|  |
| --- |
| Dette dokument er den godkendte produktinformation for Imjudo. Ændringerne siden den foregående procedure, der berører produktinformationen (EMEA/H/C/PSUSA/00011038/202404), er understreget.  Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs webside: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo> |

**BILAG I**

PRODUKTRESUMÉ

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg tremelimumab.

Et hætteglas med 1,25 ml koncentrat indeholder 25 mg tremelimumab.

Et hætteglas med 15 ml koncentrat indeholder 300 mg tremelimumab.

Tremelimumab er et humant anti-cytotoksisk T-lymfocytantigen 4 (CTLA-4) immunoglobulin G2 IgG2a monoklonalt antistof fremstillet i murine myelomceller ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, fri for eller næsten fri for synlige partikler. Opløsningen har en pH på ca. 5,5 og en osmolalitet på ca. 285 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

IMJUDO i kombination med durvalumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med fremskreden eller inoperabel hepatocellulær cancer (HCC).

IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinje­behandling af voksne med metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) uden sensibiliserende EGFR-mutationer eller ALK-positive mutationer.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af cancer.

Dosering

Den anbefalede dosis af IMJUDO er vist i tabel 1. IMJUDO administreres som en intravenøs infusion over 1 time.

Når IMJUDO administreres i kombination med andre lægemidler, henvises til produktresuméet for disse lægemidler for yderligere information.

**Tabel 1. Anbefalet dosis af IMJUDO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Indikation** | **Anbefalet IMJUDO‑dosis** | **Behandlingsvarighed** | |
| Fremskreden eller inoperabel HCC | IMJUDO 300 mga som en enkelt dosis administreret i kombination med durvalumab 1 500 mga ved cyklus 1/dag 1.  efterfulgt af durvalumab monoterapi hver 4. uge. | Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet | |
| Metastatisk NSCLC | Under platinbaseret kemoterapi:  75 mgb i kombination med durvalumab 1 500 mg og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge (21 dage) i 4 cyklusser (12 uger).  Post‑platinbaseret kemoterapi:  Durvalumab 1 500 mg hver 4. uge og histologibaseret vedligeholdelsesbehandling med pemetrexedc hver 4. uge  En 5. dosis af IMJUDO 75 mgd,e bør gives i uge 16 sammen med durvalumab dosis 6. | Op til maksimalt 5 doser.  Patienterne kan få mindre end fem doser IMJUDO i kombination med durvalumab 1 500 mg og platinbaseret kemoterapi, hvis der er sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. |

a For IMJUDO skal HCC‑patienter med en legemsvægt på 40 kg eller derunder modtage vægtbaseret dosering svarende til IMJUDO 4 mg/kg, indtil vægten forbedres til mere end 40 kg. For durvalumab skal patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder modtage vægtbaseret dosering, svarende til durvalumab 20 mg/kg, indtil vægten forbedres til mere end 30 kg.

b For IMJUDO; patienter med metastastisk NSCLC og en legemsvægt på 34 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering svarende til 1 mg/kg IMJUDO, indtil vægten forbedres til mere end 34 kg. For durvalumab; patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering svarende til durvalumab 20 mg/kg, indtil vægten forbedres til mere end 30 kg.

c Overvej vedligeholdelsesadministration med pemetrexed til patienter med ikke-planocellulære tumorer, som modtog behandling med pemetrexed og carboplatin/cisplatin under forløbet med platinbaserede kemoterapi.

d I tilfælde af dosisforsinkelse(r), kan en femte dosis IMJUDO gives efter uge 16 sammen med durvalumab.

e Hvis patienterne får færre end 4 cyklusser af platinbaseret kemoterapi, skal de resterende cyklusser af IMJUDO (op til i alt 5) og durvalumab gives efter fasen med platinbaseret kemoterapi.

Dosiseskalering eller -reduktion anbefales ikke under behandling med IMJUDO i kombination med durvalumab. Behandlingstilbageholdelse eller seponering kan være påkrævet baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet.

Retningslinjer for behandling af immunmedierede bivirkninger er beskrevet i tabel 2 (der henvises til pkt. 4.4 for yderligere behandlingsanbefalinger, overvågnings- og evalueringsoplysninger). Se også produktresuméet for durvalumab.

**Tabel 2. Behandlingsændringer for IMJUDO i kombination med durvalumab**

| **Bivirkninger** | **Alvorlighed**a | **Behandlings-ændring** |
| --- | --- | --- |
| Immunmedieret pneumonitis/interstitiel lungesygdom | Grad 2 | Tilbagehold dosisb |
| Grad 3 eller 4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret hepatitis | ALAT eller ASAT > 3 ‑ ≤ 5 x ULN eller total bilirubin > 1,5 ‑ ≤ 3 x ULN | Tilbagehold dosisb |
| ALAT eller ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN | Tilbagehold durvalumab og seponér permanent IMJUDO (når det er passende) |
| Samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN og total bilirubin > 2  x ULNc | Permanent seponering |
| ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller total bilirubin > 3 x ULN |
| Immunmedieret hepatitis ved HCC (eller sekundær tumorinvolvering i leveren med unormale *baseline*-værdier) d | ALAT eller ASAT > 2,5 ‑ ≤ 5 x BLV og ≤ 20 x ULN | Tilbagehold dosisb |
| ALAT eller ASAT > 5 - 7 x BLV og ≤ 20 x ULN  eller  samtidig ALAT eller ASAT 2,5 – 5 x BLV og ≤ 20 X ULN og total bilirubin > 1,5 - < 2 x ULNc | Tilbagehold durvalumab og seponér permanent IMJUDO (når det er passende) |
| ALAT eller ASAT > 7 x BLV eller > 20 x ULN alt efter hvad der indtræffer først eller bilirubin > 3 x ULN | Permanent seponering |
| Immunmedieret colitis eller diarré | Grad 2 | Tilbagehold dosisb |
| Grad 3 eller 4 | Permanent seponeringe |
| Intestinal perforation | ENHVER grad | Permanent seponering |
| Immunmedieret hyperthyroidisme, thyroiditis | Grad 2 – 4 | Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil |
| Immunmedieret hypothyroidisme | Grad 2 – 4 | Ingen ændringer |
| Immunmedieret binyrebarkinsufficiens, hypofysitis/hypopituitarisme | Grad 2 – 4 | Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil |
| Immunmedieret type 1‑diabetes mellitus | Grad 2 – 4 | Ingen ændringer |
| Immunmedieret nefritis | Grad 2 med serumkreatinin > 1,5 ‑ 3 x (ULN eller *baseline*) | Tilbagehold dosisb |
| Grad 3 med serumkreatinin > 3 x *baseline* eller > 3 ‑ 6 x ULN;  Grad 4 med serumkreatinin > 6 x ULN | Permanent seponering |
| Immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid) | Grad 2 i > 1 uge eller Grad 3 | Tilbagehold dosisb |
| Grad 4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret myocarditis | Grad 2 – 4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret myositis/polymyositis/rhabdomyolyse | Grad 2 eller 3 | Tilbagehold dosisb, f |
| Grad 4 | Permanent seponering |
| Infusionsrelaterede reaktioner | Grad 1 eller 2 | Afbryd eller sænk infusionshastig-heden |
| Grad 3 eller 4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret myasthenia gravis | Grad 2 – 4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret transversel myelitis | Alle grader | Permanent seponering |
| Immunmedieret menigitis | Grad 2 | Tilbagehold dosisb |
| Grad 3 eller 4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret encephalitis | Grad 2 – 4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret Guillain-Barré syndrom | Grad 2 – 4 | Permanent seponering |
| Andre immunmedierede bivirkningerg | Grad 2 eller 3 | Tilbagehold dosisb |
| Grad 4 | Permanent seponering |
| Ikke-immunmedierede bivirkninger | Grad 2 og 3 | Tilbagehold dosis indtil ≤ Grad 1 eller tilbagevenden til *baseline* |
| Grad 4 | Permanent seponeringh |

a  Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. ALAT: alanin-aminotransferase; ASAT: aspartat-aminotransferase; ULN: øvre grænse for normal; BLV: *baseline*værdi.

b Efter tilbageholdelse kan IMJUDO og/eller durvalumab genoptages inden for 12 uger, hvis bivirkningerne forbedres til ≤ Grad 1, og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag. IMJUDO og durvalumab skal seponeres permanent ved tilbagevendende Grad 3‑bivirkninger, hvis relevant.

c For patienter med alternativ årsag følges anbefalingerne for ASAT- eller ALAT-stigninger uden samtidige bilirubinstigninger.

d Hvis ASAT og ALAT er mindre end eller lig med ULN ved *baseline* hos patienter med leverinvolvering, skal durvalumab tilbageholdes eller permanent seponeres, baseret på anbefalinger for hepatitis uden leverinvolvering.

e Seponer permanent IMJUDO ved Grad 3; behandling med durvalumab kan dog genoptages, når bivirkningen er forsvundet.

f Seponér permanent IMJUDO og durvalumab, hvis bivirkningen ikke falder til ≤ Grad 1 inden for 30 dage, eller hvis der er tegn på respiratorisk insufficiens.

g Inkluderer immuntrombocytopeni pankreatitis, ikke-infektiøs cystitis, immunmedieret artritis, uveitis og polymyalgia rheumatica.

h Med undtagelse af Grad 4‑laboratorieabnormiteter, for hvilke beslutningen om at seponere behandlingen bør baseres på ledsagende kliniske tegn/symptomer og klinisk vurdering.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre patienter (i alderen ≥ 65 år) (se pkt. 5.2). Data vedrørende patienter i alderen 75 år eller derover med metastatisk NSCLC er begrænsede (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Der anbefales ingen dosisjustering af IMJUDO til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænsede til at drage konklusioner om denne population (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der anbefales ingen dosisjustering af IMJUDO til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. IMJUDO er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

IMJUDOs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt, hvad angår HCC og NSCLC. Der foreligger ingen data. Uden for de godkendte indikationer er IMJUDO i kombination med durvalumab blevet undersøgt hos børn i alderen 1 til 17 år med neuroblastom, solid tumor og sarkom, men studiets resultater gjorde det ikke muligt at konkludere, at fordelene ved denne brug opvejer risiciene. De aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administration

IMJUDO er til intravenøs anvendelse, det administreres som en intravenøs infusion efter fortynding over 1 time (se pkt. 6.6).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

*IMJUDO i kombination med durvalumab*

Ved fremskreden eller inoperabel HCC, når IMJUDO gives i kombination med durvalumab, gives IMJUDO som en separat intravenøs infusion før durvalumab på den samme dag. Se produktresuméet for information om administration af durvalumab.

*IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi*

Ved NSCLC, når IMJUDO gives i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi, gives IMJUDO først, efterfulgt af durvalumab og derefter platinbaseret kemoterapi på doseringsdagen.

Når IMJUDO gives som en femte dosis i kombination med durvalumab og vedligeholdelses­behandling med pemetrexed i uge 16, gives IMJUDO først, efterfulgt af durvalumab og derefter vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed på doseringsdagen.

IMJUDO, durvalumab og platinbaseret kemoterapi administreres som separate intravenøse infusioner. IMJUDO og durvalumab gives hver over 1 time. For platinbaseret kemoterapi henvises til produktresuméet for oplysninger om administration. For vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed henvises til produktresuméet for oplysninger om administration. Der bør anvendes separate infusionsposer og filtre til hver infusion.

