

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

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

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Viename 15 ml koncentrato flakone yra 300 mg tremelimumabo.

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

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

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1. Terapinės indikacijos

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

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

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

#### Dozavimas

Rekomenduojama Tremelimumab AstraZeneca dozė pateikiama 1 lentelėje.

**1 lentelė. Rekomenduojama Tremelimumab AstraZeneca dozė**

Indikacija	Rekomenduojama Tremelimumab AstraZeneca dozė	Gydymo trukmė
Metastazavęs NSLPV	Taikant platinos chemoterapiją 75 mg <sup>a</sup> kartu su 1500 mg <sup>b</sup> durvalumabo ir chemoterapija platinos pagrindu <sup>c</sup> kas 3 savaites (21 dieną) 4 kursus (12 savaičių).	Ne daugiau kaip 5 dozės. Jeigu liga progresuoja arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, galima suleisti mažiau kaip 5 Tremelimumab AstraZeneca derinio su 1500 mg

Indikacija	Rekomenduojama Tremelimumab AstraZeneca dozė	Gydymo trukmė
	<p>Po platinos chemoterapijos 1500 mg<sup>c</sup> durvalumabo kas 4 savaites ir palaikomoji pemetreksedo dozė histologinių duomenų pagrindu<sup>c,d</sup> kas 4 savaites.</p> <p>Penktą Tremelimumab AstraZeneca 75 mg dozė<sup>e,f</sup> reikia suleisti 16-ą savaitę kartu su šešta durvalumabo doze.</p>	durvalumabo ir chemoterapija platinos pagrindu dozės.

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

<sup>b</sup> Tremelimumab AstraZeneca vartojant kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu, durvalumabo dozavimą žr. jo preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

<sup>c</sup> Tremelimumab AstraZeneca vartojant kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu, nab-paklitakselio, gemcitabino, pemetreksedo ir karboplatinės ar cisplatinės dozavimą žr. jų PCS.

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

<sup>e</sup> Atidėjus vieną ar kelias dozes, penktąją Tremelimumab AstraZeneca dozė galima suleisti pasibaigus 16-ai savaitei, kartu su durvalumabu.

<sup>f</sup> Pacientams, gavusiems mažiau kaip 4 chemoterapijos platinos pagrindu kursus, likę gydymo Tremelimumab AstraZeneca kursai (iš viso iki 5) skiriami po platinos chemoterapijos etapo.

Didinti arba mažinti Tremelimumab AstraZeneca derinio su durvalumabu dozės nerekomenduojama. Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali atidėti eilinę dozę arba visam laikui baigti gydymą, žr. 2 lentelę.

Imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų koregavimo metodikos aprašytos 2 lentelėje (žr. 4.4 skyrių). Taip pat žr. durvalumabo PCS.

## 2 lentelė. Gydymo modifikavimo ir nepageidaujamų reakcijų koregavimo rekomendacijos vartojant Tremelimumab AstraZeneca kartu su durvalumabu

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumas <sup>a</sup>	Gydymo modifikavimas	Gydymas kortikosteroidais (jei nenurodyta kitaip) <sup>b</sup>
Imuninės kilmės pneumonitas arba intersticinė plaučių liga	2 laipsnio	Atidėti eilinę dozę. <sup>c</sup>	Skirti 1-2 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti.
	3-4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.	
Imuninės kilmės hepatitas	ALT arba AST > 3 - ≤ 5 x VNR arba bendrojo bilirubino > 1,5 - ≤ 3 x VNR	Atidėti eilinę dozę. <sup>c</sup>	Skirti 1-2 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti.
	ALT arba AST > 5 - ≤ 10 x VNR	Atidėti durvalumabo dozę ir visam laikui baigti Tremelimumab	

<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>	<b>Sunkumas <sup>a</sup></b>	<b>Gydymo modifikavimas</b>	<b>Gydymas kortikosteroidais (jei nenurodyta kitaip) <sup>b</sup></b>
		AstraZeneca vartojimą.	
	Vienu metu ALT arba AST > 3 x VNR ir bendrojo bilirubino > 2 x VNR <sup>d</sup>	Visam laikui baigti vartojimą.	
	ALT arba AST > 10 x VNR arba bendrojo bilirubino > 3 x VNR		
Imuninės kilmės kolitas arba viduriavimas	2 laipsnio	Atidėti eilinę dozę. <sup>c</sup>	Skirti 1-2 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti.
	3 ar 4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.	
Žarnų perforacija	BET KURIO laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.	Įtarus žarnų perforaciją, būtina skubi chirurgo konsultacija.
Imuninės kilmės hipertirozė, tiroiditas	2-4 laipsnio	Atidėti eilinę dozę, kol klinikinė būklė stabilizuosis.	Simptominis gydymas, žr. 4.8 skyrių
Imuninės kilmės hipotirozė	2-4 laipsnio	Nereikia.	Esant klinikiniam poreikiui, pradėti pakeičiamąjį gydymą skyd liaukės hormonais.
Imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas arba hipofizitas / hipopituitarizmas	2-4 laipsnio	Atidėti eilinę dozę, kol klinikinė būklė stabilizuosis.	Skirti 1-2 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti ir, esant klinikiniam poreikiui, skirti hormonų palaikomąjį gydymą.
Imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas	2-4 laipsnio	Nereikia.	Esant klinikiniam poreikiui, skirti insulino.
Imuninės kilmės nefritas	2 laipsnio, kai kreatinino koncentracija serume > 1,5-3 karto viršija VNR arba pradinę	Atidėti eilinę dozę. <sup>c</sup>	Skirti 1-2 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros

