

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

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Tremelimumabs ir cilvēka anticitotoksiskā T limfocītu antigēna 4 (CTLA-4) imūnglobulīns G2 IgG2a monoklonāla antivielas, kas ar rekombinantas 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 nedzeltens 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

Tremelimumab AstraZeneca kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju ir paredzēts pirmās līnijas 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 Tremelimumab AstraZeneca jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā.

Devas

Tremelimumab AstraZeneca ieteicamā deva ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Tremelimumab AstraZeneca ieteicamā deva

Indikācija	Tremelimumab AstraZeneca ieteicamā deva	Terapijas ilgums
Metastātisks NSŠPV	<u>Platīnu saturošas ķīmijterapijas laikā:</u> 75 mg ^c kombinācijā ar 1500 mg durvalumaba ^b un platīnu saturošu	Ne vairāk kā 5 devas. Ja slimība progresē vai ir radusies nepieņemama toksicitāte, pacienti var saņemt mazāk nekā

Indikācija	Tremelimumab AstraZeneca ieteicamā deva	Terapijas ilgums
	ķīmijterapiju^c ik pēc 3 nedēļām (21 dienas) 4 ciklus (12 nedēļas). <u>Pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas:</u> 1500 mg durvalumaba^c ik pēc 4 nedēļām un pemetrekseda uzturošā terapija atbilstoši histoloģiskajai atradei^{c,d} ik pēc 4 nedēļām. Tremelimumab AstraZeneca piektā 75 mg deva^{e,f} jāievada 16. nedēļā līdztekus durvalumaba 6. devai.	piecas Tremelimumab AstraZeneca devas kombinācijā ar 1500 mg durvalumaba un platīnu saturošu ķīmijterapiju.

^a Pacienti ar metastātisku NSŠPV, kuriem ķermeņa masa ir 34 kg vai mazāka, jāsaņem ķermeņa masai pielāgota deva, kas atbilst 1 mg/kg Tremelimumab AstraZeneca, līdz ķermeņa masa palielinās un pārsniedz 34 kg. Pacienti, kuriem ķermeņa masa ir 30 kg vai mazāka, jāsaņem ķermeņa masai pielāgota deva, kas atbilst 20 mg/kg durvalumaba, līdz ķermeņa masa palielinās un pārsniedz 30 kg.

^b Lietojot Tremelimumab AstraZeneca kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, informāciju par durvalumaba dozēšanu skatīt zāļu aprakstā (ZA).

^c Lietojot Tremelimumab AstraZeneca kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, informāciju par nab-paklitaksela, gemcitabīna, pemetrekseda un karboplatīna vai cisplatīna dozēšanu skatīt ZA.

^d Jāapsver uzturoša pemetrekseda lietošana pacientiem ar neplakansūnu audzējiem, kuri platīnu saturošas ķīmijterapijas posmā saņēmuši ārstēšanu ar pemetreksedu un karboplatīnu/cisplatīnu.

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

^f Ja pacienti saņem mazāk nekā 4 platīnu saturošas ķīmijterapijas ciklus, pārējie Tremelimumab AstraZeneca cikli (līdz pavisam 5 cikliem) jāievada pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas.

Lietojot Tremelimumab AstraZeneca kombinācijā ar durvalumabu, devas palielināšana vai samazināšana netiek ieteikta. Ņemot vērā zāļu drošumu un panesamību konkrētam pacientam, var būt jāpārtrauc vai pilnīgi jāizbeidz šo zāļu lietošana, skatīt 2. tabulu.

Vadlīnijas par to, kā ārstēt imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, ir iekļautas 2. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Skatīt arī durvalumaba zāļu aprakstu.

2. tabula. Ieteikumi par terapijas pielāgošanu un Tremelimumab AstraZeneca lietošanu kombinācijā ar durvalumabu

Nevēlamās blakusparādības	Smagums ^a	Terapijas pielāgošana	Ārstēšana ar kortikosteroīdiem, ja nav norādīts citādi ^b
Imūnsistēmas mediēts pneimonīts/intersticiāla plaušu slimība	2. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu ^c	Sākt lietot no 1 līdz 2 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot.
	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 ^c	Sākt lietot no 1 līdz 2 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam

Nevēlamās blakusparādības	Smagums ^a	Terapijas pielāgošana	Ārstēšana ar kortikosteroīdiem, ja nav norādīts citādi ^b
	ALAT vai ASAT > 5 - ≤ 10 x NAR	Pārtraukt durvalumaba lietošanu un pilnīgi izbeigt Tremelimumab AstraZeneca lietošanu	devu pakāpeniski samazinot.
	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 mediēts kolīts vai caureja	2. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu ^c	Sākt lietot no 1 līdz 2 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot.
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu	
Zarnu perforācija	JEBKĀDA pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu	Ja ir aizdomas par zarnu perforāciju, nekavējoties jākonsultējas ar ķirurgu.
Imūnsistēmas mediēta hipertireoze, tireoidīts	2. - 4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz pacienta stāvoklis ir klīniski stabils	Simptomātiska terapija, skatīt 4.8. apakšpunktu.
Imūnsistēmas mediēta hipotireoze	2. - 4. pakāpe	Bez izmaiņām	Uzsākt vairogdziedzera hormonu aizstājterapiju atbilstoši klīniskām indikācijām.
Imūnsistēmas mediēta virsnieru mazspēja vai hipofizīts/hipopituitārisms	2. - 4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz pacienta stāvoklis ir klīniski stabils	Sākt lietot no 1 līdz 2 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot, un hormonu aizstājterapiju atbilstoši klīniskām indikācijām.
Imūnsistēmas mediēta 1. tipa cukura diabēts	2. - 4. pakāpe	Bez izmaiņām	Uzsākt ārstēšanu ar insulīnu atbilstoši klīniskām indikācijām.

