	0,3	0	Retāk	0,4	0
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības						
Klepus/produktīvs klepus	Ļoti bieži	12,1	0	Ļoti bieži	10,8	0,2
Pneimonijs ^s	Bieži	4,2	1,2	Bieži	2,4	0,2
Disfonija	Bieži	2,4	0	Retāk	0,9	0
Intersticiāla plaušu slimība	Retāk	0,6	0	Retāk	0,2	0
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi						
Slikta dūša ^d	Ļoti bieži	41,5	1,8			
Caureja	Ļoti bieži	21,5	1,5	Ļoti bieži	25,3	3,9
Aizcietējums ^d	Ļoti bieži	19,1	0			
Vemšana ^d	Ļoti bieži	18,2	1,2			
Stomatīts ^{d,t}	Bieži	9,7	0			
Paaugstināts amilāzes līmenis ^l	Bieži ^o	8,5	3,6	Bieži	8,9	4,3
Sāpes vēderā ^u	Bieži	7,3	0	Ļoti bieži	19,7	2,2
Paaugstināts lipāzes līmenis ^l	Bieži ^o	6,4	3,9	Bieži	10,0	7,1
Kolīts ^v	Bieži	5,5	2,1	Bieži	3,5	2,6
Pankreatīts ^w	Bieži	2,1	0,3	Bieži	1,3	0,6
Zarnu perforācija	Reti ^p	<0,1	<0,1	Reti ^p	<0,1	<0,1
Resnās zarnas perforācija	Retāk ^p	0,1	<0,1	Retāk ^p	0,1	<0,1
Celiakija	Reti ^p	0,03	0,03	Reti ^p	0,03	0,03
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi						
Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes/alanīnaminotransferāzes līmenis ^x	Ļoti bieži	17,6	2,1	Ļoti bieži	18,0	8,9
Hepatīts ^y	Bieži	3,9	0,9	Bieži	5,0	1,7
Ādas un zemādas audu bojājumi						
Alopēcija ^d	Ļoti bieži	10,0	0			

	Tremelimumabs 75 mg kombinācijā ar durvalumabu un platīņu saturošu ķīmijterapiju			Tremelimumab 300 mg kombinācijā ar durvalumabu		
	Jebkuras pakāpe (%)		3.-4. pakāpe (%)	Jebkuras pakāpe (%)		3.-4. pakāpe (%)
Izsitumi ^z	Ļoti bieži	25,8	1,5	Ļoti bieži	32,5	3,0
Nieze	Ļoti bieži	10,9	0	Ļoti bieži	25,5	0
Dermatīts ^{aa}	Retāk	0,6	0	Bieži	1,3	0
Svīšana naktī	Retāk	0,6	0	Bieži	1,3	0
Pemfigoīds	Retāk	0,3	0,3	Retāk	0,2	0
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi						
Artralģija	Ļoti bieži	12,4	0,3			
Mialģija	Bieži	4,2	0	Bieži	3,5	0,2
Miozīts ^{bb}	Retāk	0,3	0,3	Retāk	0,6	0,2
Polimiozīts ^{bb}	Retāk	0,3	0,3	Retāk	0,2	0,2
Imūnsistēmas mediēts artrīts	Retāk ^o	0,2	0	Retāk	0,6	0
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi						
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	6,4	0,3	Bieži	4,5	0,4
Dizūrija	Bieži	1,5	0	Bieži	1,5	0
Nefrīts ^{cc}	Retāk	0,6	0	Retāk	0,6	0,4
Neinfekciозs cistīts	Retāk	0,3	0	Reti ^l	<0,1	0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā						
Nogurums ^d	Ļoti bieži	36,1	5,2			
Drudzis	Ļoti bieži	16,1	0	Ļoti bieži	13,9	0,2
Perifēra tūska ^{dd}	Bieži	8,5	0	Ļoti bieži	10,4	0,4
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas						
Ar infūziju saistīta reakcija ^{ee}	Bieži	3,9	0,3	Bieži	1,3	0

^a Ietver laringītu, nazofaringītu, faringītu, rinītu, sinusītu, tonsilītu, traheobronhītu un augšējo elpceļu infekcijas.

^b Ietver pneumocystis jirovecii pneimoniju, pneimoniju un bakteriālo pneimoniju.

^c Ietver periodontītu, zobu pulpītu, zobu abscesu un zobu infekciju.

^d Blakusparādības attiecas tikai uz ķīmijterapijas blakusparādībām Poseidon pētījumā.

^e Ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leikocītu skaitu.

^f Ietver samazinātu trombocītu skaitu un trombocitopēniju.

^g Ietver leukopēniju un samazinātu leikocītu skaitu.

^h Ziņots pētījumos ārpus HCC datu kopas. Biežums ir balstīts uz POSEIDON pētījumu.

^l Ietver paaugstinātu vairogdziedzera stimulējošā hormona līmeni asinīs, hipotireozi un imūnsistēmas mediētu hipotireozi.^j Ietver pazeminātu vairogdziedzera stimulējošā hormona līmeni asinīs un hipertireozi.

^k Ietver autoimūnu tireoidītu, imūnsistēmas mediētu tireoidītu, tiroidītu un subakūtu tireoidītu.

^l Ziņots pētījumos ārpus HCC kopas. Biežums ir balstīts uz apkopotu datu kopu par pacientiem, kuri ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu.

^m Ietver perifēro neiropātiju, parastēziju un perifēro sensoro neiropātiju.

ⁿ Ietver encefalītu un autoimūnu encefalītu.

^o Ziņots pētījumos ārpus POSEIDON pētījuma. Biežums ir balstīts uz apkopotu datu kopu par pacientiem, kuri ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu.

^p Ziņots pētījumos ārpus POSEIDON pētījuma un HCC kopas. Biežums ir balstīts uz apkopotu datu kopu par pacientiem, kuri ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu.

^q Ziņots pētījumos ārpus POSEIDON pētījuma un HCC kopas.

^r Ietver autoimūnu miokardītu.

^s Ietver imūnsistēmas mediētu pneimonītu un pneimonītu.

^t Ietver gļotādas iekaisumu un stomatītu.

^u Ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un sāpes sānos.

^v Ietver kolītu, enterītu un enterokolītu.

^w Ietver autoimūnu pankreatītu, pankreatītu un akūtu pankreatītu.

^x Ietver paaugstinātu alanīna aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartātaaminotransferāzes līmeni,

paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un paaugstinātu transamināžu līmeni.

^y Ietver autoimūnu hepatītu, hepatītu, hepatocelulāru bojājumu, hepatotoksicitāti un imūnsistēmas mediētu hepatītu.

^z Ietver ekzēmu, eritēmu, izsitumus, makulārus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, papulārus izsitumus un niezošus izsitumus.

^{aa} Ietver dermatītu un imūnsistēmas mediētu dermatītu.

^{bb} Ietver rabdmiolīzi, miozītu un polimiozītu.

^{cc} Ietver autoimūnu nefrītu un imūnsistēmas mediētu nefrītu.

^{dd} Ietver perifēro tūsku un perifēro pietūkumu.

^{ee} Ietver ar infūziju saistītu reakciju un nātreni.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tremelimumabs mēdz izraisīt imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības. Lielākā daļa šo reakciju, tai skaitā smagas reakcijas, izzuda pēc atbilstošas medicīniskas terapijas uzsākšanas vai tremelimumaba lietošanas pārtraukšanas. Dati par imūnsistēmas mediētām nevēlamām blakusparādībām ir pamatoti ar informāciju par 2280 pacientiem no deviņiem, dažādu audzēju tipu pētījumiem, kuri saņēma tremelimumabu 75 mg devu ik pēc 4 nedēļām vai 1 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar 1500 mg durvalumaba ik pēc 4 nedēļām, 20 mg/kg ik pēc 4 nedēļām vai 10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Šī kombinētā drošuma datu kopa neietver POSEIDON pētījumu (un pacientus, kas ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju). Sīkāka informācija par nozīmīgām tremelimumaba nevēlamām blakusparādībām, lietojot kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, ir norādīta, ja ir konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības, salīdzinot ar tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu.

Tālāk sniegtie dati atspoguļo informāciju par nozīmīgām blakusparādībām, lietojot tremelimumabu 300 mg kombinācijā ar durvalumabu HCK kopā (n=462).

Šo nevēlamo blakusparādību pārvaldības vadlīnijas ir sniegtas 4.4. apakšpunktā.

Imūnsistēmas mediēts pneimonīts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu (n=2280), imūnsistēmas mediēts pneimonīts radās 86 (3,8 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes pneimonīts radās 30 (1,3 %) pacientiem, 4. pakāpes pneimonīts – 1 (< 0,1 %) pacientam un 5. pakāpes (letāls) pneimonīts – 7 (0,3 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 57 dienas (diapazons: 8 - 912 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 79 no 86 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Septiņi pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 39 pacientiem. Blakusparādība izzuda 51 pacientiem.

HCK kopā (n=462) imūnsistēmas mediēts pneimonīts radās 6 (1,3 %) pacientiem, tostarp 3. pakāpes 1 (0,2 %) pacientam un 5. pakāpes (letāls) 1 (0,2 %) pacientam. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 29 dienas (diapazons: 5-774 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 5 no 6 pacientiem saņēma lielu kortikosteroīdu devu (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu dienā). Viens pacients saņēma arī citus imūnsupresantus. Ārstēšana tika pārtraukta 2 pacientiem. Blakusparādība izzuda 3 pacientiem.

Imūnsistēmas mediēts hepatīts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu (n=2280), imūnsistēmas mediēts hepatīts radās 80 (3,5 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes hepatīts radās 48

(2,1 %) pacientiem, 4. pakāpes hepatīts – 8 (< 0,4 %) pacientiem un 5. pakāpes (letāls) hepatīts – 2 (<0,1 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 36 dienas (diapazons: 1 - 533 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 68 no 80 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Astoņi pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 27 pacientiem. Blakusparādība izzuda 47 pacientiem.