Under cyklus 1 skal IMJUDO efterfølges af durvalumab, der starter ca. 1 time (maksimalt 2 timer) efter afslutningen af IMJUDO-infusionen. Platinbaseret kemoterapi‑infusion skal starte cirka 1 time (maksimalt 2 timer) efter afslutningen af durvalumab-infusionen. Hvis der ikke er nogen klinisk signifikante betænkeligheder under cyklus 1, kan efterfølgende cyklusser med durvalumab gives umiddelbart efter IMJUDO efter lægens skøn, og tidsrummet mellem afslutningen af durvalumab-infusionen og starten af kemoterapien kan reduceres til 30 minutter.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Se pkt. 4.2, tabel 2 for anbefalede behandlingsmodifikationer. Ved formodede immunmedierede bivirkninger bør der udføres tilstrækkelig evaluering for at bekræfte ætiologi eller udelukke alternative ætiologier. Baseret på sværhedsgraden af bivirkningen bør IMJUDO i kombination med durvalumab tilbageholdes og der bør behandles med kortikosteroider. Ved forbedring til ≤ Grad 1 bør nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes i mindst 1 måned. Overvej at øge dosis af kortikosteroider og/eller bruge yderligere systemiske immunsuppressiva, hvis der er forværring eller ingen forbedring.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Immunmedieret pneumonitis

Immunmedieret pneumonitis eller interstitiel lungesygdom, defineret som nødvendig brug af systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på pneumonitis. Formodet pneumonitis skal bekræftes med røntgenbilleder, udelukkelse af andre infektions‑ og sygdomsrelaterede ætiologier og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Ved Grad 2‑hændelser bør en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende påbegyndes efterfulgt af nedtrapning. Ved Grad 3‑ eller 4‑hændelser bør en startdosis på 2‑4 mg/kg/dag methylprednisolon eller tilsvarende initieres efterfulgt af nedtrapning.

Immunmedieret hepatitis

Immunmedieret hepatitis, defineret som nødvendig brug af systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Niveauet af alaninaminotransferase, aspartatamino­transferase, total bilirubin og alkalisk fosfatase skal monitoreres før initiering af behandlingen og før hver efterfølgende infusion. Yderligere monitorering bør overvejes på baggrund af en klinisk vurdering. Immunmedieret hepatitis skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for alle grader.

Immunmedieret colitis

Immunmedieret colitis eller diarré, defineret som nødvendig brug af systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Intestinal perforation og perforation af colon blev rapporteret hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på colitis/diarré og intestinal perforation og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for Grad 2‑4. Kontakt straks en kirurg, hvis der er mistanke om tarmperforering af ENHVER grad.

Immunmedierede endokrinopatier

*Immunmedieret hypothyroidisme, hyperthyroidisme og thyroiditis*

Immunmedieret hypothyroidisme, hyperthyroidisme og thyroiditis forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi, og hypothyroidisme kan følge hyperthyroidisme (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges med test for unormal thyreoideafunktion før og regelmæssigt under behandlingen og som indiceret baseret på klinisk evaluering. Immunmedieret hypothyroidisme, hyperthyroidisme og thyroiditis skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Ved immunmedieret hypothyroidisme initieres thyreoideahormonerstatning som klinisk indiceret for Grad 2‑4. Ved immunmedieret hyperthyroidisme/thyroiditis kan symptomatisk behandling implementeres for Grad 2‑4.

*Immunmedieret binyrebarkinsufficiens*

Immunmedieret binyrebarkinsufficiens forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens. Ved symptomatisk binyrebarkinsufficiens skal patienterne behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning og hormonerstatning som klinisk indiceret for Grad 2‑4.

*Immunmedieret type 1‑diabetes mellitus*

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus, som initielt kan vise sig som diabetisk ketoacidose, der kan være dødelig, hvis den ikke opdages tidligt, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på type 1‑diabetes mellitus. Ved symptomatisk type 1‑diabetes mellitus skal patienterne behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Behandling med insulin kan påbegyndes som klinisk indiceret for Grad 2‑4.

*Immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme*

Immunmedieret hypofysitis eller hypopituitarisme forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på hypofysitis eller hypopituitarisme. Ved symptomatisk hypofysitis eller hypopituitarisme skal patienterne behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning og en hormonerstatning som klinisk indiceret for Grad 2‑4.

Immunmedieret nefritis

Immunmedieret nefritis, defineret som nødvendig brug af systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges med test for unormal nyrefunktion før og regelmæssigt under behandlingen og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for Grad 2‑4.

Immunmedieret udslæt

Immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid), defineret som nødvendig brug af systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Hændelser med Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er blevet rapporteret hos patienter behandlet med PD-1- og CTLA‑4‑hæmmere. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på udslæt eller dermatitis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for Grad 2 > 1 uge eller Grad 3 og 4.

Immunmedieret myocarditis

Immunmedieret myocarditis, som kan være dødelig, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunmedieret myocarditis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 2‑4 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for Grad 2‑4. Hvis der ikke er nogen forbedring inden for 2 til 3 dage på trods af kortikosteroider, skal der straks initieres yderligere immunsuppressiv behandling. Efter resolution (Grad 0) bør nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes i mindst 1 måned.

Immunmedieret pankreatitis

Immunmedieret pankreatitis forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunmedieret pankreatitis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Andre immunmedierede bivirkninger

På grund af virkningsmekanismen for tremelimumab i kombination med durvalumab kan andre potentielle immunmedierede bivirkninger forekomme. Følgende immunrelaterede bivirkninger er blevet observeret hos patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi: myasthenia gravis, transversel myelitis, myositis, polymyositis, rhabdomyolyse, meningitis, encephalitis, Guillain-Barré syndrom, immuntrombocytopeni, ikke-infektiøs cystitis, immunmedieret artritis, uveitis og polymyalgia rheumatica (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for Grad 2‑4.

Infusionsrelaterede reaktioner

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner. Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der får tremelimumab i kombination med durvalumab (se pkt. 4.8). Infusionsrelaterede reaktioner skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2. For Grad 1 eller 2 sværhedsgrad kan præmedicinering til profylakse af efterfølgende infusionsreaktioner overvejes. For Grad 3 eller 4 skal alvorlige infusionsrelaterede reaktioner håndteres i henhold til institutionel standard, passende retningslinjer for klinisk praksis og/eller samfundsmæssige retningslinjer.

Sygdomsspecifikke forholdsregler

*Metastatisk NSCLC*

Der foreligger begrænsede data om ældre patienter (≥ 75 år), der behandles med tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi (se pkt. 4.8 og 5.1). Det anbefales nøje at overveje de potentielle fordele og ulemper ved denne behandling for den individuelle patient.

Patienter ekskluderet fra de kliniske studier

*Fremskreden eller inoperabel HCC*

Patienter med følgende blev udelukket fra de kliniske studier: Child-Pugh Score B eller C, trombose i vena portaes hovedstamme, levertransplantation, ukontrolleret hypertension, anamnese med eller aktuelle hjernemetastaser, rygmarvskompression, samtidig infektion af viral hepatitis B og hepatitis C, aktiv eller tidligere dokumenteret gastrointestinal (GI) blødning inden for 12 måneder, ascites, der kræver ikke-farmakologisk intervention inden for 6 måneder, hepatisk encefalopati inden for 12 måneder før behandlingsstart, aktive eller tidligere dokumenterede autoimmune eller inflammatoriske sygdomme. I mangel af data skal tremelimumab anvendes med forsigtighed hos disse populationer efter nøje overvejelse af den potentielle fordel/risiko på individuel basis.

*Metastatisk NSCLC*

Patienter med følgende blev ekskluderet fra de kliniske studier: aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom; aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser; en anamnese med immundefekt; administration af systemisk immunsuppression inden for 14 dage før start af tremelimumab eller durvalumab, undtagen fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider (< 10 mg/dag prednison eller tilsvarende); ukontrolleret samtidig sygdom; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv-infektion eller patienter, der får levende svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter starten af tremelimumab eller durvalumab. Ved mangel på data skal tremelimumab anvendes med forsigtighed hos disse populationer efter nøje overvejelse af den potentielle fordel/risiko på individuel basis.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Anvendelse af systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva før initiering af tremelimumab, undtagen fysiologiske doser af systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende), anbefales ikke på grund af deres potentielle interferens med tremelimumabs farmakodynamiske aktivitet og virkning. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan dog anvendes efter start af tremelimumab til behandling af immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4).

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske (PK) lægemiddelinteraktionsstudier med tremelimumab. Da tremelimumabs primære eliminationsveje er proteinkatabolisme via retikuloendotelsystemet eller målmedieret disposition, forventes ingen metaboliske lægemiddelinteraktioner. Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner mellem tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi blev vurderet i POSEIDON-studiet og viste ingen klinisk betydningsfulde farmako­kinetiske interaktioner mellem tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabin, pemetrexed, carboplatin eller cisplatinbehandling ved samtidig behandling.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med tremelimumab og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis af tremelimumab.

Graviditet

Der er ingen data om brugen af tremelimumab til gravide kvinder. Baseret på dets virknings­mekanisme og placenta overførsel af human IgG2, har tremelimumab potentiale til at påvirke opretholdelsen af graviditeten og muligvis forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitetet (se pkt. 5.3). IMJUDO bør ikke anvendes under graviditeten eller til fertile kvinder, der ikke anvender sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Amning

Der er ingen information om forekomst af tremelimumab i human mælk, absorptionen og indvirkningerne på det ammede spædbarn eller indvirkningerne på mælkeproduktionen. Humant IgG2 vides at udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandlingen med IMJUDO og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen data om tremelimumabs potentielle indvirkninger på fertiliteten hos mennesker eller dyr. Der blev imidlertid observeret mononukleær celleinfiltration i prostata og uterus i studier af toksicitet efter gentagne doser (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse resultater for fertiliteten er ikke kendt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Tremelimumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

*IMJUDO i kombination med durvalumab*

Sikkerheden af tremelimumab 300 mg som en enkelt dosis i kombination med durvalumab er baseret på puljede data fra 462 HCC-patienter (HCC-puljen) fra HIMALAYA-studiet og et andet studie med HCC-patienter, Studie 22. De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger var udslæt (32,5 %), pruritus (25,5 %), diarré (25,3 %), abdominalsmerter (19,7 %), forhøjet aspartat‑aminotransferase/ forhøjet alanin‑aminotransferase (18,0 %), pyreksi (13,9 %), hypothyroidisme (13,0 %), hoste/produktiv hoste (10,8 %) og perifert ødem (10,4 %) (se tabel 3).

De mest almindelige (> 3%) bivirkninger (NCI CTCAE Grad ≥ 3) var forhøjet aspartat-amino­transferase/ forhøjet alanin-aminotransferase (8,9 %), forhøjet lipase (7,1 %), forhøjet amylase (4,3 %) og diarré (3,9 %).

De mest almindelige (> 2%) alvorlige bivirkninger var colitis (2,6 %), diarré (2,4 %) og pneumoni (2,2 %).

Hyppigheden af seponering af behandlingen på grund af bivirkninger er 6,5 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var hepatitis (1,5 %) og forhøjet aspartat-aminotransferase/forhøjet alanin-aminotransferase (1,3 %).

*IMJUDO i kombination med durvalumab og kemoterapi*

Sikkerheden af tremelimumab givet i kombination med durvalumab og kemoterapi er baseret på data fra 330 patienter med metastatisk NSCLC. De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger var anæmi (49,7 %), kvalme (41,5 %), neutropeni (41,2 %), træthed (36,1 %), nedsat appetit (28.2 %), udslæt (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %), diarré (21,5 %), leukopeni (19.4 %), obstipation (19.1 %), opkastning (18.2 %), forhøjet aspartat-aminotransferase/forhøjet alanin-aminotransferase (17.6 %), pyrexi (16.1 %), øvre luftvejsinfektioner (15.5 %), pneumoni (14.8 %), hypothyroidisme (13.3 %), artralgi (12.4 %), hoste/produktiv hoste (12.1 %) og pruritus (10.9 %).