Nevēlamās blakusparādības	Smagums ^a	Terapijas pielāgošana	Ārstēšana ar kortikosteroīdiem, ja nav norādīts citādi ^b
Imūnsistēmas mediēts nefrīts	2. pakāpe un kreatinīna līmenis serumā > 1,5 - 3 x (NAR vai sākotnējais līmenis)	Pārtraukt zāļu lietošanu ^c	Sākt lietot no 1 līdz 2 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot.
	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	Pārtraukt zāļu lietošanu ^c	Sākt lietot no 1 līdz 2 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot.
	3. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu	
	4. pakāpe		
Imūnsistēmas mediēts miokardīts	2. - 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu	Sākt lietot no 2 līdz 4 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot ^e .
Imūnsistēmas mediēts miozīts/polimiozīts	2. vai 3. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu ^{c,f}	Sākt lietot no 1 līdz 2 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot.
	4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu	
Ar infūziju saistītas reakcijas	1. vai 2. pakāpe	Pārtraukt vai palēnināt infūzijas ātrumu	Var apsvērt premedikāciju turpmāku infūzijas izraisītu reakciju profilaksei.
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu	Ārstēt smagas ar infūziju saistītas reakcijas saskaņā ar iestādē spēkā esošo standartu, atbilstošām klīniskās prakses vadlīnijām un/vai speciālistu biedrību sagatavotām vadlīnijām.
Infekcija	3. vai 4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz pacienta stāvoklis ir klīniski stabils	

Nevēlamās blakusparādības	Smagums ^a	Terapijas pielāgošana	Ārstēšana ar kortikosteroīdiem, ja nav norādīts citādi ^b
Imūnsistēmas mediēta <i>myasthenia gravis</i>	2. - 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu	Sākt lietot no 1 līdz 2 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot.
Imūnsistēmas mediēts encefalīts	2. - 4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu	Sākt lietot no 1 līdz 2 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot.
Citas imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības ^g	2. vai 3. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu ^c	Sākt lietot no 1 līdz 2 mg/kg dienā prednizona vai tā ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot.
	4. pakāpe	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu	
Ar imūno sistēmu nesaistītas nevēlamās blakusparādības	2. un 3. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz tiek sasniegta ≤ 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 stāvokļa uzlabošanās līdz ≤ 1. pakāpei jāsāk un vismaz 1 mēnesi jāturpina kortikosteroīda devas pakāpeniska samazināšana. Ja stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, apsvērt kortikosteroīdu devas palielināšanu un/vai papildu sistēmisku imūnsupresantu lietošanu.

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

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

^e Ja 2-3 dienu laikā nav uzlabošanās, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, nekavējoties jāsāk papildu imūnsupresīva terapija. Pēc izzušanas (< 1. pakāpe) jāsāk un vismaz 1 mēnesi jāturpina kortikosteroīda devas pakāpeniska samazināšana.

^f Pilnīgi izbeigt Tremelimumab AstraZeneca un durvalumaba lietošanu, ja nevēlamā blakusparādība 30 dienu laikā nav mazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei vai ja ir konstatējamās elpošanas mazspējas pazīmes.

^g Ietver imūno trombocitopēniju un pankreatītu.

^h Izņemot 4. pakāpes laboratorisko rādītāju novirzes, par kurām lēmums pārtraukt ārstēšanu ir jāpieņem, pamatojoties uz pavadošajām klīniskajām pazīmēm/simptomiem un klīnisko vērtējumu.

Ja ir aizdomas par imūnsistēmas mediētām nevēlamām blakusparādībām, jāveic atbilstoša novērtēšana, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Tremelimumab AstraZeneca drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem Tremelimumab AstraZeneca devas pielāgošana netiek ieteikta. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. Tā kā tremelimumaba klīrenss caur aknām notiek nelielā daudzumā, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Tremelimumab AstraZeneca devas pielāgošana netiek ieteikta, jo kopējās iedarbības atšķirības nav gaidāmas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Tremelimumab AstraZeneca ir paredzēts intravenozai lietošanai, pēc atšķaidīšanas tas tiek ievadīts 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Lietojojot Tremelimumab AstraZeneca kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, zāļu lietošanas dienā Tremelimumab AstraZeneca tiek ievadīts vispirms, tad durvalumabs un pēc tam platīnu saturoša ķīmijterapija.

Lietojojot Tremelimumab AstraZeneca kā piekto devu kombinācijā ar durvalumabu un pemetrekseda uzturošo terapiju 16. nedēļā, zāļu lietošanas dienā Tremelimumab AstraZeneca tiek ievadīts vispirms, tad durvalumabs un pēc tam pemetrekseda uzturošā terapija.

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

Pirmā cikla laikā pēc Tremelimumab AstraZeneca tiek ievadīts durvalumabs, tā ievadīšanu sākot aptuveni 1 stundu (ne ilgāk kā 2 stundas) pēc Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca ievadīšanas, un laika periodu starp durvalumaba infūzijas beigām un ķīmijterapijas sākumu var samazināt līdz 30 minūtēm.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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 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.