HCK kopā (n=462) imūnsistēmas mediēts hepatīts radās 34 (7,4 %) pacientiem, tostarp 3. pakāpe 20 (4,3 %) pacientiem, 4. pakāpe 1 (0,2 %) pacientam un 5. pakāpe (letāls) 3 pacientiem. (0,6 %) pacientu. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 29 dienas (diapazons: 13-313 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 32 no 34 pacientiem saņēma lielu kortikosteroīdu devu (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu dienā). Deviņi pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Ārstēšana tika pārtraukta 10 pacientiem. Blakusparādība izzuda 13 pacientiem.

Imūnsistēmas mediēts kolīts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu (n=2280) imūnsistēmas mediēts kolīts vai caureja radās 167 (7,3 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes reakcija – 76 (3,3 %) pacientiem un 4. pakāpes reakcija – 3 (0,1 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 57 dienas (diapazons: 3 - 906 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 151 no 167 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). 22 pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 54 pacientiem. Blakusparādība izzuda 141 pacientam.

HCK kopā (n=462) imūnsistēmas mediēts kolīts vai caureja radās 31 (6,7 %) pacientam, tostarp 3. pakāpes 17 (3,7 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 23 dienas (diapazons: 2-479 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 28 no 31 pacienta saņēma lielu kortikosteroīdu devu (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu dienā). Četri pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Ārstēšana tika pārtraukta 5 pacientiem. Blakusparādība izzuda 29 pacientiem.

Zarnu perforācija tika novērota pacientiem, kuri saņēma tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu (reti), pētījumos ārpus HCK kopas.

Imūnsistēmas mediētas endokrinopātijas

Imūnsistēmas mediēta hipotireoze

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu (n=2280) imūnsistēmas mediēta hipotireoze radās 209 (9,2 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes hipotireoze radās 6 (0,3 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 85 dienas (diapazons: 1 - 624 dienas). Trīspadsmit pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 8 no 13 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Terapija tika pārtraukta 3 pacientiem. Blakusparādība izzuda 52 pacientiem. Pirms imūnsistēmas mediētas hipotireozes 25 pacientiem tika konstatēta imūnsistēmas mediēta hipertireoze, bet 2 pacientiem – imūnsistēmas mediēts tireoidīts.

HCK kopā (n=462) imūnsistēmas mediēta hipotireoze radās 46 (10,0 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 85 dienas (diapazons: 26-763 dienas). Viens pacients saņēma ārstēšanu ar lielu kortikosteroīdu devu (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu devu dienā). Visiem pacientiem bija nepieciešama cita terapija, tostarp hormonu aizstājterapija. Blakusparādība izzuda 6 pacientiem. Pirms imūnsistēmas mediētas hipotireozes 4 pacientiem bija imūnsistēmas mediēta hipertireoze.

Imūnsistēmas mediēta hipertireoze

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu (n=2280) imūnsistēmas mediēta hipertireoze radās 62 (2,7 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes hipertireoze radās 5 (0,2 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 33 dienas (diapazons: 4 - 176 dienas). Astoņpadsmit pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 11 no 18 pacientiem tika

ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). 53 pacientiem bija nepieciešama cita terapija (tiamazols, karbimazols, propiltiouracils, perhlorāts, kalcija kanālu blokators vai bēta blokators), vienam pacientam terapija tika pārtraukta hipertireozes dēļ. Blakusparādība izzuda 47 pacientiem.

HCK kopā (n=462) imūnsistēmas mediēta hipertireoze tika novērota 21 (4,5 %) pacientam, tostarp 3. pakāpes 1 (0,2 %) pacientam. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 30 dienas (diapazons: 13-60 dienas). Četri pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un visi četri pacienti saņēma ārstēšanu ar lielu kortikosteorīdu devu (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu devu dienā). Divdesmit pacientiem bija nepieciešama cita terapija (tiamazols, karbimazols, propiltiouracils, perhlorāts, kalcija kanālu blokators vai bēta blokators). Viens pacients pārtrauca ārstēšanu hipertireozes dēļ. Blakusparādība izzuda 17 pacientiem.

Imūnsistēmas mediēts tireoidīts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu (n=2280) imūnsistēmas mediēts tireoidīts radās 15 (0,7 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes tireoidīts radās 1 (< 0,1 %) pacientam. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 57 dienas (diapazons: 22 - 141 dienas). Pieci pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 2 no 5 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Trīspadsmit pacientiem bija nepieciešama cita terapija, tai skaitā hormonu aizstājterapija, tiamazols, karbimazols, propiltiouracils, perhlorāts, kalcija kanālu blokators vai bēta blokators. Neviens pacients nepārtrauca terapiju ar imunitāti saistīta tireoidīta dēļ. Blakusparādība izzuda 5 pacientiem.

HCK kopā (n=462) imūnsistēmas mediēts tireoidīts radās 6 (1,3 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 56 dienas (diapazons: 7-84 dienas). Divi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 1 no 2 pacientiem saņēma lielu kortikosteorīdu devu (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu devu dienā). Visiem pacientiem bija nepieciešama cita terapija, tostarp hormonu aizstājterapija. Blakusparādība izzuda 2 pacientiem.

Imūnsistēmas mediēta virsnieru mazspēja

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu imūnsistēmas mediēta virsnieru mazspēja radās 33 (1,4 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes virsnieru mazspēja radās 16 (0,7 %) pacientiem un 4. pakāpes – 1 (< 0,1 %) pacientam. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 105 dienas (diapazons: 20 - 28 dienas). 32 pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 10 no 32 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Terapija tika pārtraukta vienam pacientam. Blakusparādība izzuda 11 pacientiem.

HCK kopā (n=462) imūnsistēmas mediēta virsnieru mazspēja radās 6 (1,3 %) pacientiem, tostarp 3. pakāpes 1 (0,2 %) pacientam. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 64 dienas (diapazons: 43-504 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 1 no 6 pacientiem saņēma lielu kortikosteorīdu devu (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu dienā). Blakusparādība izzuda 2 pacientiem.

Imūnsistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu imūnsistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts radās 6 (0,3 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes diabēts – 1 (< 0,1 %) pacientam un 4. pakāpes diabēts – 2 (< 0,1 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 58 dienas (diapazons: 7 - 220 dienas). Visiem pacientiem bija nepieciešams insulīns. Terapija tika pārtraukta 1 pacientam. Šī blakusparādība izzuda 1 pacientam.

Imūnsistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts tika novērots pacientiem, kuri saņēma tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu (retāk) pētījumos, kas nav iekļauti HCK kopā.

Imūnsistēmas mediēts hipofizīts/hipopituitārisms

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu imūnsistēmas mediēts hipofizīts/hipopituitārisms radās 16 (0,7 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes traucējums radās 8 (0,4 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 123 dienas (diapazons: 63 - 388 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 8 no 16 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Četriem pacientiem bija nepieciešama arī endokrīna terapija. Terapija tika pārtraukta 2 pacientiem. Blakusparādība izzuda 7 pacientiem.

HCK kopā (n=462) imūnsistēmas mediēts hipofizīts/hipopituitārisms radās 5 (1,1%) pacientiem. Laika līdz notikumu sākumam mediāna bija 149 dienas (diapazons: 27-242 dienas). Četri pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 1 no 4 pacientiem saņēma lielu kortikosteroīdu devu (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu dienā). Trīs pacientiem bija nepieciešama arī endokrīnā terapija. Blakusparādība izzuda 2 pacientiem.

Imūnsistēmas mediēts nefrīts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu (n=2280) imūnsistēmas mediēts nefrīts radās 9 (0,4 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes nefrīts radās 1 (< 0,1 %) pacientam. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 79 dienas (diapazons: 39 – 183 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 7 pacienti tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Terapija tika pārtraukta 3 pacientiem. Blakusparādība izzuda 5 pacientiem.

HCK kopā (n=462) imūnsistēmas mediēts nefrīts radās 4 (0,9 %) pacientiem, tostarp 3. pakāpes 2 (0,4 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 53 dienas (diapazons: 26-242 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 3 no 4 pacientiem saņēma lielu kortikosteroīdu devu (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu devu dienā). Ārstēšana tika pārtraukta 2 pacientiem. Blakusparādība izzuda 3 pacientiem.

Imūnsistēmas mediēti izsitumi

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu (n=2280) imūnsistēmas mediēti izsitumi vai dermatīts (tai skaitā pemfigoīds) radās 112 (4,9 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes reakcijas radās 17 (0,7 %) pacientiem. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 35 dienas (diapazons: 1 - 778 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 57 no 112 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Terapija tika pārtraukta 10 pacientiem. Blakusparādība izzuda 65 pacientiem.

HCK kopā (n=462) imūnsistēmas mediēti izsitumi vai dermatīts (tostarp pemfigoīds) radās 26 (5,6 %) pacientiem, tostarp 3. pakāpes 9 (1,9 %) pacientiem un 4. pakāpes 1 (0,2 %) pacientam. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 25 dienas (diapazons: 2-933 dienas). Visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un 14 no 26 pacientiem saņēma lielu kortikosteroīdu devu (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu dienā). Viens pacients saņēma citus imūnsupresantus. Ārstēšana tika pārtraukta 3 pacientiem. Blakusparādība izzuda 19 pacientiem.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu (n=2280) ar infūziju saistītas reakcijas radās 45 (2,0 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes reakcijas radās 2 (<0,1 %) pacientiem. 4. vai 5. pakāpes traucējumi netika konstatēti.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Starp pacientiem, kuri ārstēti ar tremelimumaba un durvalumaba kombināciju un platīnu saturošu ķīmijterapiju, POSEIDON pētījumā (n=330) tādu pacientu īpatsvars, kuriem kopš pētījuma sākuma attīstījušās 3. vai 4. pakāpes laboratorisko rādītāju novirzes, bija šāds: 6,2 % pacientu paaugstinājās alanīnaminotransferāzes līmenis, 5,2 % pacientu paaugstinājās aspartāminotransferāzes līmenis,

4,0 % pacientu paaugstinājās kreatinīna līmenis asinīs, 9,4 % pacientu paaugstinājās amilāzes līmenis un 13,6 % pacientu paaugstinājās lipāzes līmenis. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem sākotnējais TSH līmenis izmainījās diapazonā no $\leq$ NAR līdz $>$ NAR, bija 24,8 %, un TSH sākotnējā līmeņa izmaiņas diapazonā no $\geq$ ApNR līdz $<$ ApNR tika konstatētas 32,9 % pacientu.