De mest almindelige (> 3 %) alvorlige bivirkninger (NCI CTCAE Grad ≥ 3) var neutropeni (23,9 %), anæmi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), træthed (5,2 %), forhøjet lipase (3,9 %), forhøjet amylase (3,6 %).

De mest almindelige (> 2 %) alvorlige bivirkninger var pneumoni (11,5 %), anæmi (5,5 %), trombocytopeni (3 %), colitis (2,4 %), diarré (2,4 %), pyreksi (2,4 %) og febril neutropeni (2,1 %).

Tremelimumab blev seponeret på grund af bivirkninger hos 4,5 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var pneumoni (1,2 %) og colitis (0,9 %).

Tremelimumab blev afbrudt på grund af bivirkninger hos 40,6 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisafbrydelse var neutropeni (13,6 %), trombocytopeni (5,8 %), leukopeni (4,5 %), diarré (3,0 %), pneumoni (2,7 %), forhøjet aspartat‑aminotransferase/forhøjet alanin‑aminotransferase (2,4 %), træthed (2,4 %), forhøjet lipase (2,4 %), colitis (2,1 %), hepatitis (2,1 %) og udslæt (2,1 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Medmindre andet er angivet, viser tabel 3 forekomsten af bivirkninger hos patienter behandlet med tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab i HCC-puljen med 462 patienter, og IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi i POSEIDON-studiet, hvor 330 patienter fik tremelimumab. I POSEIDON-studiet blev patienterne eksponeret for tremelimumab i en mediantid på 20 uger.

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse i MedDRA. Inden for hver systemorganklasse præsenteres bivirkningerne efter faldende hyppighed. Den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning er defineret som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret efter faldende alvorlighed.

**Tabel 3. Bivirkninger hos patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab**

|  | **Tremelimumab 75 mg i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi** | | | **Tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Alle Grader (%)** | | **Grad 3‑4 (%)** | **Alle Grader (%)** | | | **Grad 3-4 (%)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | | | | | | | |
| Øvre luftvejsinfektionera | Meget almindelig | 15,5 | 0,6 | Almindelig | 8,4 | 0 | |
| Pneumonib | Meget almindelig | 14,8 | 7,3 | Almindelig | 4,3 | 1,3 | |
| Influenza | Almindelig | 3,3 | 0 | Almindelig | 2,2 | 0 | |
| Oral candidiasis | Almindelig | 2,4 | 0,3 | Ikke almindelig | 0,6 | 0 | |
| Dentale og orale bløddelsinfektionerc | Ikke almindelig | 0,6 | 0,3 | Almindelig | 1,3 | 0 | |
| **Blod og lymfesystem** | | | | | | | |
| Anæmid | Meget almindelig | 49,7 | 20,6 |  |  |  | |
| Neutropenid,e | Meget almindelig | 41,2 | 23,9 |  |  |  | |
| Trombocytopenid,f | Meget almindelig | 24,5 | 8,2 |  |  |  | |
| Leukopenid,g | Meget almindelig | 19,4 | 5,5 |  |  |  | |
| Febril neutropenid | Almindelig | 3,0 | 2,1 |  |  |  | |
| Pancytopenid | Almindelig | 1,8 | 0,6 |  |  |  | |
| Immuntrombocyto­peni | Ikke almindelig | 0,3 | 0 | Ikke almindeligh | 0,3 | 0 | |
| **Det endokrine system** | | | | | | | |
| Hypothyroidismei | Meget almindelig | 13,3 | 0 | Meget almindelig | 13,0 | 0 | |
| Hyperthyroidismej | Almindelig | 6,7 | 0 | Almindelig | 9,5 | 0,2 | |
| Binyrebark­insufficiens | Almindelig | 2,1 | 0,6 | Almindelig | 1,3 | 0,2 | |
| Hypopituitarisme/ hypofysitis | Almindelig | 1,5 | 0,3 | Ikke almindelig | 0,9 | 0 | |
| Thyroiditisk | Almindelig | 1,2 | 0 | Almindelig | 1,7 | 0 | |
| Diabetes insipidus | Ikke almindelig | 0,3 | 0,3 | Sjældenl | <0,1 | 0 | |
| Type 1‑diabetes mellitus | Ikke almindelig | 0,3 | 0,3 | Ikke almindeligl | 0,3 | <0,1 | |
| **Øjne** |  |  |  |  |  |  | |
| Uveitis | Ikke almindelig | 0,3 | 0 | Sjældenl | <0,1 | 0 | |
| **Metabolisme og ernæring** | | | | | | | |
| Nedsat appetitd | Meget almindelig | 28,2 | 1,5 |  |  |  | |
| **Nervesystemet** | | | | | | | |
| Perifer neuropatid,m | Almindelig | 6,4 | 0 |  |  |  | |
| Encephalitisn | Ikke almindelig | 0,6 | 0,6 | Sjældenl | <0,1 | 0 | |
| Myasthenia gravis | Sjældeno | <0,1 | <0,1 | Ikke almindelig | 0,4 | 0 | |
| Guillain-Barré syndrome | Sjældenp | <0,1 | 0 | Sjældenp | <0,1 | 0 | |
| Meningitis | Sjældeno | 0,1 | 0 | Ikke almindelig | 0,2 | 0,2 | |
| Transversel myelitisq | Ikke kendt | - | - | Ikke kendt | - | - | |
| **Hjerte** | | | | | | | |
| Myocarditisr | Ikke almindelig | 0,3 | 0 | Ikke almindelig | 0,4 | 0 | |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | | | | | | | |
| Hoste/produktiv hoste | Meget almindelig | 12,1 | 0 | Meget almindelig | 10,8 | 0,2 | |
| Pneumonitiss | Almindelig | 4,2 | 1,2 | Almindelig | 2,4 | 0,2 | |
| Dysfoni | Almindelig | 2,4 | 0 | Ikke almindelig | 0,9 | 0 | |
| Interstitiel lungesygdom | Ikke almindelig | 0,6 | 0 | Ikke almindelig | 0,2 | 0 | |
| **Mave-tarm-kanalen** | | | | | | | |
| Kvalmed | Meget almindelig | 41,5 | 1,8 |  |  |  | |
| Diarré | Meget almindelig | 21,5 | 1,5 | Meget almindelig | 25,3 | 3,9 | |
| Obstipationd | Meget almindelig | 19,1 | 0 |  |  |  | |
| Opkastningd | Meget almindelig | 18,2 | 1,2 |  |  |  | |
| Stomatitisd,t | Almindelig | 9,7 | 0 |  |  |  | |
| Forhøjet amylase | Almindeligo | 8,5 | 3,6 | Almindelig | 8,9 | 4,3 | |
| Abdominalsmerteru | Almindelig | 7,3 | 0 | Meget almindelig | 19,7 | 2,2 | |
| Forhøjet lipase | Almindeligo | 6,4 | 3,9 | Almindelig | 10,0 | 7,1 | |
| Colitisv | Almindelig | 5,5 | 2,1 | Almindelig | 3,5 | 2,6 | |
| Pankreatitisw | Almindelig | 2,1 | 0,3 | Almindelig | 1,3 | 0,6 | |
| Intestinal perforation | Sjældenp | <0,1 | <0,1 | Sjældenp | <0,1 | <0,1 | |
| Perforation af colon | Ikke almindeligp | 0,1 | <0,1 | Ikke almindeligp | 0,1 | <0,1 | |
| Cøliaki | Sjældenp | 0,03 | 0,03 | Sjældenp | 0,03 | 0,03 | |
| **Lever og galdeveje** | | | | | | | |
| Forhøjet aspartat-aminotransferase/for­højet alanin-aminotransferasex | Meget almindelig | 17,6 | 2,1 | Meget almindelig | 18,0 | 8,9 | |
| Hepatitisy | Almindelig | 3,9 | 0,9 | Almindelig | 5,0 | 1,7 | |
| **Hud og subkutane væv** | | | | | | | |
| Alopecid | Meget almindelig | 10,0 | 0 |  |  |  | |
| Udslætz | Meget almindelig | 25,8 | 1,5 | Meget almindelig | 32,5 | 3,0 | |
| Pruritus | Meget almindelig | 10,9 | 0 | Meget almindelig | 25,5 | 0 | |
| Dermatitisaa | Ikke almindelig | 0,6 | 0 | Almindelig | 1,3 | 0 | |
| Nattesved | Ikke almindelig | 0,6 | 0 | Almindelig | 1,3 | 0 | |
| Pemfigoid | Ikke almindelig | 0,3 | 0,3 | Ikke almindelig | 0,2 | 0 | |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | | | | | | | |
| Artralgi | Meget almindelig | 12,4 | 0,3 |  |  |  | |
| Myalgi | Almindelig | 4,2 | 0 | Almindelig | 3,5 | 0,2 | |
| Myositisbb | Ikke almindelig | 0,3 | 0,3 | Ikke almindelig | 0,6 | 0,2 | |
| Polymyositisbb | Ikke almindelig | 0,3 | 0,3 | Ikke almindelig | 0,2 | 0,2 | |
| Immunmedieret artritis | Ikke almindeligo | 0,2 | 0 | Ikke almindelig | 0,6 | 0 | |
| Polymyalgia rheumatica | Ikke kendtcc | - | - | Ikke almindelig | 0,6 | 0,2 | |
| **Nyrer og urinveje** | | | | | | | |
| Forhøjet kreatinin i blodet | Almindelig | 6,4 | 0,3 | Almindelig | 4,5 | 0,4 | |
| Dysuri | Almindelig | 1,5 | 0 | Almindelig | 1,5 | 0 | |
| Nefritisdd | Ikke almindelig | 0,6 | 0 | Ikke almindelig | 0,6 | 0,4 | |
| Ikke-infektiøs cystitis | Ikke almindelig | 0,3 | 0 | Sjældenl | <0,1 | 0 | |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | | | | | | |
| Træthedd | Meget almindelig | 36,1 | 5,2 |  |  |  | |
| Pyreksi | Meget almindelig | 16,1 | 0 | Meget almindelig | 13,9 | 0,2 | |
| Perifert ødemee | Almindelig | 8,5 | 0 | Meget almindelig | 10,4 | 0,4 | |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** | | | | | | | |
| Infusionsrelateret reaktionff | Almindelig | 3,9 | 0,3 | Almindelig | 1,3 | 0 | |

a Omfatter laryngitis, nasofaryngitis, faryngitis, rhinitis, sinuitis, tonsillitis, tracheobronkitis og øvre luftvejsinfektion.

b Omfatter *pneumocystis jirovecii* pneumoni, pneumoni og bakteriel pneumoni.

c Omfatter periodontitis, dental pulpitis, tandbyld og tandinfektion.

d Bivirkningen gælder kun bivirkninger ved kemoterapi i POSEIDON‑studiet.

e Omfatter neutropeni og nedsat neutrofiltal.

f Omfatter nedsat trombocyttal og trombocytopeni.

g Omfatter leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

h Bivirkninger observeret i studier uden for HCC-puljen. Hyppigheden er baseret på POSEIDON-studiet.

i Omfatter forhøjet thyroidstimulerende hormon i blodet, hypothyroidisme og immunmedieret hypothyroidisme.

j Omfatter nedsat thyroidstimulerende hormon i blodet og hyperthyroidisme.

k Omfatter autoimmun thyroiditis, immunmedieret thyroiditis, thyroiditis og subakut thyroiditis.

l Bivirkninger observeret i studier uden for HCC-puljen. Hyppigheden er baseret på et puljet datasæt for patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab.

m Inkluderer perifer neuropati, paræstesi og perifer sensorisk neuropati

n Inkluderer encefalitis og autoimmun encefalitis.