<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>	<b>Sunkumas <sup>a</sup></b>	<b>Gydymo modifikavimas</b>	<b>Gydymas kortikosteroidais (jei nenurodyta kitaip) <sup>b</sup></b>
	3 laipsnio, kai kreatinino koncentracija serume > 3 x PRD arba > 3-6 x VNR; 4 laipsnio, kai kreatinino koncentracija serume > 6 x VNR	Visam laikui baigti vartojimą.	dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti.
Imuninės kilmės išbėrimas ar dermatitas (įskaitant pemfigoidą)	2 laipsnio (ilgiau kaip savaitę)	Atidėti eilinę dozę. <sup>c</sup>	Skirti 1-2 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti.
	3 laipsnio		
	4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.	
Imuninės kilmės miokarditas	2-4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.	Skirti 2-4 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti. <sup>f</sup>
Imuninės kilmės miozitas / polimiozitas	2-3 laipsnio	Atidėti eilinę dozę. <sup>c,g</sup>	Skirti 1-2 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti
	4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.	
Su infuzija susijusios reakcijos	1-2 laipsnio	Laikinais nutraukti arba sulėtinti infuziją.	Galima įvertinti premedikacijos poreikį siekiant išvengti vėlesnių su infuzija susijusių reakcijų.
	3-4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.	Stipriai išreikštas su infuzija susijusias reakcijas koreguoti įprastinėmis institucijos priemonėmis, laikantis atitinkamų klinikinės praktikos ir (arba) draugijos metodikų.
Infekcija	3-4 laipsnio	Atidėti eilinę dozę, kol stabilizuosis klinikinė būklė.	
Imuninės kilmės sunkioji miastenija	2-4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.	Skirti 1-2 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros

<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>	<b>Sunkumas <sup>a</sup></b>	<b>Gydymo modifikavimas</b>	<b>Gydymas kortikosteroidais (jei nenurodyta kitaip) <sup>b</sup></b>
			dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti.
Imuninės kilmės encefalitas	2-4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.	Skirti 1-2 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti.
Kitos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos <sup>h</sup>	2-3 laipsnio	Atidėti eilinę dozę. <sup>c</sup>	Skirti 1-2 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito kortikosteroido paros dozę, kurią vėliau laipsniškai mažinti.
	4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.	
Su imunitetu nesusijusios nepageidaujamos reakcijos	2-3 laipsnio	Atidėti eilinę dozę, kol jos pasidarys ≤ 1 laipsnio arba kaip iš pradžių.	
	4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą. <sup>i</sup>	

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

<sup>b</sup> Būklei pagerėjus iki ≤ 1 laipsnio, reikia pradėti mažinti kortikosteroido dozę (tai turi trukti bent 1 mėnesį). Jei būklė blogėja arba negerėja, reikia apsvarstyti galimybę padidinti kortikosteroido dozę ir (arba) skirti papildomą sisteminių imunosupresantą.

<sup>c</sup> Laikinai nevarojus Tremelimumab AstraZeneca ir (arba) durvalumabo, jų vėl galima skirti per 12 savaičių, jei nepageidaujamos reakcijos palengvėjo iki ≤ 1 laipsnio, ir kortikosteroido paros dozė sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono arba atitinkamos kito. Atsinaujinus 3 laipsnio nepageidaujamai reakcijai, Tremelimumab AstraZeneca ir durvalumabo vartojimą reikia baigti visam laikui.

<sup>d</sup> Nustačius kitą sutrikimų priežastį, reikia laikytis tokių rekomendacijų kaip padidėjus AST ar ALT aktyvumui, bet nepadidėjus bilirubino koncentracijai.

<sup>e</sup> Jeigu per 2-3 dienas būklė nepagerėja nepaisant kortikosteroido vartojimo, reikia nedelsiant pradėti papildomą imunosupresinį gydymą. Sutrikimams praėjus (nesiekiant 1 laipsnio), reikia pradėti mažinti kortikosteroido dozę (tai turi trukti bent 1 mėnesį).

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

<sup>h</sup> Įskaitant imuninę trombocitopeniją ir pankreatitą.

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

Įtarus imuninės kilmės nepageidaujamą reakciją, reikia tinkamai ištirti pacientą, kad būtų patvirtinta etiologija ar atmestos kitos galimos priežastys.

### Ypatingos populiacijos

#### *Vaikų populiacija*

Tremelimumab AstraZeneca saugumas ir veiksmingumas paaugliams iki 18 metų nenustatytas. Duomenų nėra.

#### *Senyvi pacientai*

Senyviems (nuo 65 metų) pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, Tremelimumab AstraZeneca dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai, duomenų dozavimo rekomendacijoms nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi, duomenų yra nedaug. Vis dėlto kepenų reikšmė tremelimumabo klirensui yra nedidelė, todėl sutrikusi kepenų funkcija neturėtų keisti tremelimumabo ekspozicijos ir dėl jos Tremelimumab AstraZeneca dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

### Vartojimo metodas

Tremelimumab AstraZeneca infuzuojamas į veną atskiestas per 1 val.

Tremelimumab AstraZeneca vartojant kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu, infuzijos dieną iš pradžių suleidžiamas Tremelimumab AstraZeneca, paskui – durvalumabas ir pabaigoje – chemoterapija platinos pagrindu.

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

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

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

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3. Kontraindikacijos**

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

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

#### Atsekamumas

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

#### Imuninės kilmės pneumonitas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės pneumonito ar intersticinės plaučių ligos atvejų, kai reikėjo sisteminio poveikio kortikosteroidų ir nebuvo kitos aiškios priežasties (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar nepasireiškė pneumonito požymių ar simptomų. Įtarus pneumonitą, reikia patvirtinti diagnozę radiografiniais tyrimais, atmesti kitas galimas infekcines ir su liga susijusias priežastis bei imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

### Imuninės kilmės hepatitas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės hepatito atvejų, kai reikėjo sisteminio poveikio kortikosteroidų ir nebuvo kitos aiškios priežasties (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant tremelimumabo kartu su durvalumabu ir chemoterapija, periodiškai gydymo metu ir esant poreikiui (atsižvelgiant į klinikinį vertinimą) reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Pasireiškus imuninės kilmės hepatitui, reikia imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

### Imuninės kilmės kolitas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės kolito ar viduriavimo atvejų, kai reikėjo sisteminio poveikio kortikosteroidų ir nebuvo kitos aiškios priežasties (žr. 4.8 skyrių). Be to, tremelimumabą su durvalumabu vartojusiems pacientams užfiksuota plonosios ir storosios žarnos perforacijos atvejų. Būtina stebėti, ar nepasireiškė kolito ir (ar) viduriavimo arba žarnų perforacijos požymių ar simptomų bei esant reikalui gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

### Imuninės kilmės endokrinopatijos

#### *Imuninės kilmės hipotirozė, hipertirozė ir tiroiditas*

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės hipotirozės, hipertirozės ir tiroidito atvejų. Po hipertirozės gali pasireikšti hipotirozė (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą, periodiškai gydymo metu ir esant klinikiniam poreikiui būtina iširti, ar nepakitusi skydliaukės funkcija. Pasireiškus imuninės kilmės hipotirozei, hipertirozei ar tiroiditui, reikia imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