Imūnsistēmas kontrolpunkta inhibitora grupas ietekme

Ārstēšanas laikā ar citiem imūnsistēmas kontrolpunkta inhibitoriem ir ziņots par šādu nevēlamo blakusparādību gadījumiem, kas var rasties arī ārstēšanas ar tremelimumabu laikā: aizkuņģa dziedzera eksokrīna nepietiekamība.

Imūngenitāte

Tāpat kā lietojot citus terapeitiskos proteīnus, ir iespējama imūngenitāte. Tremelimumaba imūngenitāte ir noteikta, pamatojoties uz apvienotiem datiem par 2075 pacientiem, kuri tika ārstēti ar 75 mg vai 1 mg/kg tremelimumaba un kuriem varēja novērtēt antivielu pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) esamību. 252 pacientiem (12,1 %) bija pozitīvas terapijas laikā radušās ADA. Neitralizējošas antivielas pret tremelimumabu tika konstatētas 10,0 % pacientu (208/2075). ADA esamība neietekmēja tremelimumaba farmakokinētiku, un netika konstatēta uzskatāma ietekme uz drošumu.

HIMALAYA pētījumā no 182 pacientiem, kuri tika ārstēti ar 300 mg tremelimumabu kā vienu devu kombinācijā ar durvalumabu un kuri tika novērtēti attiecībā uz ADA pret tremelimumabu, 20 (11,0 %) pacientiem bija pozitīvas ārstēšanas laikā radušās ADA. Neitralizējošas antivielas pret tremelimumabu tika konstatētas 4,4 % (8/182) pacientu. ADA klātbūtnei nebija acīmredzamas ietekmes uz farmakokinētiku vai drošumu.

Pētījumā POSEIDON no 278 pacientiem, kuri tika ārstēti ar 75 mg tremelimumaba kombinācijā ar 1500 mg durvalumaba ik pēc 3 nedēļām un platīnu saturošu ķīmijterapiju un kuriem varēja novērtēt ADA esamību, 38 (13,7 %) pacientiem tika konstatētas ārstēšanas izraisītas ADA. Neitralizējošas antivielas pret tremelimumabu tika konstatētas 11,2 % pacientu (31/278). ADA esamībai nebija uzskatāmas ietekmes uz farmakokinētiku un drošumu.

Gados vecāki cilvēki

Dati par HCK pacientiem, kas ir 75 gadus veci vai vecāki, ir ierobežoti.

Pētījumā POSEIDON pacientiem, kuri tika ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, tika ziņots par dažām drošuma atšķirībām gados vecākiem ($\geq$ 65 gadi) un jaunākiem pacientiem. Drošuma dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ir pieejami tikai 74 pacientiem. Nopietnu nevēlamu blakusparādību un jebkuras pētījuma terapijas pārtraukšanas nevēlamu blakusparādību dēļ biežums bija lielāks 35 pacientiem vecumā no 75 gadiem, kuri tika ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju (attiecīgi 45,7 % un 28,6 %), salīdzinot ar 39 pacientiem vecumā no 75 gadiem, kuri saņēma tikai platīnu saturošu ķīmijterapiju (attiecīgi 35,9 % un 20,5 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācijas par tremelimumaba pārdozēšanu nav. Pārdozēšanas gadījumā stingri jākontrolē, vai pacientiem nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas monoklonālas antivielas un antivielas - zāļu konjugāti. ATK kods: L01FX20

Darbības mehānisms

Citotoksisks ar T limfocītiem saistīts antigēns (*T lymphocyte-associated antigen*, CTLA-4) ir konstatējams galvenokārt uz T limfocītu virsmas. CTLA-4 mijiedarbība ar tā ligandiem CD80 un CD86 ierobežo T efektoršūnu aktivāciju ar vairākiem iespējamiem mehānismiem, bet galvenokārt ierobežojot papildus stimulējošo signālu pārvadi caur CD28.

Tremelimumabs ir selektīva, Pilnīgi cilvēka IgG2 antiViela, kas bloķē CTLA-4 mijiedarbību ar CD80 un CD86, tādējādi veicinot T šūnu aktivāciju un proliferāciju, kā rezultātā palielinās T šūnu daudzveidība un pretaudzēju aktivitāte.

CTLA-4 inhibitora tremelimumaba un PD-L1 inhibitora durvalumaba kombinācija uzlabo metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža un hepatocelulārās karcinomas atbildes reakcijas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

HCK - pētījums HIMALAYA

IMJUDO 300 mg vienas devas efektivitāte kombinācijā ar durvalumabu tika vērtēta pētījumā HIMALAYA. Tas bija randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums pacientiem ar apstiprinātu uHCK, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku HCK terapiju. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem bija C vai B pakāpe (nav piemērots lokoreģionālai terapijai) atbilstoši Barselonas klīniskās aknu vēža (*Barcelona Clinic Liver Cancer*, BCLC) skalai un A pakāpes aknu darbības traucējumi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas.

Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem bija metastāzes galvas smadzenēs pašlaik vai anamnēzē, vienlaicīga B un C hepatīta vīrusa infekcija; aktīva vai iepriekš dokumentēta gastrointestināla (GI) asiņošana 12 mēnešu laikā; 6 mēnešu laikā ascīts, kura dēļ nepieciešama nefarmakoloģiska iejaukšanās; aknu encefalopātija 12 mēnešu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas; aktīvi vai iepriekš dokumentēti autoimūni vai iekaisīgi traucējumi.

Pacienti, kuriem bija varikozas barības vada vēnas, tika iekļauti pētījumā, izņemot pacientus, kuriem 12 mēnešu laikā pirms iekļaušanas pētījumā bija aktīva vai iepriekš dokumentēta GI asiņošana.

Randomizācija tika stratificēta atbilstoši makrovaskulārai invāzijai (MVI) (jā vai nē), aknu slimības etioloģijai (apstiprināta B hepatīta vīrusa infekcija, apstiprināta C hepatīta vīrusa infekcija vai cits iemesls) un ECOG funkcionālo spēju statusam (0 vai 1). Pētījumā HIMALAYA 1171 pacients attiecībā 1:1:1 tika randomizēts, lai saņemtu

- D: durvalumabu pa 1500 mg ik pēc 4 nedēļām
- vienreizēju IMJUDO 300 mg devu un 1500 mg durvalumabu; pēc tam 1500 mg durvalumabu ik pēc 4 nedēļām;
- Sorafenibs: 400 mg sorafeniba divreiz dienā

Audzējs tika vērtēts ik pēc 8 nedēļām pirmos 12 mēnešus un turpmāk ik pēc 12 nedēļām. Dzīvildze tika vērtēta vienreiz mēnesī pirmos 3 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas un turpmāk vienreiz 2 mēnešos.

Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS), salīdzinot IMJUDO 300 mg viereizējas devas un durvalumaba kombināciju ar sorafenibu. Sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS), objektīvās atbildes reakcijas rādītājs pētnieka vērtējumā (*objective response rate*, ORR) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DoR) saskaņā ar RECIST v1.1 kritērijiem.

Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākotnējās iezīmes starp pētījuma grupām bija labi līdzsvarotas. Kopējās pētījuma populācijas sākotnējie demogrāfiskie rādītāji bija šādi: vīrieši (83,7 %), vecums < 65 gadi (50,4 %), baltā rase (44,6 %), aziāti (50,7 %), melnā rase vai afroamerikāņi (1,7 %), cita rase (2,3 %), ECOG FS statuss 0 (62,6 %); A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (99,5 %), makrovaskulāra invāzija (25,2 %), izplatīšanās ārpus aknām (53,4 %), sākotnējais AFP līmenis < 400 ng/ml (63,7 %), sākotnējais AFP līmenis ≥ 400 ng/ml (34,5 %), vīrusu etioloģija; B hepatīts (30,6 %), C hepatīts (27,2 %), neinfekcioza etioloģija (42,2 %), novērtējami PD-L1 dati (86,3 %), PD-L1 audzēja laukuma pozitivitāte (*tumour area positivity*, TAP) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [Ventana PD-L1 (SP263) tests].

Rezultāti ir iekļauti 4. tabulā un 1. attēlā.