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 un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju un periodiski tās laikā, kā arī atbilstoši klīniskam novērtējumam jākontrolē, vai pacientiem nerodas patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti. Imūnsistēmas mediēts hepatīts jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem.

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 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.

Imūnsistēmas mediētas endokrinopātijas

Imūnsistēmas mediēta hipotireoze, hipertireoze un tireoidīts

Imūnsistēmas mediēta hipotireoze, hipertireoze un tireoidīts radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā 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 mediēta virsnieru mazspēja

Imūnsistēmas mediēta virsnieru mazspēja radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā 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.

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 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.

Imūnsistēmas mediēts hipofizīts/hipopituitārisms

Imūnsistēmas mediēts hipofizīts vai hipopituitārisms radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā 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.

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 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.

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 tremelimumabu saņēma kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar PD-1 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.

Imūnsistēmas mediēts miokardīts

Imūnsistēmas mediēts miokardīts, kas var būt letāls, radās pacientiem, kuri tremelimumabu saņēma kombinācijā 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.

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 tremelimumabu un durvalumaba kombināciju, ir novērotas šādas imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības: *myasthenia gravis*, miozīts, polimiozīts, meningīts, encefalīts, Gijēna-Barē sindroms, imūna trombocitopēnija un neinfekciozs cistīts. Jākontrolē, vai pacientiem nerodas pazīmes un simptomi, un pacienti jāārstē saskaņā ar 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Jākontrolē, vai pacientiem nerodas ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuri tremelimumabu saņem kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju, ir ziņots par smagām ar infūziju saistītām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar infūziju saistītas reakcijas jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem.

Ar slimību saistīti 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 5.1. apakšpunktu). Ieteicams rūpīgi apsvērt iespējamo ieguvumu/risku no šīs shēmas izmantošanas konkrētam pacientam.

No klīniskajiem pētījumiem izslēgtie pacienti

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar šādām iezīmēm: aktīva vai iepriekš dokumentēta autoimūna slimība; aktīvas un/vai neārstētas metastāzes galvas smadzenēs; imūndeficīts anamnēzē; tie, kuriem 14 dienu laikā pirms tremelimumabu vai durvalumaba lietošanas uzsākšanu 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 pūvājinātu vakcīnu. Tā kā nav datu, tremelimumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi pēc rūpīgas ieguvuma un riska izvērtēšanas konkrētajam pacientam.

Nātrija daudzums

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, –būtība 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 fizioloģisko devu (≤ 10 mg prednizona vai tā ekvivalenta dienā), nav ieteicama, jo ir iespējama to ietekme uz tremelimumaba farmakodinamisko aktivitāti un efektivitāti. Tomēr pēc tremelimumaba lietošanas uzsākšanas imūnsistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību ārstēšanai var lietot sistēmiskus kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Specifiski zāļu farmakokinētiskas (FK) mijiedarbības pētījumi ar tremelimumabu nav veikti. Tā kā tremelimumaba primārie eliminācijas ceļi ir proteīnu katabolisms retikuloendoteliālajā sistēmā vai mērķstruktūru mediēta izkliede, metaboliska zāļu mijiedarbība nav gaidāma. 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. Ņemot vērā darbības mehānismu, tremelimumabs var ietekmēt grūtniecības saglabāšanu un radīt kaitējumu auglim, ja to lieto grūtniece. Dzīvniekiem veiktajos reproduktīvās spējas pētījumos tremelimumaba lietošana grūsnām *Cynomolgus* sugas pērtiķu mātītēm organoģenēzes periodā nebija saistīta ar toksisku ietekmi uz mātīti vai jebkādu ietekmi uz grūtniecības saglabāšanos vai embrija un augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zināms, ka cilvēka IgG2 šķērso placentāro barjeru. Tremelimumabu 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. Tā kā tremelimumabs ar krūti barotiem zīdaiņiem var izraisīt nevēlamas blakusparādības, sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav ieteicams barot bērnu ar krūti terapijas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

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 atražu klīniskā 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

Tremelimumaba drošums, lietojot kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju, ir noteikts, pamatojoties uz datiem par 330 pacientiem ar metastātisku NSŠPV. Biežākās (> 20 %) nevēlamās blakusparādības bija anēmija (49,7 %), slikta dūša (41,5 %), neitropēnija (41,2 %), nogurums (36,1 %), izsitumi (25,8 %), trombocitopēnija (24,5 %) un caureja (21,5 %). Biežākās (> 2 %) ≥ 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (23,9 %), anēmija (20,6 %), pneimonija (9,4 %), trombocitopēnija (8,2 %), leukopēnija (5,5 %), nogurums (5,2 %), paaugstināts lipāzes līmenis (3,9 %), paaugstināts amilāzes līmenis (3,6 %), febrila neitropēnija (2,4 %), kolīts (2,1 %) un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis (2,1 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ tremelimumabu lietošana tika pilnībā izbeigta 4,5 % pacientu. Visbiežākās 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 aspartāta aminotransferāzes līmenis/paaugstināts alanīna aminotransferāzes 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