#### *Imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas*

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės antinksčių nepakankamumo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar nėra klinikinių antinksčių nepakankamumo požymių ar simptomų. Pasireiškus simptominiam antinksčių nepakankamumui, reikia imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

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

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės 1 tipo cukrinio diabeto atvejų. Jis gali pirmiausiai pasireikšti diabetine ketoacidoze, kurios anksti nediagnozavus gali ištikti mirtis (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar nėra klinikinių 1 tipo cukrinio diabeto požymių ar simptomų. Pasireiškus simptominiam 1 tipo cukriniam diabetui, reikia imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

#### *Imuninės kilmės hipofizitas ar hipopituitarizmas*

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės hipofizito ar hipopituitarizmo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar nėra klinikinių hipofizito ar hipopituitarizmo požymių ar simptomų. Pasireiškus simptominiam hipofizitui ar hipopituitarizmui, reikia imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

### Imuninės kilmės nefritas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės nefrito atvejų, kai reikėjo sisteminio poveikio kortikosteroidų ir nebuvo kitos aiškios priežasties (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą ir periodiškai gydymo metu būtina tirti, ar



nepakitę inkstų funkcijos rodikliai. Esant reikalui, būtina imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

#### Imuninės kilmės išbėrimas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės išbėrimo ar dermatito (įskaitant pemfigoidą) atvejų, kai reikėjo sisteminio poveikio kortikosteroidų ir nebuvo kitos aiškios priežasties (žr. 4.8 skyrių). PD-1 inhibitorių vartojusiems pacientams užfiksuota Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės atvejų. Būtina stebėti, ar nėra išbėrimo ar dermatito požymių ar simptomų bei prireikus imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

#### Imuninės kilmės miokarditas

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės miokardito, kuris gali būti mirtinas, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar nėra imuninės kilmės miokardito požymių ar simptomų bei prireikus imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

#### Imuninės kilmės pankreatitas

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

#### Kitos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos

Dėl tremelimumabo derinio su durvalumabu veikimo mechanizmo gali pasireikšti kitokių imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų. tremelimumabą kartu su durvalumabu vartojusiems pacientams užfiksuota šių imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų: sunkioji miastenija, miozitas, polimiozitas, meningitas, encefalitas, Gijeno-Bare (*Guillain Barré*) sindromas, imuninė trombocitopenija ir neinfekcinis cistitas. Pacientus reikia stebėti dėl galimų požymių ir simptomų bei prireikus gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Pacientus reikia stebėti dėl galimų su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų. Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija, užfiksuota stipriai išreikštų su infuzija susijusių reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus su infuzija susijusių reakcijų, reikia gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

#### Ligai specifinės atsargumo priemonės

##### *Metastazavęs NSLPPV*

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

#### I klinikinius tyrimus neįtraukti pacientai

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

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

#### Natris

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

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

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

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

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

##### Vaisingos moterys / kontracepcija

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

##### Nėštumas

Tremelimumabo vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra. Dėl veikimo mechanizmo nėščios moters vartojamas tremelimumabas gali daryti įtaką nėštumo išsaugojimui ir pakenkti vaisiui. Poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų metu vaikingoms *cynomolgus* beždžionių patelėms organogenezės laikotarpiu leistas tremelimumabas nesukėlė nei toksinio poveikio joms, nei vaikingumo išsaugojimui, nei embriono ar vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Yra žinoma, kad žmogaus IgG2 praeina placentos barjerą. Tremelimumabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios gydymo metu ir mažiausiai 3 mėnesius po paskutinės dozės nevirtoja veiksmingos kontracepcijos.

##### Žindymas

Informacijos apie tremelimumabo išsiskyrimą į motinos pieną, absorbciją, poveikį žinomam kūdikiui ir pieno gamybai nėra. Žmogaus IgG2 išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimų tremelimumabo nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, moterims patariama nežindyti, kol vartoja tremelimumabą ir bent 3 mėn. po paskutinės dozės.

##### Vaisingumas

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

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

Tremelimumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### 4.8. Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Tremelimumabo 300 mg vienkartinės dozės derinio su durvalumabu ir chemoterapija saugumas pagrįstas 330 pacientų, sirgusių metastazavusiu NSLPV duomenimis. Dažniausiai (> 20 % tiriamųjų) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (49,7 %), pykinimas (41,5 %), neutropenija (41,2 %), nuovargis (36,1 %), išbėrimas (25,8 %), trombocitopenija (24,5 %) ir viduriavimas (21,5 %). Dažniausiai (> 2 % tiriamųjų) pasireiškusios  $\geq 3$  laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (23,9 %), anemija (20,6 %), pneumonija (9,4 %), trombocitopenija (8,2 %), leukopenija (5,5 %), nuovargis (5,2 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (3,9 %), padidėjęs amilazės aktyvumas (3,6 %), febrilinė neutropenija (2,4 %), kolitas (2,1 %) ir padidėjęs AST/ALT aktyvumas (2,1 %).

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

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

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje (jei nenurodyta kitaip) pateikiamas sąrašas ir dažnis nepageidaujamų reakcijų, užfiksuotų POSEIDON tyrimo metu pacientams, gydytiems tremelimumabu, durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu (330 iš jų vartojo tremelimumabą). Tremelimumabo ekspozicijos trukmės mediana buvo 20 savaičių.

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

#### **3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pacientams, kurie vartojo tremelimumabą kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu**

Terminas	Tremelimumabas kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu		
	Bet kurio laipsnio (%)		3-4 laipsnio (%)
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>			
Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos <sup>a</sup>	Labai dažnai	15,5	0,6
Pneumonija <sup>b</sup>	Labai dažnai	14,8	7,3
Gripas	Dažnai	3,3	0
Burnos kandidozė	Dažnai	2,4	0,3
Dantų ir burnos minkštųjų audinių infekcijos <sup>c</sup>	Nedažnai	0,6	0,3
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			
Anemija <sup>d</sup>	Labai dažnai	49,7	20,6
Neutropenija <sup>d,e</sup>	Labai dažnai	41,2	23,9
Trombocitopenija <sup>d,f</sup>	Labai dažnai	24,5	8,2