4. tabula. Pētījumā HIMALAYA iegūtie efektivitātes rezultāti, lietojot IMJUDO 300 mg kombinācijā ar durvalumabu salīdzinājumā ar sorafenibu

Kombinācija ar durvalumabu salīdzinājuma ar sorafenibu		
	IMJUDO 300 mg + durvalumabs (n=393)	Sorafenibs (n=389)
Novērošanas ilgums		
Novērošanas mediāna (mēneši) ^a	33,2	32,2
OS		
Nāves gadījumu skaits (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)
RA (95 % TI)	0,78 (0,66; 0,92)	
p vērtība ^b	0,0035	
PFS		
Notikumu skaits (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	3,78 (3,68, 5,32)	4,07 (3,75, 5,49)
RA (95 % TI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	12 (3,1)	0
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
DoR mediāna (mēneši)	22,3	18,4

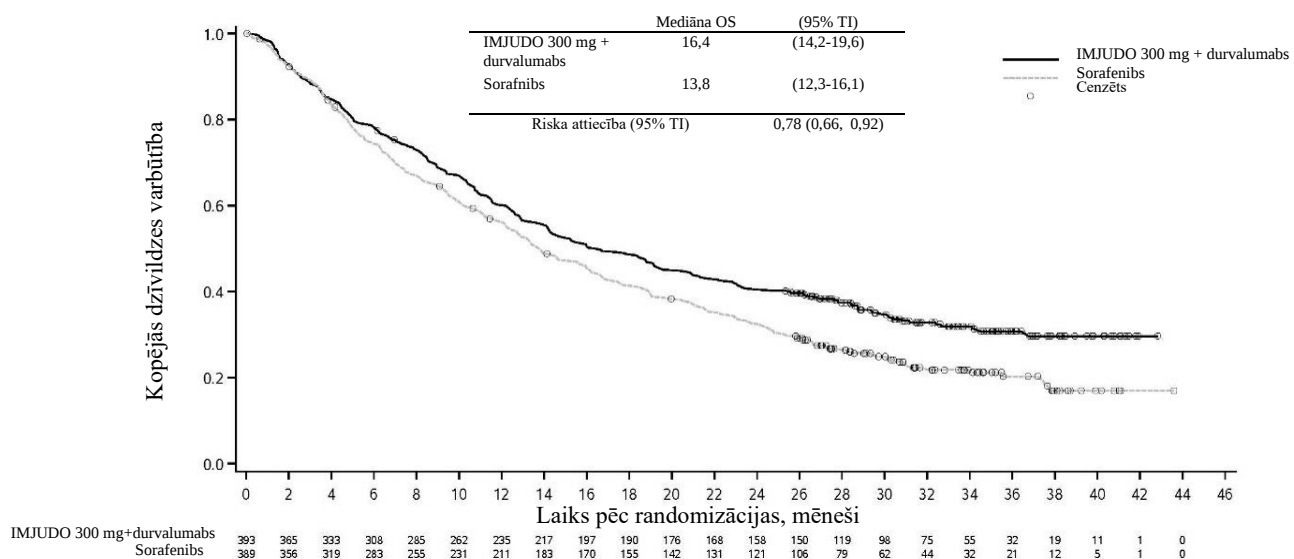
^aAprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi (ar apgrieztu cenzora indikatoru).

^bPamatojoties uz *Lan-DeMets alfa* izkliedes funkciju ar *O'Brien Fleming* tipa robežvērtībām un faktiski novēroto gadījumu skaitu, statistiskās ticamības paziņošanas robežvērtība IMJUDO 300 mg + durvalumabs salīdzinājumā ar Sorafenibu bija 0,0398 (*Lan* un *DeMets* 1983).

^cApstiprināta pilnīga atbildes reakcija.

TI = ticamības intervāls

1. attēls OS Kaplana-Meijera līkne



Pētījums POSEIDON bija veidots ar mērķi novērtēt durvalumaba efektivitāti, lietojot to kopā ar IMJUDO vai bez tā un kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju. POSEIDON bija randomizēts, atklāts daudzcentru pētījums 1013 pacientiem ar metastātisku NSŠPV bez sensibilizējošas epidermas augšanas faktora receptoru (*epidermal growth factor receptor*; EGFR) mutācijas vai anaplastiskas limfomas kināzes (ALK) aberācijām audzēja genomā. Iekļaušanai pētījumā bija piemēroti pacienti ar histoloģiski vai citoloģiski dokumentētu metastātisku NSŠPV. Pacientiem iepriekš nebija veikta ķīmijterapija vai jebkāda cita sistēmiska terapija metastātiska NSŠPV ārstēšanai. Pirms randomizācijas pacientiem, izmantojot Ventana PD-L1 (SP263) testu, bija jānosaka PD-L1 statuss. Iekļaušanas brīdī pacientiem funkcionālo spēju vērtējumam pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO)/Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG) kritērijiem bija jābūt 0 vai 1.

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvu vai iepriekš konstatētu autoimūnu slimību; aktīvām un/vai neārstētām metastāzēm galvas smadzenēs; imūndeficītu anamnēzē; tie, kuriem 14 dienu laikā pirms IMJUDO vai durvalumaba lietošanas ir veikta sistēmiska imūnsupresija, izņemot fizioloģiskas sistēmisko kortikosteroīdu devas lietošanu; pacienti, kuriem ir aktīva tuberkuloze, B vai C hepatīts vai HIV infekcija, kā arī pacienti, kuri 30 dienu laikā pirms un pēc IMJUDO un/vai durvalumaba lietošanas uzsākšanas ir saņēmuši dzīvu novājinātu vakcīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Randomizācija tika stratificēta atbilstoši audzēja šūnu (TC) PD-L1 ekspresijai (TC $\geq$ 50 % salīdzinājumā ar TC < 50 %), slimības stadijai (IVA stadija salīdzinājumā ar IVB stadiju, saskaņā ar Amerikas apvienotās vēža komitejas 8. izdevumu) un histoloģiskajai atradei (neplakanšūnu salīdzinājumā ar plakanšūnu).

Pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti šādai terapijai:

- 1. grupa: 75 mg IMJUDO kopā ar 1500 mg durvalumaba un platīnu saturošu ķīmijterapiju ik pēc 3 nedēļām 4 cikli, pēc tam 1500 mg durvalumaba ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā. IMJUDO piektā 75 mg deva tika ievadīta 16. nedēļā kopā ar durvalumaba 6. devu.
- 2. grupa: 1500 mg durvalumaba un platīnu saturoša ķīmijterapija ik pēc 3 nedēļām 4 cikli, pēc tam 1500 mg durvalumaba ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā.
- 3. grupa: platīnu saturoša ķīmijterapija ik pēc 3 nedēļām 4 cikli. Pacienti varēja saņemt 2 papildu ciklus (pēc randomizācijas pavisam 6 ciklus) atbilstoši klīniskām indikācijām un pētnieka atzinumam.

Pacientiem tika izmantota viena no šīm platīnu saturošas ķīmijterapijas shēmām:

- Neplakanšūnu NSŠPV
 - 500 mg/m² pemetrekseda kombinācijā ar karboplatīnu AUC 5-6 vai 75 mg/m² cisplatīna ik pēc 3 nedēļām. Ja pētnieks nav norādījis, ka šīs zāles ir kontrindicētas, var dot pemetrekseda uzturošu terapiju.
- Plakanšūnu NSŠPV
 - 1000 vai 1250 mg/m² gemcitabīna 1. un 8. dienā kopā ar 75 mg/m² cisplatīna vai karboplatīna AUC 5-6 1. dienā ik pēc 3 nedēļām.
- Neplakanšūnu vai plakanšūnu NSŠPV
 - 100 mg/m² nab-paklitaksela 1., 8. un 15. dienā kopā ar karboplatīnu AUC 5-6 1. dienā ik pēc 3 nedēļām.

Tika ievadītas ne vairāk kā piecas IMJUDO devas, izņemot gadījumus, kad tika konstatēta slimības progresēšana vai nepieņemama toksicitāte. Durvalumaba lietošana un atbilstoši histoloģiskai atradei nozīmēta pemetrekseda uzturoša terapija (ja piemērojama) tika turpināta līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Audzējs tika vērtēts 6. un 12. nedēļā pēc randomizācijas datuma un turpmāk ik pēc 8 nedēļām, līdz objektīvi tiek apstiprināta slimības progresēšana. Pēc terapijas izbeigšanas dzīvildze tika novērtēta ik pēc 2 mēnešiem.

Divi pētījuma primārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*; PFS) un kopējā dzīvildze (*overall survival*; OS), lietojot durvalumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombināciju (2. grupa), salīdzinājumā ar gadījumiem, kad tiek lietota tikai platīnu saturoša ķīmijterapija (3. grupa). Pētījuma galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija PFS un OS, lietojot IMJUDO, durvalumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombināciju (1. grupa), vai tikai platīnu saturošu ķīmijterapiju (3. grupa). Sekundārie mērķa kritēriji bija objektīvs atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*; ORR) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*; DoR). PFS, ORR un DoR tika vērtēti, veicot maskētu neatkarīgu centralizētu pārskatīšanu (*Blinded Independent Central Review*; BICR) saskaņā ar RECIST v1.1 kritērijiem.

Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākotnējās iezīmes starp pētījuma grupām bija labi līdzsvarotas. Kopējās pētījuma populācijas sākotnējie demogrāfiskie rādītāji bija šādi: vīrieši (76,0 %), vecums $\geq$ 65 gadi (47,1 %), vecums $\geq$ 75 gadi (11,3 %), vecuma mediāna 64 gadi (diapazons: 27-87 gadi), baltā rase (55,9 %), aziāti (34,6 %), melnā rase vai afroamerikāņi (2,0 %), cita rase (7,6 %), ne spāņu vai latīņamerikāņu izcelsme (84,2 %), smēķē pašlaik vai smēķējis agrāk (78,0 %), PVO/ECOG funkcionālo spēju statuss 0 (33,4 %), PVO/ECOG funkcionālo spēju statuss 1 (66,5 %). Slimības raksturojums bija šāds: IVA stadija (50,0 %), IVB stadija (49,6 %), audzēja histoloģiskās apakšgrupas: plakanšūnu (36,9 %), ne plakanšūnu audzējs (62,9 %), metastāzes galvas smadzenēs (10,5 %), PD-L1 ekspresija TC $\geq$ 50 % (28,8 %), PD-L1 ekspresija TC < 50 % (71,1 %).

Pētījumā tika pierādīta statistiski ticama OS uzlabošanās, lietojot IMJUDO, durvalumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombināciju (1. grupa) salīdzinājumā ar tikai platīnu saturošu ķīmijterapiju (3. grupa). Lietojot IMJUDO, durvalumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombināciju, tika pierādīta statistiski ticama PFS uzlabošanās salīdzinājumā ar gadījumiem, kad tiek izmantota tikai platīnu saturoša ķīmijterapija. Rezultāti ir apkopoti zemāk.