Ja nav norādīts citādi, 3. tabulā ir redzama nevēlamo blakusparādību sastopamība pacientiem, kuri pētījumā POSEIDON tika ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju. Šajā pētījumā tremelimumabu saņēma 330 pacienti. 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 biežuma samazināšanās secībā. Katrai nevēlamai blakusparādībai atbilstoša biežuma kategorija ir definēta šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 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. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju

	Tremelimumabs ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju		
Termiņš	Jebkura smaguma pakāpe (%)		3.-4. smaguma pakāpe (%)
Infekcijas un infestācijas			
Augšējo elpceļu infekcijas ^a	Ļoti bieži	15,5	0,6
Pneimonija ^b	Ļoti bieži	14,8	7,3
Gripa	Bieži	3,3	0
Mutes dobuma kandidoze	Bieži	2,4	0,3
Zobu un mutes mīksto audu infekcijas ^c	Retāk	0,6	0,3
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
Endokrīnās sistēmas traucējumi			
Hipotireoze ^h	Ļoti bieži	13,3	0
Hipertireoze ⁱ	Bieži	6,7	0
Virsnieru mazspēja	Bieži	2,1	0,6
Hipopituitārisms/ Hipofizīts	Bieži	1,5	0,3
Tireoidīts ^j	Bieži	1,2	0
Bezcukura diabēts	Retāk	0,3	0,3
1. tipa cukura diabēts	Retāk	0,3	0,3
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Samazināta ēstgriba ^d	Ļoti bieži	28,2	1,5
Nervu sistēmas traucējumi			
Encefalīts ^k	Retāk	0,6	0,6
Myasthenia gravis ^l	Nav zināms		
Gijēna-Barē sindroms ^l	Nav zināms		
Meningīts ^l	Nav zināms		
Sirds funkcijas traucējumi			
Miokardīts ^m	Retāk	0,3	0
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Klepus/produktīvs klepus	Ļoti bieži	12,1	0
Pneimonīts ⁿ	Bieži	4,2	1,2
Disfonija	Bieži	2,4	0
Intersticiāla plaušu slimība	Retāk	0,6	0
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Slikta dūša ^d	Ļoti bieži	41,5	1,8
Caureja	Ļoti bieži	21,5	1,5
Aizcietējums ^d	Ļoti bieži	19,1	0
Vemšana ^d	Ļoti bieži	18,2	1,2
Stomatīts ^{d,o}	Bieži	9,7	0

	Tremelimumabs ar durvalumabu un platīņu saturošu ķīmijterapiju		
Termins	Jebkura smaguma pakāpe (%)		3.-4. smaguma pakāpe (%)
Paaugstināts amilāzes līmenis ^l	Bieži	8.5	3.6
Sāpes vēderā ^p	Bieži	7.3	0
Paaugstināts lipāzes līmenis ^l	Bieži	6.4	3.9
Kolīts ^q	Bieži	5.5	2.1
Pankreatīts ^r	Bieži	2.1	0.3
Zarnu perforācija ^l	Nav zināms		
Resnās zarnas perforācija ^l	Nav zināms		
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis ^s	Ļoti bieži	17,6	2,1
Hepatīts ^t	Bieži	3,9	0,9
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Alopēcija ^d	Ļoti bieži	10.0	0
Izsitumi ^u	Ļoti bieži	26.1	1.5
Nieze	Ļoti bieži	10.9	0
Dermatīts	Retāk	0.6	0
Svišana nakī	Retāk	0.6	0
Pemfigoīds	Retāk	0.3	0.3
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Mialģija	Bieži	4.2	0
Miozīts	Retāk	0.3	0.3
Polimiozīts	Retāk	0.3	0.3
Artralģija	Ļoti bieži	12.4	0.3
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	6.4	0.3
Dizūrija	Bieži	1.5	0
Nefrīts	Retāk	0.6	0
Neinfekciozs cistīts	Retāk	0.3	0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Nogurums ^d	Ļoti bieži	36.1	5.2
Drudzis	Ļoti bieži	16.1	0
Perifēra tūska ^v	Bieži	8.5	0
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas			
Ar infūziju saistīta reakcija ^w	Bieži	3,9	0,3

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

^b Ietver *Pneumocystis jirovecii* izraisītu pneimoniju, pneimoniju un bakteriālu pneimoniju.

^c Ietver zoba abscesu un zoba infekciju.

^d Nevēlamā blakusparādība attiecas tikai uz ķīmijterapijas nevēlamām blakusparādībām pētījumā Poseidon.

^e Ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.

^f Ietver samazinātu trombocītu skaitu un trombocitopēniju.

^g Ietver leukopēniju un samazinātu leukocītu skaitu.

^h Ietver tireoīdstimulējošā hormona koncentrācijas paaugstināšanos asinīs un hipotireozi.