o Bivirkninger observeret i studier uden for POSEIDON-studiet. Hyppigheden er baseret på et puljet datasæt for patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab.

p Bivirkninger observeret i studier uden for POSEIDON-studiet og HCC-puljen. Hyppigheden er baseret på et puljet datasæt for patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab.

q Bivirkninger observeret i studier uden for POSEIDON-studiet og HCC-puljen.

r Omfatter autoimmun myocarditis.

s Omfatter immunmedieret pneumonitis og pneumonitis.

t Omfatter mucosal inflammation og stomatitis.

u Omfatter abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og lændesmerter.

v Omfatter colitis, enteritis og enterocolitis.

w Omfatter autoimmun pankreatitis, pankreatitis og akut pankreatitis.

x Omfatter forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet leverenzym og forhøjede transaminaser.

y Omfatter autoimmun hepatitis, hepatitis, hepatocellulær læsion, hepatotoksicitet, akut hepatitis og immunmedieret hepatitis.

z Omfatter eksem, erytem, udslæt, makulært udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt og pustulært udslæt.

aa Omfatter dermatitis og immunmedieret dermatitis.

bb Omfatter rhabdomyolyse, myositis og polymyositis.

cc Bivirkningen blev ikke observeret i POSEIDON-studiet, men blev rapporteret hos patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab i kliniske studier uden for POSEIDON-datasættet.

dd Omfatter autoimmun nefritis og immunmedieret nefritis.

ee Omfatter perifert ødem og perifer hævelse.

ff Omfatter infusionsrelateret reaktion og urticaria.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Tremelimumab er forbundet med immunmedierede bivirkninger. De fleste af disse, inklusive alvorlige reaktioner, forsvandt efter påbegyndelse af passende medicinsk behandling eller seponering af tremelimumab. Data for følgende immunmedierede bivirkninger er baseret på 2 280 patienter fra ni studier på tværs af flere tumortyper, der fik tremelimumab 75 mg hver 4. uge eller 1 mg/kg hver 4. uge i kombination med durvalumab 1 500 mg hver 4. uge, 20 mg/kg hver 4. uge eller 10 mg/kg hver 2. uge. Dette kombinerede sikkerhedsdatasæt inkluderede ikke POSEIDON-studiet (og patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi). Detaljer for de signifikante bivirkninger for tremelimumab, når det gives i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi, er præsenteret, hvis der blev observeret klinisk relevante forskelle i sammenligning med tremelimumab i kombination med durvalumab.

Dataene nedenfor afspejler også information om signifikante bivirkninger for tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab i HCC-puljen (n=462).

Retningslinjerne for behandling af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

*Immunmedieret pneumonitis*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret pneumonitis hos 86 (3,8 %) patienter, herunder Grad 3 hos 30 (1,3 %) patienter, Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 7 (0,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 8‑912 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 79 af de 86 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Syv patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 39 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 51 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret pneumonitis hos 6 (1,3 %) patienter, heraf Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 29 dage (interval: 5-774 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 5 af de 6 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). En patient fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 3 patienter.

*Immunmedieret hepatitis*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret hepatitis hos 80 (3,5 %) patienter, herunder Grad 3 hos 48 (2,1 %) patienter, Grad 4 hos 8 (0,4 %) patienter og Grad 5 (dødelig) hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 36 dage (interval: 1‑533 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 68 af de 80 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Otte patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 27 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 47 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hepatitis hos 34 (7,4 %) patienter, heraf Grad 3 hos 20 (4,3 %) patienter, Grad 4 hos 1 (0,2 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 3 (0,6 %) patienter. Mediantiden til debut var 29 dage (interval: 13-313 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 32 af de 34 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Ni patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 10 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 13 patienter.

*Immunmedieret colitis*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret colitis eller diarré hos 167 (7,3 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 76 (3,3 %) patienter og Grad 4 hos 3 (0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 3‑906 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 151 af de 167 patienter fik højdosis‑kortikosteroid­behandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 22 patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 54 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 141 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret colitis eller diarré hos 31 (6,7 %) patienter, heraf Grad 3 hos 17 (3,7 %) patienter. Mediantiden til debut var 23 dage (interval: 2-479 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 28 af de 31 patienter fik højdosis‑kortikosteroid­behandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Fire patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 5 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 29 patienter.

Intestinal perforation blev observeret hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab (sjælden) i studier som ikke inkluderer HCC-puljen.

*Immunmedierede endokrinopatier*

*Immunmedieret hypothyroidisme*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret hypothyroidisme hos 209 (9,2 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 6 (0,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 85 dage (interval: 1‑624 dage). 13 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 8 af de 13 modtog højdosis kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 52 patienter. Immunmedieret hypothyroidisme blev forudgået af immunmedieret hyperthyroidisme hos 25 patienter og immunmedieret thyroiditis hos 2 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hypothyroidisme hos 46 (10,0 %) patienter. Mediantiden til debut var 85 dage (interval: 26-763 dage). Én patient modtog højdosis‑kortikosteroid­behandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Alle patienter havde brug for anden behandling inklusive hormonsubstitutionsbehandling. Bivirkningerne forsvandt hos 6 patienter. Immunmedieret hypothyroidisme blev forudgået af immunmedieret hyperthyroidisme hos 4 patienter.

*Immunmedieret hyperthyroidisme*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret hyperthyroidisme hos 62 (2,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 5 (0,2 %) patienter. Mediantiden til debut var 33 dage (interval: 4‑176 dage). 18 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 11 af de 18 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 53 patienter havde behov for anden behandling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker). En patient seponerede behandlingen på grund af hyperthyroidisme. Bivirkningerne forsvandt hos 47 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hyperthyroidisme hos 21 (4,5 %) patienter, heraf Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 30 dage (interval: 13-60 dage). Fire patienter fik systemiske kortikosteroider, og alle fire patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Tyve patienter havde brug for anden behandling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker). En patient seponerede behandlingen på grund af hyperthyroidisme. Bivirkningerne forsvandt hos 17 patienter.

*Immunmedieret thyroiditis*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret thyroiditis hos 15 (0,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 22‑141 dage). Fem patienter fik systemiske kortikosteroider, og 2 af de 5 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 13 patienter havde behov for anden behandling, herunder hormon­substitutionsterapi, thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker. Ingen patienter seponerede behandlingen på grund af immunmedieret thyroiditis. Bivirkningerne forsvandt hos 5 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret thyroiditis hos 6 (1,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 56 dage (interval: 7-84 dage). To patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 2 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Alle patienter krævede anden behandling, inklusive hormonsubstitutionsbehandling. Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

*Immunmedieret binyrebarkinsufficiens*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret binyrebarkinsufficiens hos 33 (1,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 16 (0,7 %) patienter og Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 105 dage (interval: 20‑428 dage). 32 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 10 af de 32 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos én patient. Bivirkningerne forsvandt hos 11 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret binyrebarkinsufficiens hos 6 (1,3 %) patienter, heraf Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 64 dage (interval: 43-504 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 6 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

*Immunmedieret type 1‑diabetes mellitus*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret type 1‑diabetes mellitus hos 6 (0,3 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient og Grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 58 dage (interval: 7‑220 dage). Alle patienter havde behov for insulin. Behandlingen blev seponeret for 1 patient. Bivirkningerne forsvandt hos 1 patient.

Immunmedieret type 1‑diabetes mellitus blev observeret hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab (ikke almindelig) i studier som ikke inkluderer HCC-puljen.

*Immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme hos 16 (0,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 8 (0,4 %) patienter. Mediantiden til debut for hændelserne var 123 dage (interval: 63‑388 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 8 af de 16 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 4 patienter havde også behov for endokrin behandling. Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 7 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme hos 5 (1,1 %) patienter. Mediantiden til debut for hændelserne var 149 dage (interval: 27-242 dage). Fire patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 4 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Tre patienter havde også behov for endokrin behandling. Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

*Immunmedieret nefritis*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret nefritis hos 9 (0,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 79 dage (interval: 39‑183 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 7 patienter modtog højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 5 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret nefritis hos 4 (0,9 %) patienter, heraf Grad 3 hos 2 (0,4 %) patienter. Mediantiden til debut var 53 dage (interval: 26-242 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 3 af de 4 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 3 patienter.

*Immunmedieret udslæt*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid) hos 112 (4,9 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 17 (0,7 %) patienter. Mediantiden til debut var 35 dage (interval: 1‑778 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 57 af de 112 patienter fik højdosis‑kortikosteroid­behandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 10 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 65 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid) hos 26 (5,6 %) patienter, heraf Grad 3 hos 9 (1,9 %) patienter og Grad 4 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 25 dage (interval: 2-933 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 14 af de 26 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). En patient fik andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 19 patienter.

*Infusionsrelaterede reaktioner*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom infusionsrelaterede reaktioner hos 45 (2,0 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Der var ingen Grad 4‑ eller 5‑hændelser.

*Laboratorieabnormiteter*

Hos patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi i POSEIDON-studiet (n=330) var andelen af patienter, der oplevede et skift fra *baseline* til en Grad 3 eller 4 laboratorieabnormitet, som følger: 6,2 % for forhøjet alanin-aminotransferase, 5,2 % for forhøjet aspartat-aminotransferase, 4,0 % for forhøjet kreatinin i blodet, 9,4 % for forhøjet amylase og 13,6 % for forhøjet lipase. Andelen af patienter, der oplevede et TSH-skift fra *baseline*, der var ≤ ULN til > ULN, var 24,8 %, og et TSH-skift fra *baseline*, der var ≥ LLN til < LLN, var 32,9 %.

Klasseeffekt af immun checkpoint-hæmmere

Der er rapporteret om tilfælde af følgende bivirkninger under behandling med andre immun checkpoint-hæmmere, som også kan forekomme under behandling med tremelimumab: eksokrin pancreasinsufficiens.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der et potentiale for immunogenicitet. Immunogeniciteten af tremelimumab er baseret på samlede data fra 2 075 patienter, der blev behandlet med tremelimumab 75 mg eller 1 mg/kg og kan evalueres for tilstedeværelsen af anti-lægemiddelantistoffer (ADA'er). 252 patienter (12,1 %) testede positive for behandlingsfremkaldte ADA'er. Neutraliserende antistoffer mod tremelimumab blev påvist hos 10,0 % (208/2 075) patienter. Tilstedeværelsen af ADA'er påvirkede ikke tremelimumabs farmakokinetik, og der var tilsyneladende ingen effekt på sikkerhed.

I HIMALAYA-studiet blev 20 (11,0 %) patienter ud af de 182 patienter, der blev behandlet med tremelimumab 300 mg som en enkeltdosis i kombination med durvalumab og kunne evalueres for tilstedeværelsen af ADA'er mod tremelimumab, testet positive for behandlingsfremkaldte ADA'er. Neutraliserende antistoffer mod tremelimumab blev påvist hos 4,4 % (8/182) patienter. Tilstedeværelsen af ADA'er havde tilsyneladende ingen effekt på farmakokinetik eller sikkerhed.

I POSEIDON-studiet blev 38 (13,7 %) patienter af de 278 patienter, der blev behandlet med tremelimumab 75 mg i kombination med durvalumab 1 500 mg hver 3. uge og platinbaseret kemoterapi, og som kunne evalueres for tilstedeværelsen af ADA'er, testet positive for behandlings­relaterede ADA'er. Neutraliserende antistoffer mod tremelimumab blev påvist hos 11,2 % (31/278) af patienterne. Tilstedeværelsen af ADA'er havde tilsyneladende ikke nogen effekt på farmakokinetik eller sikkerhed.