	<b>Tremelimumabas kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu</b>		
<b>Terminas</b>	<b>Bet kurio laipsnio (%)</b>		<b>3-4 laipsnio (%)</b>
Leukopenija <sup>d,g</sup>	Labai dažnai	19,4	5,5
Febrilinė neutropenija <sup>d</sup>	Dažnai	3,0	2,1
Pancitopenija <sup>d</sup>	Dažnai	1,8	0,6
Imuninė trombocitopenija	Nedažnai	0,3	0
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>			
Hipotirozė <sup>h</sup>	Labai dažnai	13,3	0
Hipertirozė <sup>i</sup>	Dažnai	6,7	0
Antinksčių nepakankamumas	Dažnai	2,1	0,6
Hipopituitarizmas / hipofizitas	Dažnai	1,5	0,3
Tiroiditas <sup>j</sup>	Dažnai	1,2	0
Necukrinis diabetas	Nedažnai	0,3	0,3
1 tipo cukrinis diabetas	Nedažnai	0,3	0,3
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>			
Sumažėjęs apetitas <sup>d</sup>	Labai dažnai	28,2	1,5
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>			
Encefalitas <sup>k</sup>	Nedažnai	0,6	0,6
Sunkioji miastenija <sup>l</sup>	Nežinomas		
Gijeno-Bare ( <i>Guillain-Barré</i> ) sindromas <sup>l</sup>	Nežinomas		
Meningitas <sup>l</sup>	Nežinomas		
<b>Širdies sutrikimai</b>			
Miokarditas <sup>m</sup>	Nedažnai	0,3	0
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>			
Kosulys / skrepliavimas	Labai dažnai	12,1	0
Pneumonitas <sup>n</sup>	Dažnai	4,2	1,2
Disfonija	Dažnai	2,4	0
Intersticinė plaučių liga	Nedažnai	0,6	0
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>			
Pykinimas <sup>d</sup>	Labai dažnai	41,5	1,8
Viduriavimas	Labai dažnai	21,5	1,5
Vidurių užkietėjimas <sup>d</sup>	Labai dažnai	19,1	0
Vėmimas <sup>d</sup>	Labai dažnai	18,2	1,2
Stomatitas <sup>d,o</sup>	Dažnai	9,7	0
Padidėjęs amilazės aktyvumas <sup>l</sup>	Dažnai	8,5	3,6
Pilvo skausmas <sup>p</sup>	Dažnai	7,3	0
Padidėjęs lipazės aktyvumas <sup>l</sup>	Dažnai	6,4	3,9
Kolitas <sup>q</sup>	Dažnai	5,5	2,1
Pankreatitas <sup>r</sup>	Dažnai	2,1	0,3
Plonosios žarnos perforacija <sup>l</sup>	Nežinomas		
Storosios žarnos perforacija <sup>l</sup>	Nežinomas		
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			
Padidėjęs AST / ALT aktyvumas <sup>s</sup>	Labai dažnai	17,6	2,1

	<b>Tremelimumabas kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu</b>		
<b>Terminas</b>	<b>Bet kurio laipsnio (%)</b>		<b>3-4 laipsnio (%)</b>
Hepatitis <sup>l</sup>	Dažnai	3,9	0,9
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>			
Alopecija <sup>d</sup>	Labai dažnai	10,0	0
Išbėrimas <sup>u</sup>	Labai dažnai	26,1	1,5
Niežėjimas	Labai dažnai	10,9	0
Dermatitas	Nedažnai	0,6	0
Naktinis prakaitavimas	Nedažnai	0,6	0
Pemfigoidas	Nedažnai	0,3	0,3
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			
Mialgija	Dažnai	4,2	0
Miozitas	Nedažnai	0,3	0,3
Polimiozitas	Nedažnai	0,3	0,3
Artralgija	Labai dažnai	12,4	0,3
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			
Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Dažnai	6,4	0,3
Dizurija	Dažnai	1,5	0
Nefritas	Nedažnai	0,6	0
Neinfekcinis cistitas	Nedažnai	0,3	0
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>			
Nuovargis <sup>d</sup>	Labai dažnai	36,1	5,2
Karščiavimas	Labai dažnai	16,1	0
Periferinė edema <sup>v</sup>	Dažnai	8,5	0
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>			
Su infuzija susijusi reakcija <sup>w</sup>	Dažnai	3,9	0,3

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

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

<sup>c</sup> Įskaitant danties abscesą ir danties infekciją.

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

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

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

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

<sup>h</sup> Įskaitant padidėjusią skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentraciją ir hipotirozę.

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

<sup>j</sup> Įskaitant autoimuninį tiroiditą ir tiroiditą.

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

<sup>l</sup> Nepageidaujama reakcija nepastebėta POSEIDON tyrimo metu, tačiau užfiksuota pacientams, vartojusiems durvalumabą arba tremelimumabą ir durvalumabą kitų klinikinių tyrimų metu.

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

<sup>n</sup> Įskaitant su imunitetu susijusį pneumonitą ir pneumonitą.

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

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

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

<sup>r</sup> Įskaitant autoimuninį pankreatitą ir pankreatitą.

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

<sup>t</sup> Įskaitant autoimuninį hepatitą, hepatitą, ūminį hepatitą, toksinį poveikį kepenims ir imuninį hepatitą.

<sup>u</sup> Įskaitant egzemą, eritemą, išbėrimą, išbėrimą dėmelėmis, išbėrimą dėmelėmis ir mazgeliais, išbėrimą mazgeliais, niežtintį išbėrimą ir išbėrimą pūlinėliais.

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

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

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Tremelimumabui būdingos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos. Dauguma jų, įskaitant stipriai išreikštas, praėjo pradėjus tinkamą medikamentinį gydymą ar baigus vartoti tremelimumabą. Toliau pateikiami imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų duomenys gauti stebint 2280 pacientų, vartojusių tremelimumabą (75 mg kas 4 savaites arba 1 mg/kg kas 4 savaites) kartu su durvalumabu (1500 mg kas 4 savaites, 20 mg/kg kas 4 savaites arba 10 mg/kg kas 2 savaites). Išsami informacija apie reikšmingas tremelimumabo nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias jį vartojant kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu pateikiama tais atvejais, kai pastebėta kliniškai reikšmingų skirtumų palyginus su tremelimumabo ir durvalumabo deriniu. Šių nepageidaujamų reakcijų koregavimo priemonės aprašytos 4.4 skyriuje.