- ⁱ Ietver tireoīdstimulējošā hormona koncentrācijas pazemināšanos asinīs un hipertireozi.
- ^j Ietver autoimūnu tireoidītu un tireoidītu.
- ^k Ietver encefalītu un autoimūnu encefalītu.
- ^l Nevēlamā blakusparādība netika novērota pētījumā POSEIDON, bet par to tika ziņots ar durvalumabu vai tremelimumaba un durvalumaba kombināciju klīniskajos pētījumos ārstētajiem pacientiem ārpus POSEIDON datu kopas.
- ^m Ietver autoimūnu miokardītu.
- ⁿ Ietver imūnsistēmas mediētu pneimonītu un pneimonītu.
- ^o Ietver gļotādas iekaisumu un stomatītu.
- ^p Ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un sānos.
- ^q Ietver kolītu, enterītu un enterokolītu.
- ^r Ietver autoimūnu pankreatītu un pankreatītu.
- ^s Ietver paaugstinātu alanīna aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartāta aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un paaugstinātu transamināžu līmeni.
- ^t Ietver autoimūnu hepatītu, hepatītu, akūtu hepatītu, hepatotoksicitāti un imūnsistēmas mediētu hepatītu.
- ^u Ietver ekzēmu, eritēmu, izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus un pustulozus izsitumus.
- ^v Ietver perifēru tūsku un perifēru pietūkumu.
- ^w 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, 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. 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. Norādījumi par šo nevēlamo blakusparādību ārstēšanu ir sniegti 4.4. apakšpunktā.

Imūnsistēmas mediēts pneimonīts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu, 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 kortikosteroīdus sistēmiski, 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.

Imūnsistēmas mediēts hepatīts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu, 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 kortikosteroīdus sistēmiski, 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.

Imūnsistēmas mediēts kolīts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu 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 kortikosteroīdus sistēmiski, un 151 no 167 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). 22 pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 54 pacientiem. Blakusparādība izzuda 141 pacientam.

Pacientiem, kuri saņēma tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu, retāk tika ziņots par tievās un resnās zarnas perforāciju.

Imūnsistēmas mediētas endokrinopātijas

Imūnsistēmas mediēta hipotireoze

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu 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 kortikosteroīdus sistēmiski, un 8 no 13 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Terapija tika pārtraukta 3 pacientiem. Traucējums izzuda 52 pacientiem. Pirms imūnsistēmas mediētas hipotireozes 25 pacientiem tika konstatēta imūnsistēmas mediēta hipertireoze, bet 2 pacientiem – imūnsistēmas mediēts tireoidīts.

Imūnsistēmas mediēta hipertireoze

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu 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 kortikosteroīdus sistēmiski, 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.

Imūnsistēmas mediēts tireoidīts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu 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 kortikosteroīdus sistēmiski, 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.

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 kortikosteroīdus sistēmiski, 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.

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 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 kortikosteroīdus sistēmiski, 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.

Imūnsistēmas mediēts nefrīts

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu 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 kortikosteroīdus sistēmiski, 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.

Imūnsistēmas mediēti izsitumi

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu 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 kortikosteroīdus sistēmiski, 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.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Kombinētā drošuma datu bāzē par tremelimumaba lietošanu kombinācijā ar durvalumabu 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, tādu pacientu īpatsvars, kuriem kopš pētījuma sākuma attīstījušās 3. vai 4. pakāpes laboratorisko rādītāju novirzes, bija šāds: 6,2 % pacientu paaugstinājās alanīna aminotransferāzes līmenis, 5,2 % pacientu paaugstinājās aspartāta aminotransferāzes 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.

Imūngenitāte

Tāpat kā lietojot citus terapeitiskos proteīnus, ir iespējama imūngenitāte. Tremelimumaba imūngenitāte ir noteikta, pamatojoties uz apvienotiem datiem par 1337 pacientiem, kuri tika ārstēti ar 75 mg vai 1 mg/kg tremelimumaba un kuriem varēja novērtēt antivielu pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) esamību. 143 pacientiem (10,7 %) tika konstatētas terapijas izraisītas ADA. Neitralizējošas antivielas pret tremelimumabu tika konstatētas 8,9 % pacientu (119/1337). ADA

esamība neietekmēja tremelimumaba farmakokinētiku, un netika konstatēta uzskatāma ietekme uz 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

Pētījumā POSEIDON pacientiem, kuri tika ārstēti ar tremelimumabu kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, tika ziņots par dažām drošuma atšķirībām gados vecākiem (≥ 65 gadi) un jaunākiem pacientiem. Drošuma dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ir pieejami par 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 monoklonālās 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, pilnībā 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 atbildes reakcijas. Peļu singēnisku audzēju modeļos divkārsa PD-L1 un CTLA-4 blokāde uzlaboja pretaudzēja aktivitāti.

Pētījums POSEIDON bija veidots ar mērķi novērtēt durvalumaba efektivitāti, lietojot to kopā ar Tremelimumab AstraZeneca 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 receptora (*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 dokumentētu autoimūnu slimību; aktīvām un/vai neārstētām metastāzēm galvas smadzenēs; imūndeficītu anamnēzē; tie, kuriem 14 dienu laikā pirms Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca un/vai durvalumaba lietošanas uzsāksanas ir saņēmuši dzīvu novājinātu vakeīnu (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 Tremelimumab AstraZeneca 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. Tremelimumab AstraZeneca piektā 75 mg deva tika ievadīta 16. nedēļā līdztekus durvalumaba 6. devai.
- 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 uzturošo 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 Tremelimumab AstraZeneca devas, izņemot gadījumus, kad tika konstatēta slimības progresēšana vai nepieņemama toksicitāte. Durvalumaba lietošana un atbilstoši histoloģiskai atradei nozīmēta pemetrekseda uzturošā 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 Tremelimumab AstraZeneca, 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 ≥ 65 gadi (47,1 %), vecums ≥ 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 ≥ 50 % (28,8 %), PD-L1 ekspresija TC < 50 % (71,1 %).