Ældre

Data fra HCC‑patienter på 75 år eller derover er begrænsede.

I POSEIDON-studiet med patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi blev der rapporteret om nogle forskelle i sikkerhed hos ældre (≥ 65 år) i forhold til yngre patienter. Sikkerhedsdata fra patienter i alderen 75 år eller ældre er begrænset til i alt 74 patienter. Der var en højere andel af alvorlige bivirkninger og seponering af den pågældende studiebehandling på grund af bivirkninger hos 35 patienter i alderen 75 år eller ældre, som blev behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi (henholdsvis 45,7 % og 28,6 %) sammenlignet med 39 patienter i alderen 75 år eller ældre, som kun fik platinbaseret kemoterapi (henholdsvis 35,9 % og 20,5 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Overdosering**

Der er ingen information om overdosering med tremelimumab. I tilfælde af overdosering skal patienterne overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal straks iværksættes.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FX20

Virkningsmekanisme

Cytotoksisk T-lymfocyt-associeret antigen (CTLA-4) udtrykkes primært på overfladen af T‑lymfocytter. CTLA 4's interaktion med dets ligander, CD80 og CD86, begrænser effektor‑T‑celleaktivering gennem en række potentielle mekanismer, men primært ved at begrænse co‑stimulerende signalering gennem CD28.

Tremelimumab er et selektivt, fuldt humant IgG2-antistof, der blokerer CTLA‑4‑interaktion med CD80 og CD86 og dermed øger T‑celleaktivering og -proliferation, hvilket resulterer i øget T‑cellediversitet og øget antitumoraktivitet.

Kombinationen af tremelimumab, en CTLA‑4‑hæmmer, og durvalumab, en PD‑L1‑hæmmer resulterer i forbedret anti‑tumorrespons i metastatisk ikke‑småcellet lungecancer og hepatocellulært karcinom.

Klinisk virkning

*HCC – HIMALAYA‑studiet*

Virkningen af IMJUDO 300 mg som en enkeltdosis i kombination med durvalumab blev evalueret i HIMALAYA-studiet, et randomiseret, åbent, multicenterstudie med patienter med bekræftet uHCC, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling for HCC. Studiet inkluderede patienter med Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadie C eller B (ikke egnet til lokoregional behandling) og Child-Pugh Score klasse A.

Studiet ekskluderede patienter med hjernemetastaser eller med en anamnese med hjernemetastaser, samtidig infektion med viral hepatitis B og hepatitis C; aktiv eller tidligere dokumenteret gastrointestinal (GI) blødning inden for 12 måneder; ascites, der kræver ikke-farmakologisk intervention inden for 6 måneder; hepatisk encefalopati inden for 12 måneder før behandlingsstart; aktive eller tidligere dokumenterede autoimmune eller inflammatoriske sygdomme.

Patienter med øsofageale varicer blev inkluderet, undtagen dem med aktiv eller tidligere dokumenteret GI-blødning inden for 12 måneder før studiestart.

Randomisering blev stratificeret efter makrovaskulær invasion (MVI) (ja vs. nej), ætiologi af leversygdom (bekræftet hepatitis B-virus vs. bekræftet hepatitis C-virus vs. andre) og ECOG‑præstationsstatus (0 vs. 1). HIMALAYA-studiet randomiserede 1 171 patienter 1:1:1 til at modtage:

* Durvalumab 1 500 mg hver 4. uge
* IMJUDO 300 mg som enkeltdosis + durvalumab 1 500 mg; efterfulgt af durvalumab 1 500 mg hver 4. uge
* Sorafenib 400 mg to gange dagligt

Tumorvurderinger blev udført hver 8. uge i de første 12 måneder og derefter hver 12. uge. Overlevelsesvurderinger blev udført hver måned i de første 3 måneder efter seponering af behandlingen og derefter hver 2. måned.

Det primære endepunkt var samlet overlevelse (OS) for sammenligningen af IMJUDO 300 mg som enkeltdosis i kombination med durvalumab vs. sorafenib. Sekundære endepunkter inkluderede progressionsfri overlevelse (PFS), investigator-vurderet objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (DoR) i henhold til RECIST v1.1.

Demografien og *baseline* sygdomskarakteristika var velafbalanceret mellem studiearmene. *Baseline*-demografien for den samlede studiepopulation var som følger: mænd (83,7 %), alder < 65 år (50,4 %), hvide (44,6 %), asiater (50,7 %), sorte eller afroamerikanere (1,7 %), anden race ( 2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %); Child-Pugh Score klasse A (99,5 %), makrovaskulær invasion (25,2 %), ekstrahepatisk spredning (53,4 %), *baseline* AFP < 400 ng/ml (63,7 %), *baseline* AFP ≥ 400 ng/ml (34,5 %), viral ætiologi; hepatitis B (30,6 %), hepatitis C (27,2 %), ikke inficeret (42,2 %), evaluerbare PD‑L1‑data (86,3 %), PD‑L1‑tumorområdets positivitet (TAP) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [Ventana PD-L1 (SP263)‑analyse].

Resultaterne er vist i tabel 4 og figur 1.

**Tabel 4. Virkningsresultater for HIMALAYA‑studiet for IMJUDO 300 mg med durvalumab vs. Sorafenib**

|  | **IMJUDO 300 mg + durvalumab**  **(n= 393)** | **Sorafenib**  **(n= 389)** |
| --- | --- | --- |
| **Opfølgningens varighed** | | |
| Median opfølgning (måneder)a | 33,2 | 32,2 |
| **OS** | | |
| Antal døde (%) | 262 (66,7) | 293 (75,3) |
| **Median OS (måneder)**  **(95 % CI)** | 16,4  (14,2; 19,6) | 13,8  (12,3; 16,1) |
| **HR (95 % CI)** | 0,78 (0,66; 0,92) | |
| p-værdib | 0,0035 | |
| **PFS** | | |
| Antal hændelser (%) | 335 (85,2) | 327 (84,1) |
| **Median PFS (måneder)**  **(95 % CI)** | 3,78  (3,68; 5,32) | 4,07  (3,75; 5,49) |
| HR (95 % CI) | 0,90 (0,77; 1,05) | |
| **ORR** | | |
| **ORR n (%)c** | 79 (20,1) | 20 (5,1) |
| Fuldstændigt respons n (%) | 12 (3,1) | 0 |
| Delvist respons n (%) | 67 (17,0) | 20 (5,1) |
| **DoR** |  |  |
| **Median DoR (måneder)** | 22,3 | 18,4 |

a Beregnet ved anvendelse af omvendt Kaplan‑Meier‑teknik (med omvendt censorindikator).

b Baseret på en Lan-DeMets alfa-spending funktion med O'Brien Fleming grænsemodel og det faktiske antal observerede hændelser var grænsen for at erklære statistisk signifikans for IMJUDO 300 mg + durvalumab vs. Sorafenib 0,0398 (Lan and DeMets 1983).

c Bekræftet fuldstændigt respons.

CI=Konfidensinterval

**Figur 1. Kaplan-Meier‑kurve af OS**

**Chart, line chart

Description automatically generated**

IMJUDO 300 mg + d

Sorafenib

Censoreret

Sorafenib

IMJUDO 300 mg + d

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median OS | (95 % CI) |
| IMJUDO 300 mg + durvalumab | 16,4 | (14,2-19,6) |
| Sorafenib | 13,8 | (12,3-16,1) |
| Hazard Ratio (95 % CI) | | 0,78 (0,66; 0,92) |

Sandsynlighed for samlet overlevelse

Tid fra randomisering (måneder)

*NSCLC – POSEIDON-studie*

POSEIDON var et studie designet til at evaluere virkningen af durvalumab med eller uden INJUDO i kombination med platinbaseret kemoterapi. POSEIDON var et randomiseret, åbent multicenterstudie med 1 013 metastaserende NSCLC-patienter uden sensibiliserende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)‑mutation eller anaplastisk lymfomkinase (ALK) genomisk tumor aberration. Patienter med histologisk eller cytologisk dokumenteret metastatisk NSCLC var egnede til inkludering. Patienterne havde ikke tidligere modtaget kemoterapi eller anden systemisk behandling mod metastatisk NSCLC. Før randomiseringen fik patienterne tumor PD‑L1‑status bekræftet ved hjælp af Ventana PD‑L1‑assay (SP263). Patienterne havde en præstationsstatus fra World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1 ved inkludering.

Studiet ekskluderede patienter med aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom; aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser; en anamnese med immundefekt; administration af systemisk immunsuppression inden for 14 dage før initiering af IMJUDO eller durvalumab, undtagen fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv-infektion; eller patienter, der får levende svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter initiering af IMJUDO og/eller durvalumab (se pkt. 4.4).

Randomisering blev stratificeret efter tumorcellernes (TC) PD‑L1‑ekspression (TC ≥ 50 % *vs*. TC < 50 %), sygdomsstadie (stadie IVA *vs*. stadie IVB ifølge 8. udgave af American Joint Committee on Cancer) og histologi (ikke planocellulær *vs*. planocellulær).

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage:

* Arm 1: IMJUDO 75 mg med durvalumab 1 500 mg og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af durvalumab 1 500 mg hver 4. uge som monoterapi. En femte dosis af IMJUDO 75 mg blev givet i uge 16 sammen med durvalumab dosis 6.
* Arm 2: Durvalumab 1 500 mg og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af durvalumab 1 500 mg hver 4. uge som monoterapi.
* Arm 3: Platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser. Patienter kunne modtage 2 yderligere cyklusser (i alt 6 cyklusser efter randomisering), som klinisk indiceret, efter investigators skøn.

Patienterne fik et af følgende platinbaserede kemoterapiregimer:

* + Ikke‑planocellulær NSCLC
* Pemetrexed 500 mg/m2 med carboplatin AUC 5-6 eller cisplatin 75 mg/m2 hver 3. uge. Medmindre det var kontraindiceret af investigator, kunne der gives pemetrexed som vedligeholdelse.
  + Planocellulær NSCLC
* Gemcitabin 1 000 eller 1 250 mg/m2 på dag 1 og 8 med cisplatin 75 mg/m2 eller carboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uge.
  + Ikke‑planocellulær eller planocellulær NSCLC
* Nab-paclitaxel 100 mg/m2 på dag 1, 8 og 15 med carboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uge.

IMJUDO blev givet i op til maksimalt 5 doser, medmindre der var sygdoms­progression eller uacceptabel toksicitet. Durvalumab og histologi-baseret vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed (hvis relevant) blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Tumorvurderinger blev udført i uge 6 og uge 12 fra datoen for randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. Overlevelsesvurderinger blev udført hver anden måned efter behandlingsophør.

Studiets dobbelte primære endepunkter var progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for durvalumab + platinbaseret kemoterapi (arm 2) *vs*. platinbaseret kemoterapi alene (arm 3). De vigtigste sekundære endepunkter i studiet var PFS og OS for IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi (arm 1) og platinbaseret kemoterapi alene (arm 3). De sekundære endepunkter omfattede objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (DoR). PFS, ORR og DoR blev vurderet ved hjælp af Blinded Independent Central Review (BICR) i henhold til RECIST v1.1.

Demografien og sygdomskarakteristika ved *baseline* var velafbalancerede mellem studiearmene. *Baseline*-demografien for den samlede studiepopulation var som følger: mænd (76,0 %), alder ≥ 65 år (47,1 %), alder ≥ 75 år (11,3 %), medianalder 64 år (interval: 27 til 87 år), hvide (55,9 %), asiater (34,6 %), sorte eller afroamerikanere (2,0 %), andre (7,6 %), ikke-spanskamerikanere eller latinamerikanere (84,2 %), nuværende ryger eller tidligere ryger (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %), WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Sygdomskarakteristika var som følger: Stadie IVA (50,0 %), Stadie IVB (49,6 %), histologiske undergrupper af planocellulær (36,9 %), ikke‑planocellulær (62,9 %), hjernemetastaser (10,5 %) PD-L1-ekspression TC ≥ 50 % (28,8 %), PD-L1-ekspression TC < 50 % (71,1 %).