#### Imuninės kilmės pneumonitas

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

#### Imuninės kilmės hepatitas

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

#### Imuninės kilmės kolitas

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę nustatyta, kad imuninės kilmės kolitas ar viduriavimas pasireiškė 167 pacientams (7,3 %), iš jų 76 (3,3 %) – 3 laipsnio ir 3 pacientams (0,1 %) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki pasireiškimo mediana buvo 57 dienos (diapazonas – 3-906 dienos). Visi 167 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 151 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 25 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 54 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 141 pacientui.

Pacientams, vartojusiems tremelimumabą kartu su durvalumabu, užfiksuota nedažnų plonosios ir storosios žarnos perforacijos atvejų.

#### Imuninės kilmės endokrinopatijos

##### Imuninės kilmės hipotirozė

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

### *Imuninės kilmės hipertirozė*

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

### *Imuninės kilmės tiroiditas*

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

### *Imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas*

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

### *Imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas*

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

### *Imuninės kilmės hipofizitas ar hipopituitarizmas*

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę nustatyta, kad imuninės kilmės hipofizitas ar hipopituitarizmas pasireiškė 16 pacientų (0,7 %), iš jų vienam (< 0,1 %) – 3 laipsnio ir dviem (< 0,1 %) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki jų pasireiškimo mediana buvo 123 dienos (diapazonas – 63-388 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 8 iš 16 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Be to, 4 pacientams prireikė endokrininio gydymo. Vėžio gydymas nutrauktas 2 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 7 pacientams.

### *Imuninės kilmės nefritas*

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

### *Imuninės kilmės išbėrimas*

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo ir durvalumabo derinio saugumo duomenų bazę nustatyta, kad imuninės kilmės išbėrimas arba dermatitas, įskaitant pemfigoidą, pasireiškė 112 pacientų (4,9 %), iš jų

17 pacientų (0,7 %) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 35 dienos (diapazonas – 1-778 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 57 iš 112 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas nutrauktas 10 pacientų. Šios nepageidaujamos reakcijos praėjo 65 pacientams.

#### Su infuzija susijusios reakcijos

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

#### Laboratoriniai pokyčiai

Išnagrinėjus bendrą tremelimumabo, durvalumabo ir chemoterapijos derinio saugumo duomenų bazę nustatyta, kad pradiniai laboratoriniai rodikliai pasiekė 3 ar 4 laipsnio anomalijų lygį tokiu dažniu: ALT aktyvumo padidėjimas – 6,2 %, AST aktyvumo padidėjimas – 5,2 %, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas – 4 %, amilazės koncentracijos padidėjimas – 9,4 % ir lipazės koncentracijos padidėjimas – 13,6 %. Pacientų, kuriems pasireiškė TSH pokyčių dalis: 24,8 % iš pradžių buvo  $\leq$  VNR, pasidarė > VNR; 32,9 % iš pradžių buvo  $\geq$  ANR, pasidarė < ANR.

#### Imunogeniškumas

Šis preparatas, kaip ir visi terapiniai baltymai, gali būti imunogeniškas. tremelimumabo imunogeniškumo vertinimas grindžiamas 1337 paciento, vartojusio 75 mg arba 1 mg/kg tremelimumabo ir galėjo būti ištirti dėl antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibodies*, ADA), bendrais duomenimis. 143 pacientams (10,7 %) nustatytas teigiamas gydymo metu susidariusių ADA testas. Tremelimumabą neutralizuojančių antikūnų rasta 8,9 % (119 iš 1337) pacientų. ADA buvimas nedarė įtakos tremelimumabo farmakokinetikai; jų poveikio saugumui taip pat nepastebėta.

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

#### Senyvi pacientai

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

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

#### **4.9. Perdozavimas**

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



## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1. Farmakodinaminės savybės

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

#### Veikimo mechanizmas

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

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

CTLA-4 inhibitoriaus tremelimumabo ir PD-L1 inhibitoriaus durvalumabo derinys pagerina atsaką į priešvėžinį gydymą esant metastazavusiam nesmulkiažasteliniam plaučių vėžiui. Kartu blokuojant PD-L1 ir CTLA-4 graužikų singeninių navikų modeliuose sustiprėjo priešvėžinis poveikis.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### NSLPV – POSEIDON tyrimas

POSEIDON tyrimas buvo skirtas įvertinti durvalumabo su Tremelimumab AstraZeneca ar be jo veiksmingumą derinant su chemoterapija platinos pagrindu. POSEIDON buvo atsitiktinių imčių atviras daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo 1013 metastazavusiu NSLPV sirgusių pacientų, neturėjusių jautrumą didinančios epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) mutacijos ir anaplatinės limfomos kinazės (ALK) genominių navikinių aberacijų. Tyrime dalyvavo pacientai, kuriems histologiškai arba citologiškai buvo patvirtintas metastazavęs NSLPV, iki tol negavę nei chemoterapijos, nei kitokio sisteminio gydymo dėl metastazavusio NSLPV. Prieš randomizaciją Ventana PD-L1 (SP263) testu buvo ištiriama naviko PD-L1 būklė. Pacientų būklė pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) / Rytų bendradarbiavimo onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) kriterijus įtraukimo metu įvertinta 0 arba 1 balu.

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

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

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 vartoti:

- 1 grupė: 75 mg Tremelimumab AstraZeneca, 1500 mg durvalumabo ir chemoterapiją platinos pagrindu kas 3 savaites (4 kursas), paskui – 1500 mg durvalumabo kas 4 savaites monoterapijai. Penkta Tremelimumab AstraZeneca 75 mg dozė ir šešta durvalumabo dozė infuzuota 16-ą savaitę.
- 2 grupė: 1500 mg durvalumabo ir chemoterapiją platinos pagrindu kas 3 savaites (4 kursas), paskui – 1500 mg durvalumabo kas 4 savaites monoterapijai;

- 3 grupė: chemoterapiją platinos pagrindu kas 3 savaites (4 kursas). Tyrėjo nuožiūra esant klinikiniam poreikiui galėjo būti paskirti 2 papildomi gydymo kursai (iš viso po randomizacijos tada galėjo susidaryti 6 kursai).

Taikyta kuri nors iš šių chemoterapijos platinos pagrindu schemų:

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

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

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

Pagrindinė dviguba šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) ir bendras išgyvenamumas (OS) lyginant durvalumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu grupę (Nr. 2) su vien chemoterapijos platinos pagrindu grupe (Nr. 3). Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo PFS ir OS lyginant Tremelimumab AstraZeneca, durvalumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu grupę (Nr. 1) su vien chemoterapijos platinos pagrindu grupe (Nr. 3). Kitos antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako dažnis (angl. *Objective Response Rate*, ORR) ir atsako trukmė (angl. *Duration of Response*, DoR). PFS, ORR ir DoR įvertinti atlikus aklą nepriklausomą centrinę apžvalgą (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) pagal RECIST v1.1 kriterijus.