Pētījumā tika pierādīta statistiski ticama OS uzlabošanās, lietojot Tremelimumab AstraZeneca, durvalumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombināciju (1. grupa) salīdzinājumā ar tikai platīnu saturošas ķīmijterapijas izmantošanu (3. grupa). Lietojot Tremelimumab AstraZeneca, 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 turpmāk.

4. tabula. Pētījuma POSEIDON efektivitātes rezultāti

	1. grupa: Tremelimumab AstraZeneca, 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.

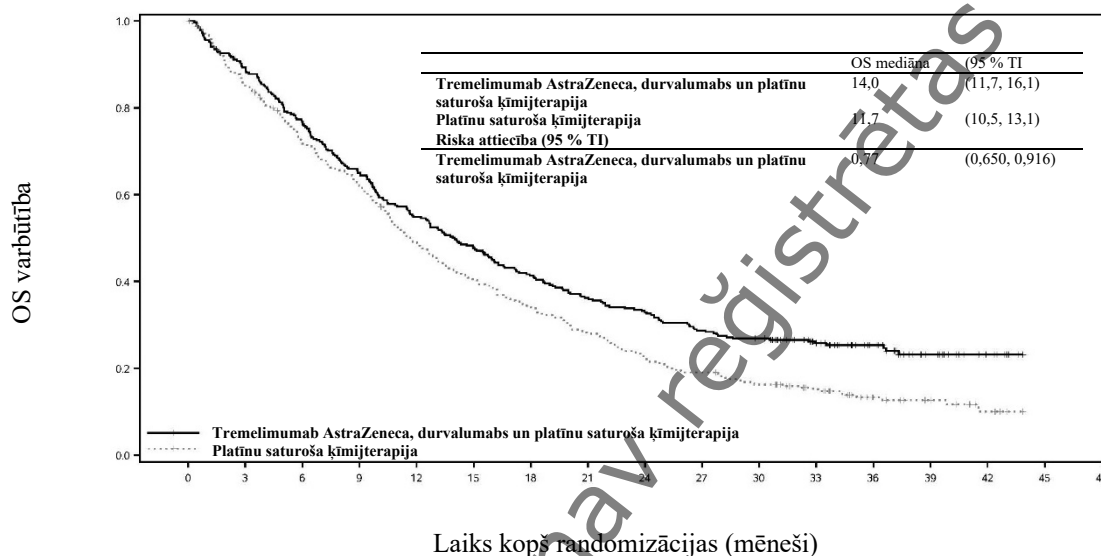
^c Divpusējā p vērtība, pamatojoties uz *log-rank* testu, kas stratificēts atbilstoši PD-L1, histoloģiskajai atradei un slimības stadijai.

^d Apstiprināta objektīva atbildes reakcija.

^e *Post-hoc* analīze.

NS = nav sasniegts, TI = ticamības intervāls

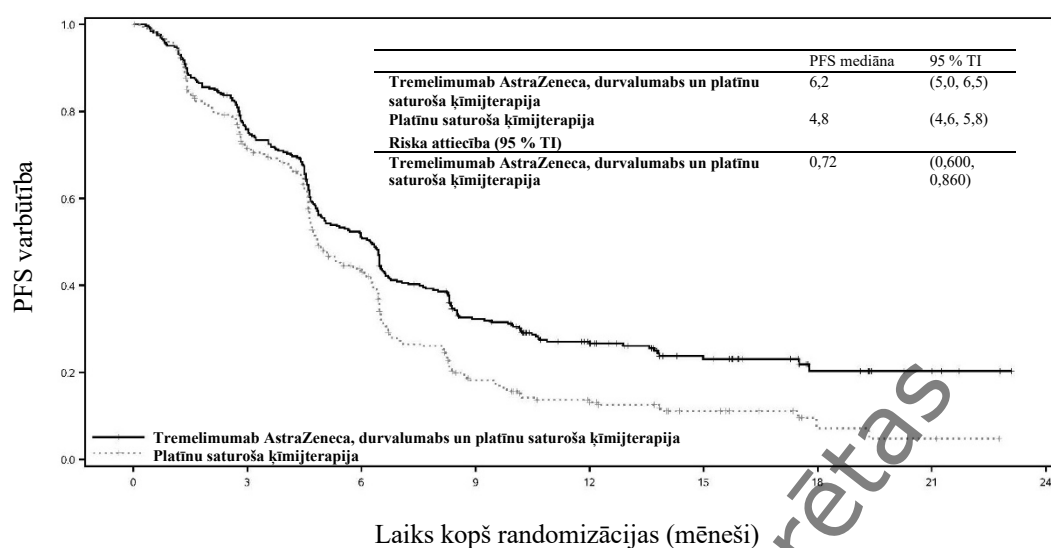
1. attēls. OS Kaplan-Meier līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits

Mēnesis	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Tremelimumab AstraZeneca, 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