5. tabula. Pētījuma POSEIDON efektivitātes rezultāti

	1. grupa: IMJUDO, durvalumabs un platīnu saturoša ķīmijterapija (n=338)	3. grupa: platīnu saturoša ķīmijterapija (n=337)
OS ^a		
Nāves gadījumu skaits (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
RA (95 % TI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p vērtība ^c	0,00304	
PFS ^a		
Notikumu skaits (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
RA (95 % TI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p vērtība ^c	0,00031	
ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	2 (0,6)	0
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR mediāna (mēneši) (95 % TI) ^{d,e}	9,5 (7,2, NS)	5,1 (4,4, 6,0)

^a PFS analīze datu apkopošanas noslēguma dienā 2019. gada 24. jūlijā (novērošanas mediāna 10,15 mēneši). OS analīze datu apkopošanas noslēguma dienā 2021. gada 12. martā (novērošanas mediāna 34,86 mēneši).

Efektivitātes konstatēšanas robežvērtības (1. grupa salīdzinājumā ar 3. grupu: PFS 0,00735, OS 0,00797; divpusējā vērtība) tika noteikta, izmantojot *Lan-DeMets* alfa izkliedes funkciju, kas līdzinās *O'Brien Fleming* pieejai. PFS vērtēja BICR saskaņā ar RECIST v1.1. PFS vērtēja BICR saskaņā ar RECIST v1.1.

^bRA ir noteiktas, izmantojot Koksa pH modeli, kas stratificēts atbilstoši PD-L1, histoloģiskajai atradei un slimības stadijai.

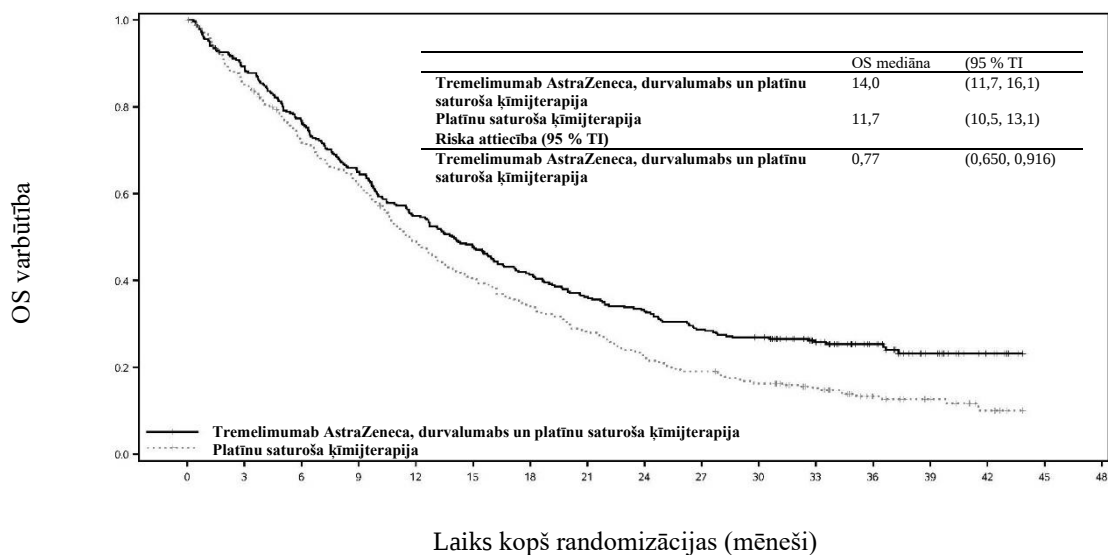
^cDivpusējā p vērtība, pamatojoties uz *log-rank* testu, kas stratificēts atbilstoši PD-L1, histoloģiskajai atradei un slimības stadijai.

^d Apstiprināta objektīva atbildes reakcija.

^e *Post-hoc* analīze.

NS = nav sasniegts, TI = ticamības intervāls

2. attēls. OS Kaplan-Meier līkne

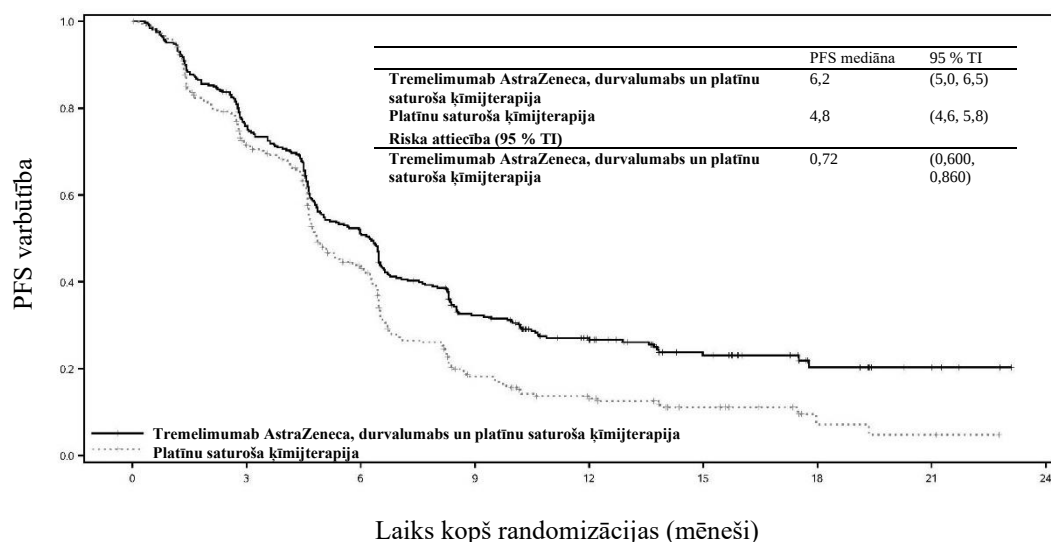


Riskam pakļauto pacientu skaits

Mēnesis

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO, durvalumabs un platīnu saturoša ķīmijterapija	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platīnu saturoša ķīmijterapija	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

3. attēls. PFS Kaplan-Meier līkne



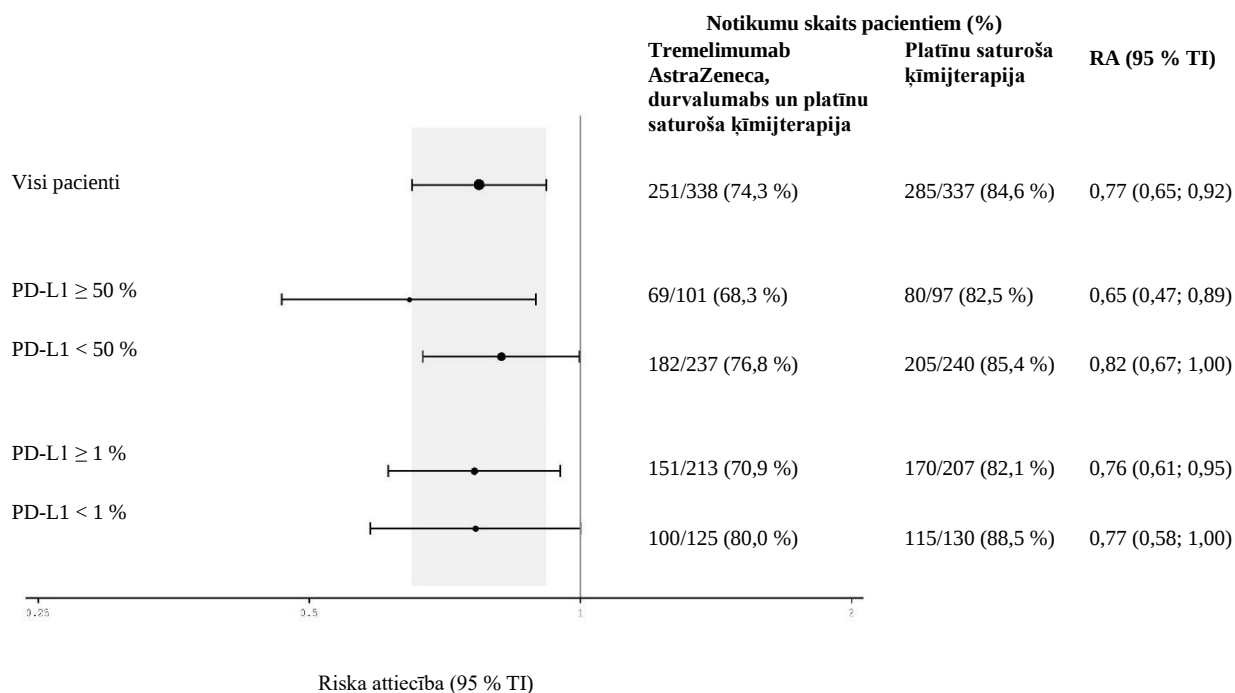
Riskam pakļauto pacientu skaits

Mēnesis

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO, durvalumabs un platīnu saturoša ķīmijterapija	338	243	161	94	56	32	13	5	0

4. attēlā ir apkopoti efektivitātes rezultāti attiecībā uz OS atkarībā no audzēja PD-L1 ekspresijas iepriekš definētās apakšgrupu analīzēs.

4. attēls. OS metaanalīzes diagramma atbilstoši PD-L1 ekspresijai IMJUDO, durvalumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombinācijai salīdzinājumā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju



Gados vecāku cilvēku populācija

Pētījuma POSEIDON IMJUDO, durvalumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombinācijas (n=35) un tikai platīnu saturošas ķīmijterapijas (n=40) grupās bija iekļauti pavisam 75 pacienti ≥75 gadu vecumā. Šajā pētījuma grupā, lietojot IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, tika novērots, ka OS RA ir 1,05 (95 % TI: 0,64, 1,71), salīdzinot ar platīnu saturošu ķīmijterapiju. Tā kā šī apakšgrupu analīze bija pētnieciska, viennozīmīgus secinājumus izdarīt nav iespējams, taču ieteicams ievērot piesardzību, apsverot šīs shēmas izmantošanu gados vecākiem pacientiem.