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

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

**4 lentelė. POSEIDON tyrimo veiksmingumo duomenys**

	<b>1 grupė: Tremelimumab AstraZeneca, durvalumabas ir chemoterapija platinos pagrindu (n = 338)</b>	<b>3 grupė: chemoterapija platinos pagrindu (n = 337)</b>
<b>OS<sup>a</sup></b>		
Mirčių skaičius (%)	251 (74,3)	285 (84,6)

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

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

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

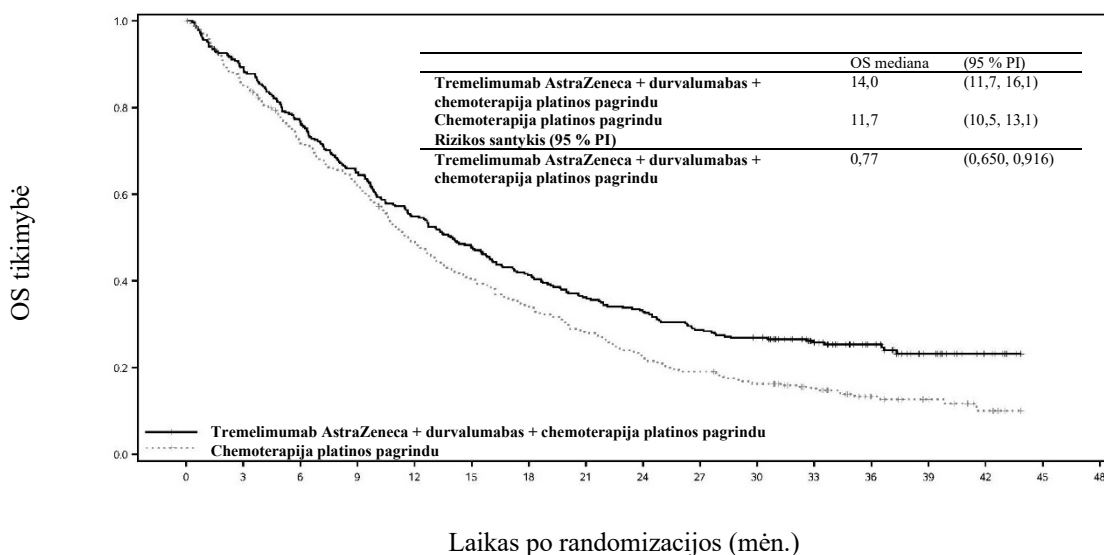
<sup>c</sup> Dvipusė p reikšmė nustatyta naudojant logaritminio rango testą, stratifikavus pagal PD-L1, histologinius duomenis ir ligos stadiją.

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

<sup>e</sup> *Post-hoc* analizė.