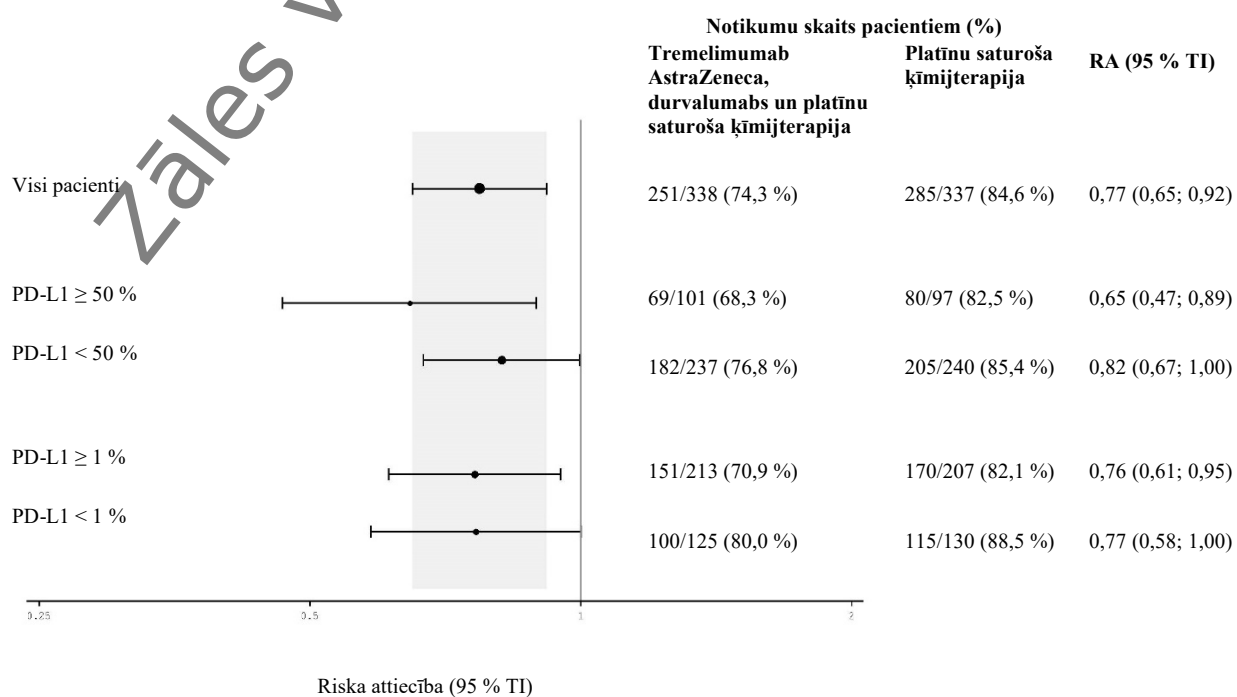
2. attēls. PFS Kaplan-Meier līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits									
Mēnesis	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca, durvalumabs un platīnu saturoša ķīmijterapija	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platīnu saturoša ķīmijterapija	337	219	121	43	23	12	3	2	0

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

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



Gados vecāku cilvēku populācija

Pētījuma POSEIDON Tremelimumab AstraZeneca, 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 Tremelimumab AstraZeneca 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.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Tremelimumab AstraZeneca vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās ļaundabīgu jaunveidojumu ārstēšanā (izņemot centrālās nervu sistēmas audzējus, asinsrades un limfoido audu jaunveidojumus). Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tremelimumaba farmakokinētika (FK) tika vērtēta monoterapijā un kombinācijā ar durvalumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Tremelimumaba farmakokinētika tika pētīta pacientiem, ievadot devas diapazonā no 75 mg līdz 750 mg (vai 10 mg/kg) intravenozi vienreiz ik pēc 4 vai 12 nedēļām monoterapijas veidā. Lietojot ≥ 75 mg devas, FK ekspozīcija palielinājās proporcionāli devai (FK bija lineāra). Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni 12 nedēļām. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, kurā bija iekļauti 1605 pacienti, kuri saņēma tremelimumabu monoterapijā vai kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju vai bez tās ≥ 75 mg (vai 1 mg/kg) devā ik pēc 3 vai 4 nedēļām, vidējais ģeometriskais izkliedes tilpums (V_{ss}) līdzsvara koncentrācijā bija 6,33 l. Lietojot kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju, tremelimumaba klīrenss (CL) laika gaitā samazinājās, kā rezultātā vidējais ģeometriskais klīrenss (CL_{ss}) līdzsvara koncentrācijā bija 0,309 l dienā; CL_{ss} samazināšanās netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Vidējais ģeometriskais terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 14,2 dienas. Tremelimumaba galvenie eliminācijas ceļi ir proteīnu katabolisms retikuloendoteliālajā sistēmā vai mērķa mediāta dispozicija.

Īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums, rase

Vecums (22 – 97 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) neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz tremelimumaba FK. Vidēji smagu aknu darbības traucējumu (bilirubīns $> 1,5$ - $3 \times$ NAR un jebkāds ASAT līmenis) vai smagu aknu

darbības traucējumu (bilirubīns > 3,0 x NAR un jebkāds ASAT līmenis) ietekme uz tremelimumaba FK nav zināma; nav iespējams novērtēt nepieciešamību pielāgot devu. Tomēr, tā kā IgG monoklonālās antivielas netiek primāri izvadītas caur aknām, nav gaidāms, ka aknu darbības izmaiņas ietekmēs tremelimumaba iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksiska ietekme uz dzīvniekiem

Ilgstošā 6 mēnešu pētījumā *Cynomolgus* sugas pērtiķiem tremelimumaba lietošana bija saistīta ar no devas atkarīgu pastāvīgas caurejas un ādas izsitumu, krevelīšu un vaļēju čūlu sastopamību, kas bija devas ierobežojošā. Šīs klīniskās pazīmes bija saistītas arī ar samazinātu ēstgribu un ķermeņa masu un palielinātiem perifēriem limfmezgliem. Histopatoloģiskās atrades, kas korelē ar novērotajām klīniskajām pazīmēm, ietvēra atgriezenisku hronisku aklās un resnās zarnas iekaisumu, mononukleāro šūnu infiltrāciju ādā un hiperplāziju limfoidos audos.