Pediatrikā populācija

IMJUDO un durvalumaba kombinācijas lietošanas drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pētījums D419EC00001 bija daudzcentru, atklāts, devas noteikšanas un devas palielināšanas pētījums, lai novērtētu IMJUDO un durvalumaba kombinācijas un pēc tam monoterapijas veidā lietota durvalumaba drošumu, provizorisko efektivitāti un farmakokinētiku pediatriem pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem norobežotiem audzējiem (izņemot primārus centrālās nervu sistēmas audzējus), kuriem slimība ir progresējusi un kuriem nav pieejama standartterapija. Pētījumā tika iekļauti 50 pediatriki pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem, kuriem bija primāri tādu kategoriju audzēji kā neiroblastoma, norobežoti audzēji un sarkoma. Pacienti ik pēc četrām nedēļām četru ciklu veidā intravenozi saņēma 1 mg/kg IMJUDO kombinācijā ar 20 mg/kg durvalumaba vai 30 mg/kg durvalumaba, un pēc tam durvalumabs ik pēc četrām nedēļām tika lietots monoterapijā. Deva noteikšanas fāzē pirms IMJUDO un durvalumaba kombinētās terapijas bija viens IMJUDO monoterapijas cikls, tomēr astoņu pacientu ārstēšana šajā fāzē tika pārtraukta pirms IMJUDO saņemšanas. Tas nozīmē, ka no 50 pētījumā iekļautajiem pacientiem

42 saņēma IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu, un 8 saņēma tikai durvalumabu. Devas palielināšanas fāzē tika ziņots, ka atbildes reakcijas vērtēšanas analizējamā kopā ORR bija 5,0 % (1 no 20 pacientiem). Jauni drošuma signāli attiecībā uz IMJUDO un durvalumaba zināmo drošuma profilu pieaugušajiem netika atklāti. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tremelimumaba farmakokinētika (FK) tika novērtēta tremelimumaba monoterapijai un kombinācijā ar durvalumabu, un kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Tremelimumaba FK tika pētīta pacientiem ar devām no 75 mg līdz 750 mg vai 10 mg/kg intravenozi vienreiz ik pēc 4 vai 12 nedēļām monoterapijas veidā vai ar vienu 300 mg devu. FK iedarbība palielinājās proporcionāli devai (lineāra FK), ja devas ≥ 75 mg. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta aptuveni 12 nedēļu laikā. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, kurā bija iekļauti pacienti (n=1605), kuri saņēma tremelimumaba monoterapiju vai kombinācijā ar citām zālēm devu diapazonā ≥ 75 mg (vai 1 mg/kg) ik pēc 3 vai 4 nedēļām, aprēķinātais tremelimumaba klīrenss (CL) un sadalījums (Vd) bija attiecīgi 0,309 l/dienā un 6,33 l. Terminālais pusperiods bija aptuveni 14,2 dienas. Tremelimumaba galvenie eliminācijas ceļi ir proteīnu katabolisms retikuloendoteliālajā sistēmā vai mērķa mediāta dispozīcija.

Īpašas pacientu grupas

Vecums (18-87 gadi), ķermeņa masa (34-149 kg), dzimums, pozitīvs antivielu pret zālēm (ADA) statuss, albumīna līmenis, ZBH līmenis, kreatinīna līmenis, audzēja veids, rase un ECOG/PVO statuss neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz tremelimumaba FK.

Nieru darbības traucējumi

Viegli (kreatinīna klīrenss (CrCL) 60-89 ml/min) un vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss (CrCL) 30-59 ml/min) neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz tremelimumaba FK. Smagu nieru darbības traucējumu (CrCL 15-29 ml/min) ietekme uz tremelimumaba FK nav zināma; nav iespējams novērtēt nepieciešamību pielāgot devu. Tomēr, tā kā IgG monoklonālās antivielas netiek primāri izvadītas caur nierēm, nav gaidāms, ka nieru darbības izmaiņas ietekmēs tremelimumaba iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Viegli aknu darbības traucējumi (bilirubīns $\leq$ NAR un ASAT $>$ NAR vai bilirubīns $>$ 1,0-1,5 $\times$ NAR un jebkāds ASAT līmenis) un vidēji smagi aknu darbības traucējumi (bilirubīns $>$ 1,5-3 $\times$ NAR un jebkāds ASAT līmenis) neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz tremelimumaba FK. Smagu aknu darbības traucējumu (bilirubīns $>$ 3,0 $\times$ NAR un jebkāds ASAT līmenis) ietekme uz tremelimumaba FK nav zināma; nav iespējams novērtēt nepieciešamību pielāgot devu, taču tā kā IgG monoklonālās antivielas netiek primāri izvadītas caur aknām, nav gaidāms, ka aknu darbības izmaiņas ietekmēs tremelimumaba iedarbību.

Pediātriskā populācija

Tremelimumaba un durvalumaba kombinācijas FK ir vērtēta pētījumā D419EC00001, kurā bija iekļauti 50 pediātriski pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem. Pacienti ik pēc četrām nedēļām četru ciklu veidā intravenozi saņēma 1 mg/kg tremelimumaba kombinācijā ar 20 mg/kg durvalumaba vai 30 mg/kg durvalumaba, un pēc tam durvalumabs ik pēc četrām nedēļām tika lietots monoterapijā. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, tremelimumaba sistēmiskā iedarbība pediātriskiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg un kuri ik pēc četrām nedēļām saņēma 1 mg/kg tremelimumaba, bija līdzīga iedarbībai pieaugušajiem, kuri ik pēc četrām nedēļām saņēma 1 mg/kg, turpretim pediātriskiem pacientiem ar ķermeņa masu < 35 kg, iedarbība bija mazāka nekā pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksiska ietekme uz dzīvniekiem

Ilgstošā 6 mēnešu pētījumā ar *Cynomolgus* sugas pērtiķiem ārstēšana ar tremelimumabu bija saistīta ar no devas atkarīgu noturīgas caurejas un ādas izsitumu, krevelīšu un vaļēju čūlu sastopamību, kas bija devu ierobežojoša. Šīs klīniskās pazīmes bija saistītas arī ar samazinātu ēstgribu un ķermeņa masu un perifēro limfmezglu pietūkumu. Histopatoloģiskie atradumi, kas korelē ar novērotajām klīniskajām pazīmēm, ietvēra atgriezenisku hronisku iekaisumu aklajā zarnā un resnajā zarnā, mononukleāro šūnu infiltrāciju ādā un hiperplāziju limfoīdos audos.

No devas atkarīga mononukleāro šūnu infiltrācijas sastopamības un smaguma palielināšanās ar vai bez mononukleāro šūnu iekaisuma tika novērota siekalu dziedzeros, aizkuņģa dziedzerī (acinārā), vairogdziedzerī, epitēlijķermenīšos, virsnieru dziedzerī, sirdī, barības vadā, mēlē, periportālajā aknu rajonā, skeleta muskuļos, prostatā, dzemdē, hipofīzē, acī (konjunktīva, ekstraokulārie muskuļi) un smadzeņu horoidālajā pinumā. Šajā pētījumā ar dzīvniekiem, kas tika ārstēti ar mazāko devu 5 mg/kg/nedēļā, NOAEL netika konstatēts, tomēr vidējā deva 15 mg/kg nedēļā tika uzskatīta par lielāko viegli toksisko devu (*highest non-severely toxic dose*, HNSTD). Šī deva nodrošināja uz iedarbību balstītu drošības rezervi 1,77-5,33 klīniski nozīmīgai iedarbībai pamatojoties uz klīnisko dozēšanas shēmu vai nu 300 mg vienreizējai devai, vai 75 mg ik pēc trim nedēļām..

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Tremelimumaba kancerogēnais un genotoksiskais potenciāls nav vērtēts.

Reproduktīvā toksikoloģija

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tika novērota mononukleāro šūnu infiltrācija prostatā un dzemdē. Tā kā dzīvniekiem fertilitātes pētījumi ar tremelimumabu nav veikti, šo atražu nozīme attiecībā uz fertilitāti nav zināma. Reproduktīvās spējas pētījumos tremelimumaba lietošana grūsnām *Cynomolgus* sugas pērtiķu mātītēm organoģenēzes laikā nebija saistīta ar toksisku ietekmi uz mātīti un neietekmēja grūtniecības zaudēšanas gadījumu skaitu, augļa ķermeņa masu, neizraisīja ārējas, viscerālas vai skeleta anomālijas un neizmainīja izvēlēto augļa orgānu masu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Trehalozes dihidrāts
Dinātrija edetāta dihidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi, uzglabājot 2°C-8°C.

Atšķaidīts šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 28 dienām 2°C-8°C temperatūrā un līdz 48 stundām istabas temperatūrā (līdz 25°C) kopš sagatavošanas brīža.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C- 8°C temperatūrā vai 12 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C), izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Pierādīts, ka mikroorganismi pagatavotajā infūziju šķīdumā neaug līdz 28 dienām 2°-8°C temperatūrā un līdz 48 stundām istabas temperatūrā (līdz 25°C) kopš sagatavošanas brīža.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šo zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ir pieejami divi IMJUDO iepakojuma lielumi:

- 1,25 ml koncentrāta (satur 25 mg tremelimumaba) 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un violetu atvāzamu alumīnija vāciņu . Iepakojumā ir 1 flakons.
- 15 ml koncentrāta (satur 300 mg tremelimumaba) 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un tumši zilu atvāzamu alumīnija vāciņu . Iepakojumā ir 1 flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīduma pagatavošana

IMJUDO tiek piegādāts vienas devas flakonā un nesatur nekādus konservantus, to lietojot, jāievēro aseptikas principi.

- Apskatiet, vai zāles nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. IMJUDO ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs šķīdums, bezkrāsains līdz iedzeltens. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai tajā ir redzamas daļiņas, iznīciniet flakonu. Nekratiet flakonu.
- Atvelciet no IMJUDO flakona(-iem) nepieciešamo tilpumu un pārnēsiet to uz intravenozo infūziju maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām. Atšķaidīto šķīdumu samaisiet, maigi apgrozot. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 0,1 mg/ml un 10 mg/ml. Nesasaldējiet un nekratiet šķīdumu.
- Jārīkojas uzmanīgi, lai saglabātu pagatavoto šķīdumu sterilitāti.
- Pēc zāļu atvilkšanas neduriet adatu vēlreiz flakonā.
- Iznīciniet flakonā atlikušo neizlietoto daļu.