NP – nepasiekta, PI – pasikliautinas intervalas

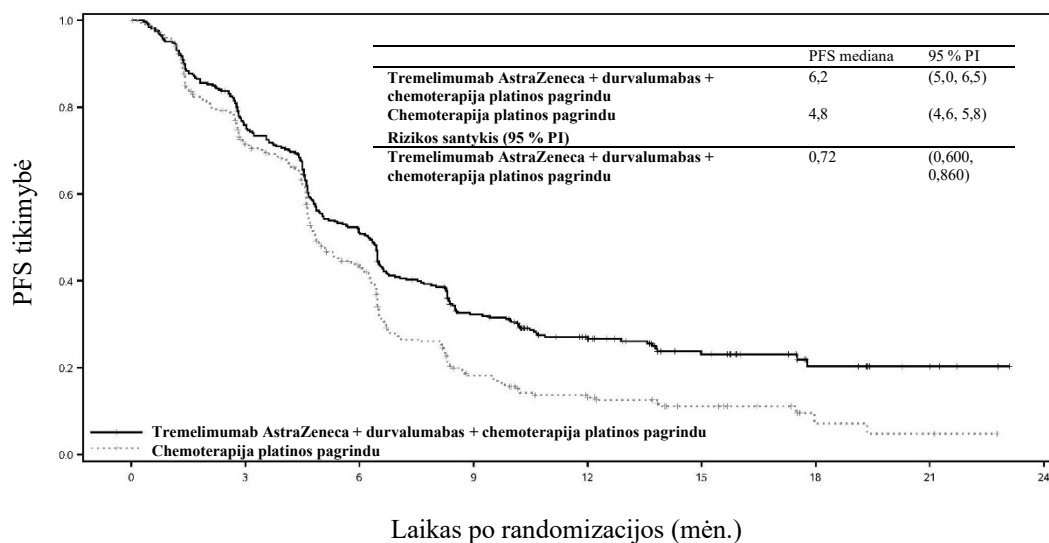
### 1 pav. Kaplan-Meier OS kreivės



#### Pacientų su rizika skaičius

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

## 2 pav. Kaplan-Meier PFS kreivės

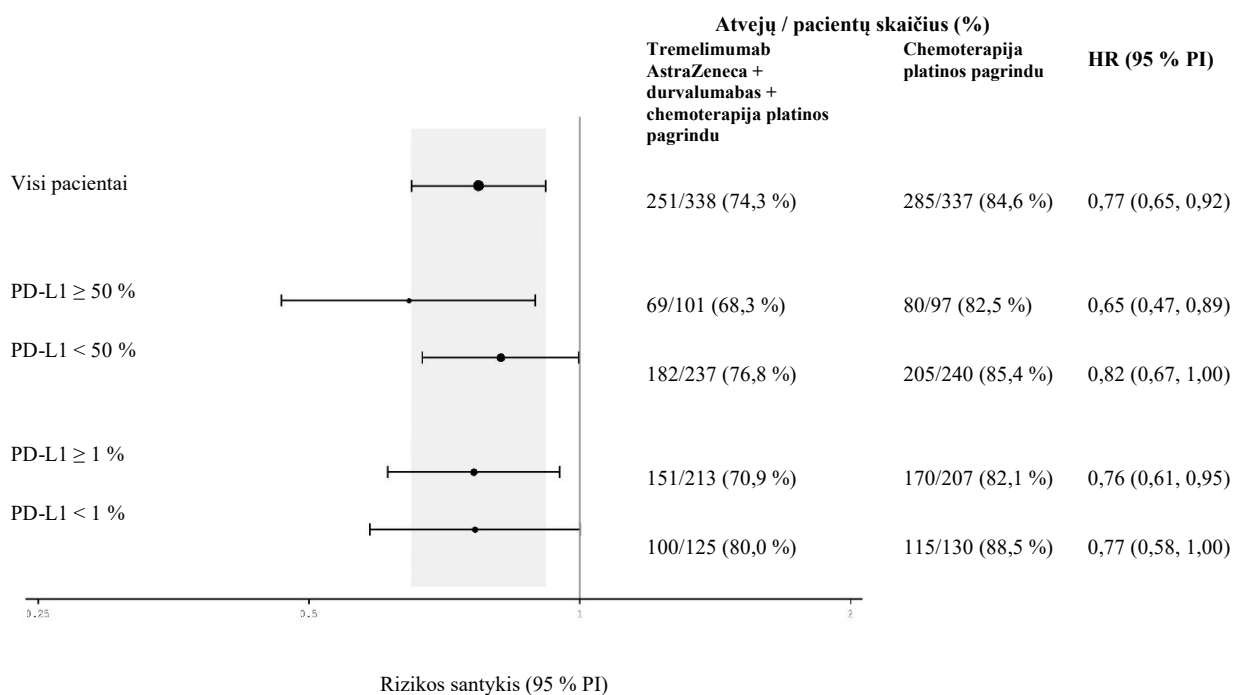


### Pacientų su rizika skaičius

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

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

## 3 pav. OS Forest intervalai pagal PD-L1 raišką vartojant Tremelimumab AstraZeneca, durvalumą ir chemoterapiją platinos pagrindu pgl. su chemoterapija platinos pagrindu



## Senyvi pacientai

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

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Tremelimumab AstraZeneca tyrimų su vienu ar keliais vaikų populiacijos pogrupiais gydant piktybinius navikus, išskyrus centrinės nervų sistemos, hemotopoetinio ir limfoidinio audinio neoplazmas, duomenis. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

### **5.2. Farmakokinetinės savybės**

Tremelimumab AstraZeneca farmakokinetika iširta vartojant tremelimumabą atskirai bei kartu su durvalumabu ir chemoterapija platinos pagrindu.

Tremelimumabo farmakokinetika iširta leidžiant nuo 75 mg iki 750 mg ar 10 mg/kg į veną kas 4 arba 12 savaičių monoterapijai. Kai dozė buvo  $\geq 75$  mg, farmakokinetinė ekspozicija didėjo proporcingai (tiesinė farmakokinetika). Pusiausvyros koncentracija susidarė maždaug po 12 savaičių. 1605 pacientų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, leidžiant  $\geq 75$  mg (arba 1 mg/kg) tremelimumabo kas 3 arba 4 savaites monoterapijai arba kartu durvalumabu ir chemoterapija ar be jos. Tremelimumabo, vartoto kartu su durvalumabu ir chemoterapija, klirensas ilgainiui mažėjo ir esant pusiausvyros koncentracijai jo geometrinis vidurkis (CL<sub>ss</sub>) buvo 0,309 l per parą; vis dėlto CL<sub>ss</sub> sumažėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu. Terminalinio pusinio periodo geometrinis vidurkis buvo maždaug 14,2 dienos. Daugiausia tremelimumabo eliminuojama vykstant baltymų katabolizmui retikuloendotelinėje sistemoje ir dispozijai veikiamose vietose.

## Ypatingos populiacijos

Amžius (22-97 metai), kūno svoris (34-149 kg), lytis, antikūnų prieš vaistinį preparatą (ADA) buvimas, albumino koncentracija, LDH aktyvumas, kreatinino koncentracija, naviko tipas, rasė ir būklė pagal ECOG/PSO neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos tremelimumabo farmakokinetikai.

### Sutrikusi inkstų funkcija

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

### Sutrikusi kepenų funkcija

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

### 5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

#### Gyvūnų toksikologija

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

Seilių liaukose, kasoje (acinuose), skydliaukėje, prieskydinėse liaukose, antinksčiuose, širdyje, stemplėje, liežuvyje, periportalinėje kepenų srityje, skeleto raumenyse, prostatoje, gimdoje, hipofizėje, akyse (junginėje ir išoriniuose raumenyse) ir smegenų chorioidiniame rezginyje priklausomai nuo dozės dažnėjo ir sunkėjo vieno branduolio ląstelių infiltracija su jų uždegimu arba be jo. Šio tyrimo metu mažiausią 5 mg/kg savaitės dozę gavusiems gyvūnams, kuriems reikėjo palaikomojo gydymo, kenksmingo poveikio nesukeliantios koncentracijos (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) nenustatyta. Vartojant šią dozę nustatyta ekspozicija pagrįsta saugumo riba – 3 karto didesnė už kliniškai reikšmingą ekspoziciją (atsižvelgiant į potencijos skirtumą tarp rūšių).

#### Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Potencialus kancerogeninis ir genotoksinis tremelimumabo poveikis netirtas.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

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

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

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

### 6.2. Nesuderinamumas

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

### 6.3. Tinkamumo laikas

#### Neatidarytas flakonas

4 metai

#### Praskiestas tirpalas

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

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

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

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

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

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

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

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

1,25 ml koncentrato 1 tipo stiklo 2 ml flakone su elastomeriniu kamščiu ir violetine nuplėšiama aliuminine plomba yra 25 mg tremelimumabo. Pakuotėje yra 1 flakonas.

15 ml koncentrato 1 tipo stiklo 20 ml flakone su elastomeriniu kamščiu ir tamsiai mėlyna nuplėšiama aliuminine plomba yra 300 mg tremelimumabo. Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

##### Tirpalo ruošimas

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

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

##### Vartojimas

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

#### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/22/1712/001 – 25 mg flakonas  
EU/1/22/1712/002 – 300 mg flakonas

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

Pirmojo registravimo data -

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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



## **II PRIEDAS**

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

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

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

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

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

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švedija

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

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

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

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

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

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

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

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

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

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

#### Paciento kortelė

Svarbiausi paciento kortelės elementai:

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

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

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
tremelimumabum

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

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

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

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

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

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

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

EU/1/22/1712/001 – 25 mg flakonas  
EU/1/22/1712/002 – 300 mg flakonas

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

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

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml sterilus koncentratas  
tremelimumabum  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

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

**6. KITA**

AstraZeneca



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

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

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

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

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

#### 1. Kas yra Tremelimumab AstraZeneca ir kam jis vartojamas

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

Tremelimumab AstraZeneca vartojamas išplitusiam nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui gydyti. Jis vartojamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio – durvalumabu ir chemoterapija.