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring af OS med IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi (arm 1) *vs*. platinbaseret kemoterapi alene (arm 3). IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi viste en statistisk signifikant forbedring i PFS *vs*. platinbaseret kemoterapi alene. Resultaterne er opsummeret nedenfor.

**Tabel 5. Virkningsresultater for POSEIDON-studiet**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Arm 1: IMJUDO+durvalumab+ platinbaseret kemoterapi (n=338)** | **Arm 3:  Platinbaseret kemoterapi**  **(n=337)** |
| **OS**a |  |  |
| Antal døde (%) | 251 (74,3) | 285 (84,6) |
| **Median OS (måneder)**  **(95 % CI)** | 14,0  (11,7, 16,1) | 11,7  (10,5, 13,1) |
| HR (95 % CI) b | 0,77 (0,650, 0,916) | |
| p-værdic | 0,00304 | |
| **PFS**a |  |  |
| Antal hændelser (%) | 238 (70,4) | 258 (76,6) |
| **Median PFS (måneder)**  **(95 % CI)** | 6,2  (5,0, 6,5) | 4,8  (4,6, 5,8) |
| HR (95 % CI) b | 0,72 (0,600, 0,860) | |
| p-værdic | 0,00031 | |
| **ORR n (%)d,e** | 130 (38,8) | 81 (24,4) |
| Fuldstændigt respons n (%) | 2 (0,6) | 0 |
| Delvist respons n (%) | 128 (38,2) | 81 (24,4) |
| **Median DoR (måneder)**  **(95 % CI)** d,e | 9,5  (7,2, NR) | 5,1  (4,4, 6,0) |

a Analyse af PFS ved skæringspunktet for data den 24. juli 2019 (median opfølgning 10,15 måneder). Analyse af OS ved skæringspunktet for data den 12. marts 2021 (median opfølgning 34,86 måneder). Grænserne for at erklære virkning (arm 1 *vs*. arm 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-sidet) blev bestemt af en Lan-DeMets alfa-spending funktion, der tilnærmer en O'Brien Fleming tilgang. PFS blev vurderet ved BICR i henhold til RECIST v1.1.

b HR er afledt under anvendelse af en Cox pH-model stratificeret efter PD-L1, histologi og sygdomsstadie.

c2-sidet p-værdi baseret på en log-rank test stratificeret efter PD-L1, histologi og sygdomsstadie.

d Bekræftet objektiv respons.

e Post-hoc analyse

NR= ikke opnået, CI= konfidensinterval

**Figur 2. Kaplan-Meier‑kurve over OS**

Chart, line chart

Description automatically generated

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median OS | (95 % CI |
| **IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi** | 14,0 | (11,7, 16,1) |
| **Platinbaseret kemoterapi** | 11,7 | (10,5, 13,1) |
| **Hazard ratio (95 % CI)** |  |  |
| **IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi** | 0,77 | (0,650, 0,916) |

**IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi**

**Platinbaseret kemoterapi**

Sandsynlighed for OS

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter i risiko | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Måned | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | |
| IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 338 | 298 | 256 | 217 | 183 | 159 | 137 | 120 | 109 | 95 | 88 | 64 | 41 | 20 | 9 | 0 | |
| Platinbaseret kemoterapi | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 337 | 284 | 236 | 204 | 160 | 132 | 111 | 91 | 72 | 62 | 52 | 38 | 21 | 13 | 6 | 0 | |

**Figur 3. Kaplan-Meier‑kurve over PFS**

Chart, line chart

Description automatically generated

**IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi**

**Platinbaseret kemoterapi**

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median PFS | 95 % CI |
| **IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi** | 6,2 | (5,0, 6,5) |
| **Platinbaseret kemoterapi** | 4,8 | (4,6, 5,8) |
| **Hazard ratio (95 % CI)** |  |  |
| **IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi** | 0,72 | (0,600, 0,860) |

Sandsynlighed for PFS

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter i risiko | | | | | | | | | |
| Måned | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
| IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi | | | | | | | | | |
|  | 338 | 243 | 161 | 94 | 56 | 32 | 13 | 5 | 0 |
| Platinbaseret kemoterapi | | | | | | | | | |
|  | 337 | 219 | 121 | 43 | 23 | 12 | 3 | 2 | 0 |

Figur 4 opsummerer virkningsresultater af OS ved tumor PD-L1-ekspression i forudspecificerede undergruppeanalyser.

**Figur 4. Forest plot af OS ved PD-L1-ekspression for IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi *vs*. platinbaseret kemoterapi**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Antal hændelser/patienter (%)** | | |  | |
| **IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi** | | **Platinbaseret kemoterapi** | | **HR (95 % CI)** | |
|  |  | |  | |
| 251/338 (74,3 %) | 285/337 (84,6 %) | | 0,77 (0,65, 0,92) | |
|  |  | |  | |
|  |  | |  | |
| 69/101 (68,3 %) | 80/97 (82,5 %) | | 0,65 (0,47, 0,89) | |
|  |  | |  | |
| 182/237 (76,8 %) | 205/240 (85,4 %) | | 0,82 (0,67, 1,00) | |
|  |  | |  | |
|  |  | |  | |
|  |  | |  | |
| 151/213 (70,9 %) | 170/207 (82,1 %) | | 0,76 (0,61, 0,95) | |
|  |  | |  | |
| 100/125 (80,0 %) | 115/130 (88,5 %) | | 0,77 (0,58, 1,00) | |

**Chart, box and whisker chart

Description automatically generated**

Alle patienter

PD-L1 ≥ 50 %

PD-L1 < 50 %

PD-L1 ≥ 1 %

PD-L1 < 1 %

Hazard ratio (CI 95%)

*Ældre population*

I alt 75 patienter i alderen ≥ 75 år blev inkluderet i POSEIDON‑studiets arme med IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi (n=35) og platinbaseret kemoterapi alene (n=40). Der blev observeret en eksplorativ HR på 1,05 (95 % CI: 0,64, 1,71) for OS for IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi *vs.* platinbaseret kemoterapi i denne undergruppe af studiet. På grund af den eksplorative natur af denne undergruppeanalyse kan der ikke drages nogen afgørende konklusioner, men forsigtighed anbefales, når dette behandlingsregime overvejes til ældre mennesker.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af IMJUDO i kombination med durvalumab er ikke fastlagt hos børn og unge under 18 år. Studie D419EC00001 var et åbent dosisbestemmelses‑ og dosisekspansions‑multicenterstudie, der skulle evaluere sikkerheden, præliminær virkning og farmakokinetik for IMJUDO i kombination med durvalumab efterfulgt af durvalumab‑monoterapi, hos pædiatriske patienter med fremskredne maligne solide tumorer (undtagen primære centralnervesystemtumorer), som havde sygdomsprogression, og for hvem der ikke findes nogen standardbehandling. Studiet inkluderede 50 pædiatriske patienter i aldersgruppen fra 1 til 17 år med primære tumorkategorier: neuroblastom, solid tumor og sarkom. Patienterne modtog IMJUDO 1 mg/kg enten i kombination med durvalumab 20 mg/kg eller durvalumab 30 mg/kg hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af durvalumab som monoterapi hver 4. uge. I dosisbestemmelsesfasen blev IMJUDO og durvalumab‑kombinationsbehandlingen forudgået af en enkelt cyklus af durvalumab; for 8 patienter i denne fase blev behandlingen imidlertid seponeret før de modtog IMJUDO. Af de 50 patienter, der blev inkluderet i studiet, var der derfor 42, som fik IMJUDO i kombination med durvalumab, og 8, der udelukkende fik durvalumab. I dosisekspansionsfasen blev der rapporteret en ORR på 5,0 % (1/20 patienter) i det analysesæt, der kunne evalueres for respons. I forhold til den kendte sikkerhedsprofil for IMJUDO og durvalumab hos voksne blev der ikke observeret nye sikkerhedssignaler. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Tremelimumabs farmakokinetik (PK) blev vurderet for tremelimumab som monoterapi, i kombination med durvalumab og i kombination med platinbaseret kemoterapi.

Tremelimumabs farmakokinetik blev undersøgt hos patienter med doser i området fra 75 mg til 750 mg eller 10 mg/kg administreret intravenøst én gang hver 4. eller 12. uge som monoterapi, eller som en enkeltdosis på 300 mg. PK-eksponering øgedes dosisproportionalt (lineær PK) ved doser ≥ 75 mg. Steady-state blev opnået efter ca. 12 uger. Baseret på populations-PK-analyse, der inkluderede patienter (n = 1 605), som modtog tremelimumab‑monoterapi eller i kombination med andre lægemidler i dosisområdet ≥ 75 mg (eller 1 mg/kg) hver 3. eller 4. uge, var den estimerede tremelimumab‑clearance (CL) og fordelingsvolumen (Vd) henholdsvis 0,309 l/dag og 6,33 l. Den terminale halveringstid var cirka 14,2 dage. Tremelimumabs primære eliminationsveje er protein­katabolisme via retikuloendotelsystemet eller målmedieret lægemiddeldisposition.

Særlige populationer

Alder (18‑87 år), legemsvægt (34‑149 kg), køn, positiv anti-lægemiddelantistof (ADA)‑status, albuminniveauer, LDH-niveauer, kreatininniveauer, tumortype, race eller ECOG/WHO-status havde ingen klinisk signifikant effekt på tremelimumabs farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Let (kreatininclearance (CrCL) 60 til 89 ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) 30 til 59 ml/min) havde ingen klinisk signifikant effekt på tremelimumabs farmakokinetik. Effekten af alvorlig nyreinsufficiens (CrCL 15 til 29 ml/min) på tremelimumabs farmakokinetik er ukendt; det potentielle behov for dosisjustering kan ikke fastlægges. Da IgG‑monoklonale antistoffer ikke primært udskilles via nyrerne, forventes en ændring i nyrefunktionen imidlertid ikke at påvirke tremelimumabeksponeringen.

Nedsat leverfunktion

Let nedsat leverfunktion (bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN eller bilirubin > 1,0 til 1,5 × ULN og enhver ASAT) og moderat nedsat leverfunktion (bilirubin > 1,5 til 3 x ULN og enhver ASAT) havde ingen klinisk signifikant effekt på tremelimumabs farmakokinetik. Effekten af alvorlig leverinsufficiens (bilirubin > 3,0 x ULN og enhver ASAT) på tremelimumabs farmakokinetik er ukendt; det potentielle behov for dosisjustering kan ikke fastlægges. Da IgG‑monoklonale antistoffer ikke primært udskilles via hepatiske veje, forventes en ændring i leverfunktionen imidlertid ikke at påvirke tremelimumabs eksponering.

Pædiatrisk population

Tremelimumabs PK i kombination med durvalumab blev evalueret i et studie med 50 pædiatriske patienter i aldersgruppen fra 1 til 17 år i studie D419EC00001. Patienterne modtog tremelimumab 1 mg/kg, enten i kombination med durvalumab 20 mg/kg eller i kombination med durvalumab 30 mg/kg hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af durvalumab som monoterapi hver 4. uge. Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse var tremelimumabs systemiske eksponering hos pædiatriske patienter ≥ 35 kg, der modtog tremelimumab 1 mg/kg hver 4. uge, sammenlignelig med eksponering hos voksne patienter, der modtog 1 mg/kg hver 4. uge, hvorimod eksponeringen hos pædiatriske patienter < 35 kg var lavere i forhold til hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyretoksikologi

I det kroniske 6-måneders studie med cynomolgusaber var behandling med tremelimumab forbundet med dosisrelateret forekomst af vedvarende diarré og hududslæt, sårskorper og åbne sår, som var dosisbegrænsede. Disse kliniske tegn var også forbundet med nedsat appetit og kropsvægt og hævede perifere lymfeknuder. Histopatologiske fund, der korrelerer med de observerede kliniske tegn, omfattede reversibel kronisk inflammation i cecum og colon, mononukleær celleinfiltration i huden og hyperplasi i lymfevæv.