Ievadīšana

- Ievadīt šķīdumu infūzijām intravenozi 60 minūšu laikā caur intravenozo sistēmu ar sterilu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 vai 0,22 mikronu iekšējo filtru.
- Neievadīt vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūziju sistēmu.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/22/1713/001 25 mg flakons
EU/1/22/1713/002 300 mg flakons

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 20. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms IMJUDO laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar vietējo kompetento iestādi jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Papildu riska mazināšanas pasākumu mērķis ir uzlabot informētību un sniegt informāciju par imūnsistēmas mediētu nevēlamo blakusparādību simptomiem.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā IMJUDO tirgo, visiem ārstiem, kuri varētu izmantot IMJUDO, būtu pieejama/izsniegta šāda pacientiem domāta izglītojoša pakete:

Pacienta kartīte

Galvenie pacienta kartītē iekļautie vēstījumi:

- brīdinājums, ka var rasties imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības (nespeciālistiem saprotamā formā) un ka tās var būt nopietnas;
- imūnsistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību simptomu apraksts;
- atgādinājums par nepieciešamību nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, lai pārrunātu pazīmes un simptomus;
- vieta zāļu parakstītāja kontaktinformācijai;
- atgādinājums vienmēr nēsāt kartīti līdzī.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ARĒJA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMJUDO 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tremelimumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 20 mg tremelimumaba.
Vienā flakonā ar 1,25 ml koncentrāta ir 25 mg tremelimumaba.
Vienā flakonā ar 15 ml koncentrāta ir 300 mg tremelimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, trehalozes dihidrāts, dinātrijs edetāta dihidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

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

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1713/001 25 mg flakons

EU/1/22/1713/002 300 mg flakons

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

IMJUDO 20 mg/ml sterils koncentrāts
tremelimumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA

AstraZeneca

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

IMJUDO 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *tremelimumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IMJUDO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms IMJUDO lietošanas
3. Kā Jums ievada IMJUDO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IMJUDO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IMJUDO un kādam nolūkam to lieto

IMJUDO ir pretvēža līdzeklis. Tas satur aktīvo vielu tremelimumabu, kas pieder pie zālēm, ko sauc par *monoklonālām antivielām*. Šīs zāles ir veidotas tā, lai organismā atpazītu specifisku mērķa vielu. IMJUDO darbojas, palīdzot imūnsistēmai uzveikt vēzi.

IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu lieto, lai ārstētu aknu vēža veidu, ko sauc par progresējošu vai nerezecējamu hepatocelulāro karcinomu (HCK). To lieto, ja Jūsu HCK:

- nevar izoperēt (neoperējams), un
- var būt izplatījies aknās vai citās ķermeņa daļās.

IMJUDO lieto, lai pieaugušajiem ārstētu noteikta veida plaušu vēzi (progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi). To lieto kombinācijā ar citām pretvēža zālēm (durvalumabu un ķīmijterapiju).

Tā kā IMJUDO tiks lietots kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ir svarīgi izlasīt arī šo citu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā IMJUDO darbojas, vai kādēļ šīs zāles ir Jums parakstītas, vaicāiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms IMJUDO lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt IMJUDO šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tremelimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms IMJUDO ievadīšanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir autoimūna slimība (slimība, kuras gadījumā organisma imūnā sistēma uzbrūk savām šūnām);
- ja Jums ir pārstādīts kāds orgāns;

- ja Jums ir plaušu darbības vai elpošanas traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi.

Ja kaut kas no iepriekš minētā varētu attiekties uz Jums, pirms IMJUDO lietošanas **konsultējieties ar ārstu.**

IMJUDO ievadīšanas laikā Jums var būt dažas **nopietnas blakusparādības.**

Ārsts Jums var nozīmēt citas zāles, kas novērš smagākas komplikācijas un palīdz mazināt simptomus. Ārsts var atlikt nākamās IMJUDO devas ievadīšanu vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar IMJUDO.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- pirmreizējs vai progresējošs klepus; elpas trūkums; sāpes krūškurvī (var būt **plaušu** iekaisums pazīmes);
- slikta dūša vai vemšana; vājāka izsalkuma sajūta; sāpes vēdera labajā pusē; ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā; miegainība; tumšs urīns vai vieglāka nekā parasti asiņošanas vai asinsizplūdumu rašanās var būt **aknu** iekaisuma pazīmes;
- caureja vai biežāka vēdera izeja nekā parasti; melni, darvai līdzīgi vai lipīgi izkārnījumi ar asiņu vai gļotu piejaukumu; stipras sāpes vai jutīgums vēderā (var būt **zarnu** iekaisuma vai zarnu plīsuma pazīmes);
- ātra sirdsdarbība; ārkārtējs nogurums; ķermeņa masas palielināšanās vai zudums; reibonis vai ģībonis; matu izkrišana; aukstuma sajūta; aizcietējums; galvassāpes, kas neizzūd, vai neparastas galvassāpes (var būt **dziedzeru**, īpaši vairogdziedzera, virsnieru, hipofīzes vai aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes);
- spēcīgāka izsalkuma un slāpju sajūta nekā parasti; biežāka urinācija nekā parasti; augsts cukura līmenis asinīs; ātra un dziļa elpošana; apjukums; salda elpas smarža; salda vai metāliska garša mutē vai citāda urīna vai sviedru smarža (var būt **cukura diabēta** pazīmes);
- samazināts izdalītā urīna daudzums (var būt **nieru** iekaisuma pazīme);
- izsitumi; nieze; pūšļi uz ādas vai čūlas mutē vai uz citām mitrām virsmām (var būt **ādas** iekaisuma pazīmes);
- sāpes krūškurvī; elpas trūkums; neritmiska sirdsdarbība (var būt **sirds muskuļa** iekaisuma pazīmes);
- muskuļu sāpes vai vājums vai ātrs muskuļu nogurums (var būt **muskuļu** iekaisuma vai citu bojājumu pazīmes);
- drebuļi vai trīcēšana, nieze vai izsitumi, pietvīkums, elpas trūkums vai sēkšana, reibonis vai drudzis (var būt **ar infūziju saistītu reakciju** pazīmes);
- krampji; spranda stīvums; galvassāpes; drudzis; drebuļi; vemšana; acu jutība pret gaismu; apjukums un miegainība (var būt **galvas smadzeņu** vai galvas un **muguras smadzeņu** apvalka iekaisuma pazīmes);
- muguras smadzeņu iekaisums (transversais mielīts): simptomi var būt sāpes, nejutīgums, tirpšana vai vājums rokās vai kājās; urīnpūšļa vai zarnu problēmas, tostarp nepieciešamība urinēt biežāk, urīna nesaturēšana, apgrūtināta urinēšana un aizcietējums;
- sāpes; plaukstu, pēdu vai roku vājums un paralīze (var būt **nervu** iekaisuma pazīmes, Gijēna-Barē sindroms);
- locītavu sāpes, tūska un/vai stīvums (tās var būt **locītavu** iekaisuma jeb imūnsistēmas mediēta artrīta pazīmes);
- acu apsārtums, acu sāpes, jutība pret gaismu un/vai redzes pārmaiņas (tās var būt **acu** iekaisuma jeb uveīta pazīmes);
- asiņošana (no deguna vai smaganām) un/vai asinsizplūdums (var būt **maza trombocītu skaita** pazīmes).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no iepriekš minētajiem simptomiem.

Bērni un pusaudži

IMJUDO nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un IMJUDO

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu izcelsmes zālēm un bezrecepšu zālēm.

Grūtniecība un fertilitāte

Šīs zāles **nav ieteicams lietot grūtniecības laikā**. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, informējiet ārstu. Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums IMJUDO terapijas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas ir jālieto efektīva kontracepcija.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai IMJUDO cilvēkam izdalās mātes pienā. Ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jums var ieteikt nebarot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

IMJUDO nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču, ja Jums rodas blakusparādības, kas ietekmē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, Jums jāievēro piesardzība.

IMJUDO satur maz nātrija

IMJUDO satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

IMJUDO satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,3 mg polisorbāta 80 katrā 1,25 ml flakonā, vai 3 mg polisorbāta 80 15 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā Jums ievada IMJUDO

IMJUDO Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Ārsts Jums IMJUDO ievadīs pilienvaidā vēnā (infūzijā) aptuveni 1 stundas laikā.

To ievada kombinācijā ar durvalumabu aknu vēža ārstēšanai.

Ieteicamā deva:

- Ja Jūs sverat 40 kg vai vairāk, deva ir 300 mg kā vienreizēja deva.
- Ja Jūs sverat mazāk par 40 kg, deva būs 4 mg uz kg ķermeņa svara.

Ja IMJUDO lieto kombinācijā ar durvalumabu aknu vēža ārstēšanai, Jums vispirms tiks ievadīts IMJUDO, pēc tam durvalumabs.

Ja IMJUDO lieto kombinācijā ar durvalumabu aknu vēža ārstēšanai, Jums vispirms tiks ievadīts IMJUDO, pēc tam durvalumabs.

To ievada kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju plaušu vēža ārstēšanai.

Ieteicamā deva:

- ja Jūs sverat 34 kg vai vairāk, deva ir 75 mg ik pēc 3 nedēļām;
- ja Jūs sverat mazāk par 34 kg, deva būs 1 mg uz kg ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām.

Parasti Jums ievadīs pavisam piecas IMJUDO devas. Pirmās 4 devas tiek ievadītas 1., 4., 7. un 10. nedēļā. Piektā deva parasti tiek ievadīta 6 nedēļas vēlāk 16. nedēļā. Ārsts nolems, tieši cik ārstēšanas cikli Jums nepieciešami.