No devas atkarīga mononukleāro šūnu infiltrācijas ar mononukleāro šūnu iekaisumu vai bez tā sastopamības un smaguma pakāpes palielināšanās tika novērota siekalu dziedzeros, aizkuņģa dziedzerī (acinārajās šūnās), vairogdziedzerī, epitēlijķermenīšos, virsnieru dziedzerī, sirdī, barības vadā, mēlē, periportālajā aknu rajonā, skeleta muskuļos, prostatā, dzemdē, hipofīzē, acī (konjunktīva, ekstraokulārie muskuļi) un galvas smadzeņu horoidālajā pinumā. Šajā pētījumā dzīvniekiem, kas tika ārstēti ar vismazāko devu 5 mg/kg nedēļā un kuriem nepieciešama atbalstoša aprūpe, NOAEL netika noteikts. Šī deva nodrošināja atbilstoši kopējai iedarbībai noteiktu drošuma robežu, kas 3 reizes pārsniedz klīniski nozīmīgu kopējo iedarbību (ņemot vērā iedarbības intensitātes atšķirības sugām).

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 klīniskā 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

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°C-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

1,25 ml koncentrāta 1. hidrolītiskās klases stikla 2 ml flakonā ar elastomēra aizbāzni un violetu atvāzamu alumīnija vāciņu ir 25 mg tremelimumaba. Iepakojumā ir 1 flakons.

15 ml koncentrāta 1. hidrolītiskās klases stikla 20 ml flakonā ar elastomēra aizbāzni un tumši zilu atvāzamu alumīnija vāciņu ir 300 mg tremelimumaba. Iepakojumā ir 1 flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīduma pagatavošana

Tremelimumab AstraZeneca 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. Tremelimumab AstraZeneca ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs šķīdums, bezkrāsains līdz iedzeltens. Ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai tajā ir redzamas daļiņas, iznīciniet flakonu. Nekratiet flakonu.
- Atvelciet no Tremelimumab AstraZeneca flakona(-iem) nepieciešamo tilpumu un pārsiet 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 līdz 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/1/22/1712/001 25 mg flakons
EU/1/22/1712/002 300 mg flakons

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI 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 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 Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca tirgo, visiem ārstiem, kuri varētu izmantot Tremelimumab AstraZeneca, 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

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tremelimumab AstraZeneca 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/1/22/1712/001 25 mg flakons
EU/1/22/1712/002 300 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)

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml sterils koncentrāts
tremelimumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENTĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA

AstraZeneca

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

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

1. Kas ir Tremelimumab AstraZeneca un kādam nolūkam to lieto

Tremelimumab AstraZeneca 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. Tremelimumab AstraZeneca darbojas, palīdzot imūnsistēmai uzveikt vēzi.

Tremelimumab AstraZeneca tiek lietots, lai pieaugušajiem ārstētu noteikta veida plaušu vēzi (progresējošu nesīkšņu plaušu vēzi). Tas tiks lietots kombinācijā ar citām pretvēža zālēm (durvalumabu un ķīmijterapiju).

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

2. Kas Jums jāzina pirms Tremelimumab AstraZeneca lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca lietošanas **konsultējieties ar ārstu.**

Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca devas ievadīšanu vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Tremelimumab AstraZeneca. **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, virsmēru, 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);
- sāpes; plauktu, pēdu vai roku vājums un paralīze (var būt **nervu** iekaisuma pazīmes, Gijēna-Barē sindroms);
- 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

Tremelimumab AstraZeneca nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Tremelimumab AstraZeneca

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 Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca 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

Tremelimumab AstraZeneca 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.

Tremelimumab AstraZeneca satur maz nātrija

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

3. Kā Jums ievada Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā. To ievada kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju.

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.

Ārsts Jums Tremelimumab AstraZeneca ievadīs pilienvēdā vēnā (infūzijā) aptuveni 1 stundas laikā.

Parasti Jums ievadīs pavisam piecas Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju, Jums vispirms tiks ievadīts Tremelimumab AstraZeneca, tad durvalumabs un pēc tam ķīmijterapija.

Ja neesat ieradies uz Tremelimumab AstraZeneca 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.

Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca saņēma kombinācijā ar durvalumabu un ķīmijterapiju, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

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 aspartāta aminotransferāzes līmenis; paaugstināts alanīna aminotransferāzes 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 (pancitopēnija);
- 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);
- 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 (miālģija);
- 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 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.

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

- 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).

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 Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca 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, "Tremelimumab AstraZeneca satur maz nātrija"), polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Tremelimumab AstraZeneca ārējais izskats un iepakojums

Tremelimumab AstraZeneca koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir sterils, konservantus nesaturošs, dzidrs līdz nedaudz opalascējošs, 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 79 363 2222

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

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tél: +33 1 41 29 40 00

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

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, mainījies 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 2-8 °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.
- Tremelimumab AstraZeneca ir viena deva. Iznīciniet flakonā atlikušo neizlietoto daļu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Zāles vairs nav reģistrētas