En dosisafhængig stigning i forekomst og sværhedsgrad af mononukleær celleinfiltration med eller uden mononukleær celleinflammation blev observeret i spytkirtlen, pancreas (acinær), skjoldbruskkirtlen, parathyroidea, binyrer, hjerte, øsofagus, tunge, det periportale leverområde, knogler og muskler, prostata, uterus, hypofyse, øjne (konjunktiva, ekstraokulære muskler) og choroidea plexus i hjernen. Der blev ikke fundet nogen NOAEL i dette studie med dyr, som blev behandlet med den laveste dosis på 5 mg/kg/uge, men den intermediære dosis på 15 mg/kg pr. uge blev dog anset for den højeste ikke‑alvorligt toksiske dosis (HNSTD). Denne dosis gav en eksponeringsbaseret sikkerhedsmargen på 1,77-5,33 til klinisk relevant eksponering baseret på det kliniske doseringsregime for enten en 300 mg enkeltdosis eller 75 mg hver tredje uge.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Tremelimumabs karcinogene og genotoksiske potentiale er ikke blevet evalueret.

Reproduktionstoksikologi

Der blev observeret mononukleær celleinfiltration i prostata og uterus i toksicitetsstudier ved gentagen dosering. Da der ikke er udført fertilitetsstudier hos dyr med tremelimumab, er relevansen af disse fund med hensyn til fertilitet ikke kendt. I reproduktionsstudier var administration af tremelimumab til drægtige cynomolgusaber i organogeneseperioden ikke forbundet med maternel toksicitet eller påvirkning af graviditetstab, fostervægt eller eksterne, viscerale og skeletale abnormaliteter eller vægt af udvalgte føtale organer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Histidin

Histidinhydrochloridmonohydrat

Trehalosedihydrat

Dinatriumedetatdihydrat

Polysorbat 80

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

4 år ved 2 °C – 8 °C.

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i op til 28 dage ved 2 °C til 8 °C og i op til 48 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) fra klargøringstidspunktet.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte infusionsvæske, opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og ‑betingelser før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C), medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Der er påvist fravær af mikrobiel vækst i den klargjorte infusionsvæske, opløsning i op til 28 dage ved 2 °C til 8 °C og i op til 48 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) fra klargøringstidspunktet.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

IMJUDO er tilgængelig i to pakningsstørrelser:

* 1,25 ml (i alt 25 mg tremelimumab) koncentrat i et type I‑hætteglas af glas med en elastomerprop og en lilla flip‑off‑forsegling af aluminium. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas som enkeltdosis.
* 15 ml (i alt 300 mg tremelimumab) koncentrat i et type I‑hætteglas af glas med en elastomerprop og en mørkeblå flip‑off‑forsegling af aluminium. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas som enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Klargøring af opløsning

IMJUDO leveres som enkeltdosishætteglas og indeholder ingen konserveringsmidler. Aseptisk teknik skal anvendes.

* Inspicér lægemidler visuelt for partikler og misfarvning. IMJUDO er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller der observeres synlige partikler. Hætteglasset må ikke omrystes.
* Træk den nødvendige mængde ud af hætteglasset/hætteglassene med IMJUDO, og overfør den til en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning. Bland den fortyndede opløsning ved at vende den forsigtigt. Den endelige koncentration af den fortyndede opløsning skal være mellem 0,1 mg/ml og 10 mg/ml. Opløsningen må ikke nedfryses eller omrystes.
* Sørg for at sikre sterilitet af den klargjorte opløsning.
* Der må ikke udtages lægemiddel mere end én gang fra hætteglasset.
* Kassér eventuelt ubrugt lægemiddel, der er tilbage i hætteglasset.

Administration

* Administrér infusionsvæsken, opløsningen intravenøst i løbet af 60 minutter via en intravenøs slange med et sterilt, lavproteinsbindende filter i slangen på 0,2 eller 0,22 mikron.
* Må ikke administreres samtidig med andre lægemidler gennem samme infusionsslange.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1713/001 25 mg hætteglas

EU/1/22/1713/002 300 mg hætteglas

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. februar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**BILAG II**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Boehringer Ingelheim Pharma GmBH & Co. KG

Birkendorfer Strasse 65

88397, Biberach An Der Riss

Tyskland

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje

Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

1. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

* **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR’er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. http://www.ema.europa.eu.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

* **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

* på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
* når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
* **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af IMJUDO i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig om indhold og format af undervisningsprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet med de nationale kompetente myndigheder. Den yderligere risikominimeringsforanstaltning sigter mod at øge opmærksomheden og fremskaffe information om symptomerne ved immunmedierede bivirkninger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at bruge IMJUDO, i hvert medlemsland, hvor IMUDO markedsføres, har adgang til/modtager følgende, som de kan give til patienterne:

Patientkort

De vigtigste budskaber på patientkortet omfatter:

* En advarsel om, at der kan opstå immunmedierede bivirkninger (i lægsprog), og at de kan være alvorlige.
* En beskrivelse af symptomerne på immunmedierede bivirkninger.
* En påmindelse om straks at kontakte lægen og tale om tegn og symptomer.
* Plads til kontaktoplysninger på den, der ordinerer lægemidlet.
* En påmindelse om altid at have kortet på sig.

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

A. ETIKETTERING

|  |
| --- |
| **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**  **YDRE KARTON** |

|  |
| --- |
| **1. LÆGEMIDLETS NAVN** |

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

tremelimumab

|  |
| --- |
| **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER** |

1 ml koncentrat indeholder 20 mg tremelimumab.

Et hætteglas med 1,25 ml koncentrat indeholder 25 mg tremelimumab.

Et hætteglas med 15 ml koncentrat indeholder 300 mg tremelimumab.

|  |
| --- |
| **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER** |

Hjælpestoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat, dinatriumedetatdihydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

|  |
| --- |
| **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)** |

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

25 mg/1,25 ml

300 mg/15 ml

1 hætteglas

|  |
| --- |
| **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)** |

Intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug

|  |
| --- |
| **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN** |

Opbevares utilgængeligt for børn.

|  |
| --- |
| **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER** |

|  |
| --- |
| **8. UDLØBSDATO** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER** |

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

|  |
| --- |
| **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF** |

|  |
| --- |
| **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN** |

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Sverige

|  |
| --- |
| **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)** |

EU/1/22/1713/001 25 mg hætteglas

EU/1/22/1713/002 300 mg hætteglas

|  |
| --- |
| **13. BATCHNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT** |

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**  **ETIKET TIL HÆTTEGLAS** |

|  |
| --- |
| **1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)** |

IMJUDO 20 mg/ml sterilt koncentrat

tremelimumab

i.v.

|  |
| --- |
| **2. ADMINISTRATIONSMETODE** |

|  |
| --- |
| **3. UDLØBSDATO** |

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

|  |
| --- |
| **5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER** |

25 mg/1,25 ml

300 mg/15 ml

|  |
| --- |
| **6. ANDET** |

AstraZeneca

B. INDLÆGSSEDDEL

**Indlægsseddel: Information til patienten**

**IMJUDO 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

tremelimumab

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

* Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
* Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
* Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk/).

**Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse

2. Det skal du vide, før du begynder at få IMJUDO

3. Sådan får du IMJUDO

4. Bivirkninger

5. Opbevaring

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

IMJUDO er et lægemiddel mod kræft. Det indeholder det aktive stof tremelimumab, som er en type lægemiddel, der kaldes et *monoklonalt antistof*. Dette lægemiddel er udviklet til at genkende et specifikt målrettet stof i kroppen. IMJUDO virker ved at hjælpe dit immunsystem med at bekæmpe din kræftsygdom.

IMJUDO bruges i kombination med durvalumab til at behandle en type leverkræft, som kaldes fremskredent eller inoperabelt hepatocellulært karcinom (HCC). Det bruges, når dit HCC:

* ikke kan fjernes ved en operation (inoperabelt), og
* kan have spredt sig inde i din lever eller til andre dele af kroppen.

IMJUDO bruges til at behandle en type lungekræft kaldet fremskreden ikke-småcellet lungekræft hos voksne. Det vil blive brugt sammen med andre lægemidler mod kræft (durvalumab og kemoterapi).

Da IMJUDO gives i kombination med andre lægemidler mod kræft, er det vigtigt, at du også læser indlægssedlen til disse andre lægemidler. Hvis du har spørgsmål om disse lægemidler, skal du spørge lægen.

**2. Det skal du vide, før du begynder at få IMJUDO**

**Du må ikke få IMJUDO**

hvis du er allergisk over for tremelimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Tal med lægen, hvis du er i tvivl.

**Advarsler og forsigtighedsregler**

**Kontakt lægen, før du får IMJUDO, hvis:**

* du har en autoimmun sygdom (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber sine egne celler)
* du har fået en organtransplantation
* du har problemer med lungerne eller vejrtrækningen
* du har problemer med leveren.

**Tal med lægen**, før du får IMJUDO, hvis noget af dette gælder for dig.

Når du får IMJUDO, kan du få nogle **alvorlige bivirkninger**.

Din læge kan give dig anden medicin, der forebygger mere alvorlige komplikationer og som hjælper dig med at mindske symptomerne. Lægen kan udsætte næste dosis IMJUDO eller stoppe behandlingen med IMJUDO. **Tal straks med lægen**, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

* ny eller forværret hoste, kortåndethed, brystsmerter (kan være tegn på betændelsestilstand i **lungerne**)
* kvalme eller opkastning, du føler dig mindre sulten, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, døsighed, mørk urin eller at du lettere end normalt får blødninger eller blå mærker (kan være tegn på betændelsestilstand i **leveren**)
* diarré eller hyppigere afføring end normalt, sort, tjæret eller klistret afføring med blod eller slim, alvorlige mavesmerter eller ømhed i maven (kan være tegn på betændelsestilstand i **tarmen** eller hul i tarmen)
* hurtig hjerterytme, ekstrem træthed, øget vægt eller vægttab, svimmelhed eller besvimelse, hårtab, kuldefornemmelse, forstoppelse, hovedpine, som ikke vil gå væk eller usædvanlige hovedpiner (kan være tegn på **kirtler** med betændelsestilstand, særligt skjoldbruskkirtlen, binyrer, hypofysen eller bugspytkirtlen)
* øget sultfornemmelse eller øget tørst i forhold til normalt, hyppigere vandladning end normalt, forhøjet blodsukker, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, din ånde har en sødlig lugt, en sød eller metallisk smag i munden, eller din urin eller sved lugter anderledes (kan være tegn på **sukkersyge** (diabetes))
* fald i mængden af din urin (kan være tegn på betændelsestilstand i **nyrerne**)
* udslæt, kløe, blærer på huden eller sår i munden eller på andre fugtige overflader (kan være tegn på betændelsestilstand i **huden**)
* brystsmerter, kortåndethed, uregelmæssigt hjerteslag (kan være tegn på betændelsestilstand i **hjertemusklen**)
* muskelsmerter, stivhed eller svaghed eller hurtig træthed i musklerne (kan være tegn på betændelsestilstandeller andre problemer med **musklerne**)
* kulderystelser eller rysten, kløe eller udslæt, rødme, kortåndethed eller hvæsende vejrtrækning, svimmelhed eller feber (kan være tegn på **infusionsrelaterede reaktioner)**
* krampeanfald, stivhed i nakken, hovedpine, feber, kulderystelser, opkastning, lysfølsomhed i øjnene, forvirring og søvnighed (kan være tegn på betændelsestilstand i **hjernen** eller membranen omkring hjernen og **rygmarven)**
* **betændelsestilstand i rygmarven** (transversel myelitis): Symptomerne kan omfatte smerter, følelsesløshed, prikken eller svaghed i arme og ben; blære- eller tarmproblemer, herunder hyppigere vandladningstrang, ufrivillig vandladning (urininkontinens), vandladningsbesvær og forstoppelse
* smerter, svaghed og lammelse i hænder, fødder eller arme (kan være tegn på betændelsestilstand i **nerverne**, Guillain-Barré syndrom)
* smerter, hævelse og/eller stivhed i leddene (kan være tegn på betændelsestilstand i **leddene**, immunmedieret artritis)
* rødt øje, smerter i øjet, lysfølsomhed og/eller ændringer i synet (kan være tegn og symptomer på betændelsestilstand i **øjet**, uveitis)
* blødning (fra næsen eller tandkødet) og/eller blå mærker (kan være tegn på **lavt antal blodplader**).