Lietojot IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju, Jums vispirms tiks ievadīts IMJUDO, tad durvalumabs un pēc tam ķīmijterapija.

Ja neesat ieradies uz IMJUDO ievadīšanas vizīti

Ļoti svarīgi, lai Jūs neizlaistu šo zāļu devu. Ja esat izlaidis vizīti, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**, lai vienotos par citu vizītes laiku.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par Jūsu ārstēšanu, vaicājiert ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

IMJUDO ievadīšanas laikā Jums var būt dažas nopietnas blakusparādības. Detalizētu blakusparādību sarakstu **skatīt 2. punktā**.

Ja Jums rodas kādas no šīm blakusparādībām, par kurām ziņots klīniskajā pētījumā pacientiem, kuri IMJUDO saņēma kombinācijā ar durvalumabu, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu**.

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lietoja IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu, ziņots par šādām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- pavājināta vairogdziedzera darbība, kas var izraisīt nogurumu vai svara pieaugumu
- klepus
- caureja
- sāpes vēderā
- novirzes aknu testos (paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis; paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis)
- ādas izsitumi
- nieze
- drudzis
- kāju pietūkums (perifēra tūska)

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- augšējo elpceļu infekcija
- plaušu infekcija (pneimonija)
- gripai līdzīga slimība
- zobu un mutes mīksto audu infekcijas
- pastiprināta vairogdziedzera darbība, kas var izraisīt ātru sirdsdarbību vai svara zudumu
- vairogdziedzera iekaisums (tireoidīts)
- samazināta virsnieru dziedzera ražoto hormonu sekrēcija, kas var izraisīt nogurumu
- plaušu iekaisums (pneimnīts)
- novirzes aizkuņģa dziedzera funkcionālo testu pārbaudēs
- zarnu iekaisums (kolīts)
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts)
- aknu iekaisums (hepatīts)
- ādas iekaisums
- nakts svīšana
- muskuļu sāpes (mialģija)
- novirzes no normas nieru darbības testā (paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs)
- sāpīga urinēšana (dizūrija)
- reakcija uz zāļu infūziju, kas var izraisīt drudzi vai pietvīkumu

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- sēnīšu infekcija mutē
- mazs trombocītu skaits ar pārmērīgas asiņošanas un zilumu pazīmēm (imūnā trombocitopēnija)
- nepietiekama hipofīzes darbība; hipofīzes iekaisums
- 1. tipa cukura diabēts
- stāvoklis, kad muskuļi kļūst vāji un rodas ātrs muskuļu nogurums (*myasthenia gravis*)
- apvalka iekaisums ap muguras smadzenēm un galvas smadzenēm (meningīts)
- sirds iekaisums (miokardīts)
- aizsmakusi balss (disfonija)
- plaušu audu rētas
- pūšļu veidošanās uz ādas
- muskuļu iekaisums (miozīts)
- muskuļu un asinsvadu iekaisums
- nieru iekaisums (nefrīts), kas var samazināt urīna daudzumu
- locītavu iekaisums (imūnsistēmas mediēts artrīts)

Reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- bezcukura diabēts
- acs iekaisums (uveīts);
- smadzeņu iekaisums (encefalīts)
- nervu iekaisums (Gijēna-Barē sindroms)
- caurums zarnā (zarnu perforācija)
- celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc tam glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā)
- urīnpūšļa iekaisums (cistīts). Pazīmes un simptomi var būt bieža un/vai sāpīga urinēšana, vēlme urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiediens vēdera lejasdaļā

Citas blakusparādības, par kurām ziņots un kuru biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- muguras smadzeņu daļas iekaisums (transversais mielīts)
- aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja)

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lietoja IMJUDO kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, ziņots par šādām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- augšējo elpceļu infekcijas;
- plaušu infekcija (pneimonijs);
- mazs sarkano asins šūnu skaits;
- mazs balto asins šūnu skaits;
- mazs trombocītu skaits;
- pavājināta vairogdziedzera darbība, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos;
- samazināta ēstgriba;
- klepus;
- slikta dūša;
- caureja;
- vemšana;
- aizcietējums;
- novirzes aknu analīžu rezultātos (paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis; paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis);
- matu izkrišana;
- izsitumi uz ādas;
- nieze;

- locītavu sāpes (artralģija);
- noguruma sajūta vai vājums;
- drudzis.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- gripai līdzīga slimība;
- sēnīšu infekcija mutes dobumā;
- mazs balto asins šūnu skaits ar drudža pazīmēm;
- mazs sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaits (pāncitopēnija);
- pārmērīgi aktīvs vairogdziedzeris, kas var izraisīt ātru sirdsdarbību vai ķermeņa masas zudumu;
- pazemināts virsnieru sintezēto hormonu līmenis, kas var izraisīt nogurumu;
- pavājināta hipofīzes darbība; hipofīzes iekaisums;
- vairogdziedzera iekaisums (tireoidīts);
- nervu iekaisums, kas izraisa nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes rokās un kājās (perifēra neiropātija);
- plaušu iekaisums (pneimonīts);
- aizsmakusi balss (disfonija);
- mutes vai lūpu iekaisums;
- novirzes aizkuņģa dziedzera funkcionālo testu rezultātos;
- vēdersāpes;
- tievās vai resnās zarnas iekaisums (kolīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- aknu iekaisums, kas var izraisīt sliktu dūšu vai vājāku izsalkuma sajūtu (hepatīts);
- muskuļu sāpes (mialģija);
- patoloģiski nieru funkcionālo testu rezultāti (paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs);
- sāpīga urinācija (dizūrija);
- kāju pietūkums (perifēra tūska);
- reakcija uz zāļu infūziju, kas var izraisīt drudzi vai pietvīkumu.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- zobu un mutes mīksto audu infekcijas;
- mazs trombocītu skaits ar pārmērīgas asiņošanas un asinsizplūdumu pazīmēm (imūna trombocitopēnija);
- bezcukura diabēts;
- 1. tipa cukura diabēts;
- galvas smadzeņu iekaisums (encefalīts);
- sirds muskuļa iekaisums (miokardīts);
- plaušu audu sarētošanās;
- pūšļu veidošanās uz ādas;
- svīšana naktī;
- ādas iekaisums;
- muskuļu iekaisums (miozīts);
- muskuļu un asinsvadu iekaisums;
- nieru iekaisums (nefrīts), kas var samazināt urīna daudzumu;
- urīnpūšļa iekaisums (cistīts). Pazīmes un simptomi var būt bieža un/vai sāpīga urinācija, neatliekama vajadzība urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiediena sajūta vēdera lejasdaļā;
- acs iekaisums (uveīts).
- locītavu iekaisums (imūnsistēmas mediēts artrīts).

Reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- stāvoklis, kad muskuļi kļūst vāji un ātri nogurst (*myasthenia gravis*);
- nervu iekaisums (Gijēna-Barē sindroms);
- muguras un galvas smadzeņu apvalka iekaisums (meningīts);
- caurums zarnā (zarnas perforācija);

- celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc tam glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā).

Citas blakusparādības, par kurām ziņots ar nezināmu biežumu (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- muguras smadzeņu daļas iekaisums (transversais mielīts).
- aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja;

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IMJUDO

IMJUDO Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā, un par šo zāļu uzglabāšanu būs atbildīgi veselības aprūpes speciālisti.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet, ja šīs zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur redzamas daļiņas.

Neglabājiet infūziju šķīduma neizlietoto daļu atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IMJUDO satur

Aktīvā viela ir tremelimumabs.

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg tremelimumaba.

Katrā flakonā ir 300 mg tremelimumaba / 15 ml koncentrāta vai 25 mg tremelimumaba / 1,25 ml koncentrāta.

Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, trehalozes dihidrāts, dinātrijs edetāta dihidrāts (skatīt 2. punktu, "IMJUDO satur maz nātrija"), polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

IMJUDO ārējais izskats un iepakojums

IMJUDO koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir sterils, konservantus nesaturošs, dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums bez redzamām daļiņām.

Tas ir pieejams iepakojumos pa 1 stikla flakonam ar 1,25 ml koncentrāta vai pa 1 stikla flakonam ar 15 ml koncentrāta.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 8089900

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 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Infūzijas pagatavošana un ievadīšana

- Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmās zāles nesatur daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Koncentrāts ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums bez redzamām daļiņām. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai tajā ir redzamas daļiņas, iznīciniet flakonu.
- Nekratiet flakonu.
- Atvelciet no flakona(-iem) nepieciešamo koncentrāta tilpumu un pārnēsiet to uz intravenozo maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdums injekcijām, lai atšķaidītu šķīdumu līdz galīgajai koncentrācijai diapazonā no 0,1 līdz 10 mg/ml. Atšķaidīto šķīdumu samaisiet, maigi apgrozot.
- Zāles izlietojiet tūlīt pēc atšķaidīšanas. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt. Ja šķīdums netiek lietots uzreiz, kopējais laiks no flakona aizdares caurduršanas līdz ievadīšanas sākumam nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C-8 °C temperatūrā vai 12 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Uzglabājot ledusskapī, intravenozai ievadīšanai paredzētajiem maisiem pirms lietošanas jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Ievadiet šķīdumu infūzijām intravenozi 1 stundas laikā, izmantojot sterilu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 vai 0,22 mikronu iekšējo filtru.
- Neievadiet vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūziju sistēmu.

- IMJUDO ir viena deva. Iznīciniet flakonā atlikušo neizlietoto daļu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

IV PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU
PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par tremelimumabu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par transverso mielītu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un transverso mielītu ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāgroza informācija par tremelimumabu saturošām zālēm.

Ņemot vērā pieejamos datus par rabdmiolīzi no literatūras un spontāniem ziņojumiem, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un rabdmiolīzi ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka atbilstoši jāgroza informācija par trovalimumabu saturošām zālēm.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tremelimumabu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu tremelimumabu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.