Tremelimumab AstraZeneca vartojamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio, todėl svarbu taip pat perskaityti jų pakuotės lapelius. Jeigu kiltų klausimų apie Tremelimumab AstraZeneca poveikį arba kodėl šis vaistas paskirtas Jums, klauskite gydytojo arba vaistininko.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Tremelimumab AstraZeneca

##### Tremelimumab AstraZeneca vartoti draudžiama

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

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

**Pasitarkite su gydytoju prieš Jums leidžiant Tremelimumab AstraZeneca, jeigu:**

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

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

Vartojant Tremelimumab AstraZeneca, gali pasireikšti **sunkus šalutinis poveikis**.

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

- naujas arba sustiprėjęs kosulys, dusulys, krūtinės skausmas (gali rodyti **plaučių** uždegimą);
- pykinimas ar vėmimas, susilpnėjęs alkio pojūtis, skausmas pilvo dešinėje, pageltusi oda ar akių baltymai, mieguistumas, tamsus šlapimas, kraujavimas ar kraujosruvos be aiškios priežasties (gali rodyti **kepenų** uždegimą);
- viduriavimas arba padažnėjęs tuštinimasis, juodos kaip degutas ar lipnios išmatos su krauju ar gleivėmis, stiprus pilvo skausmas ar skausmingumas (gali rodyti **žarnų** uždegimą ar prakiurimą);
- padažnėjusi širdies veikla, labai didelis nuovargis, svorio priaugis ar kritimas, svaigulys ar alpimas, plaukų slinkimas, šalčio pojūtis, vidurių užkietėjimas, nepraeinantis ar neįprastas galvos skausmas (gali rodyti **liaukų**, ypač skydliaukės, antinksčių, hipofizės ar kasos uždegimą);
- neįprastai didelis alkis ar troškulys, padažnėjęs šlapinimasis, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, dažnas ir gilus kvėpavimas, sutrikusi orientacija, saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas (gali rodyti **diabetą**);
- sumažėjęs šlapimo kiekis (gali būti rodyti **inkstų** uždegimą);
- išbėrimas, niežėjimas, odos pūslės arba opelės burnos ertmėje ar kitoje gleivinės vietose (gali rodyti **odos** uždegimą);
- krūtinės skausmas, dusulys, nereguliarus širdies ritmas (gali rodyti **širdies raumens** uždegimą);
- raumenų skausmas, silpnumas ar greitas nuovargis (gali rodyti **raumenų** uždegimą ar kitą jų problemą);
- šaltkrėtis ar drebulys, niežėjimas ar išbėrimas, karščio pylimas, dusulys ar švokštimas, svaigulys ar karščiavimas (gali rodyti **su infuzija susijusias reakcijas**);
- traukuliai, sustingęs kaklas, galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, vėmimas, padidėjęs akių jautrumas šviesai, sutrikusi orientacija ir mieguistumas (gali rodyti **galvos arba stuburo smegenų** uždegimą);
- skausmas; plaštakų, pėdų ar rankų silpnumas ar paralyžius (gali rodyti nervų uždegimą – Gijeno-Bare [*Guillain-Barré*] sindromą);
- kraujavimas iš nosies ar dantenų ir (arba) kraujosruvos (gali rodyti **sumažėjusį trombocitų skaičių** kraujyje).

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

### **Vaikams ir paaugliams**

Tremelimumab AstraZeneca negalima skirti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Tremelimumab AstraZeneca**

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

### **Nėštumas ir vaisingumas**

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

### **Žindymo laikotarpis**

Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. Nežinoma, ar Tremelimumab AstraZeneca išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas gali patarti Jums nežindyti, kol vartojate šį vaistą ir bent 3 mėnesius po paskutinės jo dozės.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

### **Tremelimumab AstraZeneca sudėtyje yra natrio**

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

## **3. Kaip vartoti Tremelimumab AstraZeneca**

Tremelimumab AstraZeneca leidžiamas ligoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui. Šis vaistas vartojamas kartu su durvalumabu ir chemoterapija.

### **Rekomenduojama dozė**

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

Gydytojas Jums sulašins (infuzuos) Tremelimumab AstraZeneca į veną maždaug per valandą.

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

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

### **Jei praleidote paskirtą Tremelimumab AstraZeneca dozės laiką**

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

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

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

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

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis, užfiksuotas Tremelimumab AstraZeneca derinio su durvalumabu ir chemoterapija klinikinio tyrimo metu.

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

- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos;
- plaučių infekcija (pneumonija);
- sumažėjęs eritrocitų (raudonųjų kraujo kūnelių) skaičius;
- sumažėjęs leukocitų (baltųjų kraujo kūnelių) skaičius;
- sumažėjęs trombocitų skaičius;
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas, dėl kurio gali jaustis nuovargis arba didėti svoris;
- sumažėjęs apetitas;
- kosulys;

- pykinimas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- pakitę kepenų tyrimų rodikliai (padidėjęs aspartato aminotransferazės ar alanino aminotransferazės aktyvumas);
- plaukų slinkimas;
- odos išbėrimas;
- niežėjimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- nuovargis ar silpnumas;
- karščiavimas.

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

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

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

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

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

- būklė, kuriai būdingas raumenų silpnumas ir greitas nuovargis (sunkioji miastenija);
- nervų uždegimas (Gijeno-Bare [*Guillain-Barré*] sindromas);
- stuburo ir galvos smegenų dangalų uždegimas (meningitas);
- žarnos prakiurimas (perforacija).

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

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

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

## **5. Kaip laikyti Tremelimumab AstraZeneca**

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

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

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

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

### **Tremelimumab AstraZeneca sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra tremelimumabas.

Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg tremelimumabo.

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

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

### **Tremelimumab AstraZeneca išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tremelimumab AstraZeneca koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra sterilus ir neturi konservantų. Jis skaidrus arba truputį opalnis, bespalvis arba gelsvas, be matomų dalelių.

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**Gamintojas**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švedija

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 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  
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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

Tel: +353 1609 7100

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

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

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

**Infuzinio tirpalo ruošimas ir vartojimas**

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.