**Tal straks med lægen**, hvis du har nogen af de ovenstående symptomer.

**Børn og unge**

IMJUDO må ikke gives til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt til disse patienter.

**Brug af andre lægemidler sammen med IMJUDO**

Fortæl lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette omfatter naturlægemidler og medicin, der er købt uden recept.

**Graviditet og frugtbarhed**

Dette lægemiddel bør **ikke anvendes under graviditeten**. Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du bliver behandlet med IMJUDO og i mindst 3 måneder efter din sidste dosis.

**Amning**

Fortæl det til lægen, hvis du ammer. Det vides ikke, om IMJUDO overføres til modermælken.

Spørg lægen, om du kan amme under eller efter behandlingen med IMJUDO. Du vil måske blive rådet til ikke at amme under behandlingen og i mindst 3 måneder efter din sidste dosis.

**Trafik- og arbejdssikkerhed**

IMJUDO vil sandsynligivs ikke påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du får bivirkninger, der påvirker din koncentrations- og reaktionsevne, skal du dog udvise forsigtighed, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**IMJUDO indeholder en lav mængde natrium**

IMJUDO indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**IMJUDO indeholder polysorbat**

Dette lægemiddel indeholder 0,3 mg polysorbat 80 pr. 1,25 ml hætteglas eller 3 mg polysorbat 80 pr. 15 ml hætteglas, svarende til 0,2 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

**3. Sådan får du IMJUDO**

Du vil få IMJUDO på et hospital eller en klinik under overvågning af en erfaren læge. Lægen vil give dig IMJUDO som et drop i en blodåre (en infusion), der varer cirka en time.

Det bliver givet sammen med durvalumab mod leverkræft.

**Den anbefalede dosis:**

* Hvis du vejer 40 kg eller mere, er dosis 300 mg som en enkelt dosis, du skal have én gang.
* Hvis du vejer mindre end 40 kg, vil dosis være 4 mg pr. kg legemsvægt.

Når IMJUDO gives i kombination med durvalumab mod din leverkræft, vil du først få IMJUDO og derefter durvalumab.

Det bliver givet sammen med durvalumab og kemoterapi mod lungekræft.

**Den anbefalede dosis:**

* Hvis du vejer 34 kg eller mere, er dosis 75 mg hver 3. uge
* Hvis du vejer mindre end 34 kg, vil dosis være 1 mg pr. kg legemsvægt hver 3. uge

Du vil normalt få i alt 5 doser IMJUDO. De første 4 doser gives i uge 1, 4, 7 og10. Den femte dosis gives derefter normalt 6 uger senere, i uge 16. Lægen vil bestemme præcis hvor mange behandlinger, du har brug for.

Når IMJUDO gives i kombination med durvalumab og kemoterapi, vil du først få IMJUDO, derefter durvalumab og derefter kemoterapi.

**Hvis du glemmer en aftale**

Det er meget vigtigt, at du ikke glemmer en dosis af denne medicin. Hvis du glemmer en aftale, skal du **straks ringe til din læge** og lave en ny aftale.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

**4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du får IMJUDO kan du få nogle alvorlige bivirkninger. **Se punkt 2** for en detaljeret liste over disse bivirkninger.

**Tal straks med lægen**, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, som er rapporteret i et klinisk studie med patienter, der fik IMJUDO i kombination med durvalumab.

Følgende bivirkninger er rapporteret i kliniske studier med patienter, der får IMJUDO i kombination med durvalumab:

**Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

* underaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan medføre træthed og øget vægt
* hoste
* diarré
* mavesmerter
* unormale leverprøver (forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase)
* hududslæt
* kløe
* feber
* hævede ben (perifert ødem)

**Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

* infektion i de øvre luftveje
* lungeinfektion (pneumoni)
* influenzalignende sygdom
* infektion i tænder og det bløde væv i munden
* overaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan medføre hurtig puls eller vægttab
* betændelsestilstand i skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
* nedsat hormonproduktion fra binyrerne, hvilket kan medføre træthed
* betændelsestilstand i lungerne (pneumonitis)
* unormale funktionstest for bugspytkirtlen
* betændelsestilstand i mave eller tarm (colitis)
* betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pankreatitis)
* betændelsestilstand i leveren (hepatitis)
* betændelsestilstand i huden
* nattesved
* muskelsmerter (myalgi)
* unormal nyrefunktionstest (forhøjet kreatinin i blodet)
* smerter, når du lader vandet (dysuri)
* reaktion på infusion af medicinen, som kan medføre feber eller rødme

**Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

* svampeinfektion i munden
* lavt antal blodplader med tegn på overdreven blødning og blå mærker (immuntrombocytopeni)
* underaktiv hypofyse, betændelsestilstand i hypofysen
* type 1 diabetes mellitus
* en tilstand, hvor musklerne bliver svage, og hurtig træthed i musklerne (myasthenia gravis)
* betændelsestilstand i membranen omkring rygmarven og hjernen (meningitis)
* betændelsestilstand i hjertet (myocarditis)
* hæs stemme (dysfoni)
* ardannelse i lungevævet
* blærer på huden
* betændelsestilstand i musklerne (myositis)
* betændelsestilstand i muskler og blodkar
* betændelsestilstand i nyrerne (nefritis), hvilket kan mindske mængden af urin
* betændelsestilstand i leddene (immunmedieret artritis)
* betændelsestilstand i musklerne, der forårsager smerte eller stivhed (polymyalgia rheumatica)

**Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)**

* diabetes insipidus
* betændelsestilstand i øjet (uveitis)
* betændelsestilstand i hjernen (encefalitis)
* betændelsestilstand i nerverne (Guillain-Barré syndrom)
* hul i tarmen (intestinal perforation)
* cøliaki (karakteriseret ved symptomer som mavesmerter, diarré og oppustethed efter indtagelse af glutenholdige fødevarer)
* betændelsestilstand i urinblæren (cystitis). Tegn og symptomer kan omfatte hyppig og/eller smertefuld vandlading, trang til vandladning, blod i urinen, smerter eller trykken i nedre del af maven
* **Andre bivirkninger, der er rapporteret med ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**
* betændelsestilstand i en del af rygmarven (transversel myelitis)
* mangel på eller reduktion af fordøjelsesenzymer fremstillet af bugspytkirtlen (eksokrin pancreasinsufficiens)

De følgende bivirkninger er rapporteret i et klinisk studie med patienter, der fik IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi:

**Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

* infektioner i de øvre luftveje
* lungeinfektion (pneumoni)
* lavt antal røde blodlegemer
* lavt antal hvide blodlegemer
* lavt antal blodplader
* underaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan medføre træthed og øget vægt
* nedsat appetit
* hoste
* kvalme
* diarré
* opkastning
* forstoppelse
* unormale leverprøver (forhøjet aspart-ataminotransferase, forhøjet alanin-aminotransferase)
* hårtab
* hududslæt
* kløe
* ledsmerter (artralgi)
* træthed eller svaghed
* feber

**Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

* influenzalignende sygdom
* svampeinfektion i munden
* lavt antal hvide blodlegemer med tegn på feber
* lavt antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (pancytopeni)
* overaktiv skjoldbruskkirtel, der kan medføre hurtig puls eller vægttab
* nedsat hormonproduktion fra binyrerne, hvilket kan medføre træthed
* underaktiv hypofyse, betændelse i hypofysen
* betændelsestilstand i skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
* betændelsestilstand i nerverne, der forårsager følelsesløshed, svaghed, snurren eller brændende smerte i arme og ben (perifer neuropati)
* betændelsestilstand i lungerne (pneumonitis)
* hæs stemme (dysfoni)
* betændelsestilstand i mund eller læber
* unormale funktionsprøver af bugspytkirtlen
* mavesmerter
* betændelsestilstand i mave eller tarm (colitis)
* betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pankreatitis)
* betændelsestilstand i leveren, hvilket kan medføre kvalme eller at du føler dig mindre sulten (hepatitis)
* muskelsmerter (myalgi)
* unormale nyrefunktionsprøver (forhøjet kreatinin i blodet)
* smerter, når du lader vandet (dysuri)
* hævede ben (perifere ødemer)
* reaktion på infusion af lægemidlet, som kan medføre feber eller rødme

**Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

* infektioner i tænder og det bløde væv i munden
* lavt antal blodplader med tegn på overdreven blødning og blå mærker (immuntrombocytopeni)
* diabetes insipidus
* type 1‑diabetes mellitus
* betændelsestilstand i hjernen (encefalitis)
* betændelsestilstand i hjertet (myocarditis)
* ardannelse i lungevævet
* blærer på huden
* nattesved
* betændelsestilstand i huden
* betændelsestilstand i musklerne (myositis)
* betændelsestilstand i muskler og blodkar
* betændelsestilstand i nyrerne (nefritis), hvilket kan mindske mængden af din urin
* betændelsestilstand i urinblæren (cystitis). Tegn og symptomer kan omfatte hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til vandladning, blod i urinen, smerter eller trykken i nedre del af maven
* betændelse i øjet (uveitis)
* betændelsestilstand i leddene (immunmedieret artritis)

**Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)**

* en tilstand, hvor musklerne bliver svage og hurtig træthed i musklerne (myasthenia gravis)
* betændelsestilstand i nerverne (Guillain‑Barré syndrom)
* betændelsestilstand i membranen omkring rygmarven og hjernen (meningitis)
* hul i tarmen (perforering af tarmen)
* cøliaki (karakteriseret ved symptomer som mavesmerter, diarré og oppustethed efter indtagelse af glutenholdige fødevarer)

**Andre bivirkninger, der er rapporteret med ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

* betændelsestilstand i en del af rygmarven (transversel myelitis)
* mangel på eller reduktion af fordøjelsesenzymer fremstillet af bugspytkirtlen (eksokrin pancreasinsufficiens)
* betændelsestilstand i musklerne, der forårsager smerte eller stivhed (polymyalgia rheumatica)

**Tal straks med lægen**, hvis du får nogen af ovenstående bivirkninger.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, **bør du tale med din læge**. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Du vil få IMJUDO på et hospital eller en klinik, og en sundhedsperson er ansvarlig for opbevaringen.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis det er uklart, misfarvet eller indeholder synlige partikler.

Eventuelt ubrugte mængder af infusionsopløsningen må ikke opbevares til genbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**IMJUDO indeholder:**

- Aktivt stof: tremelimumab

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg tremelimumab.

Ét hætteglas indeholder enten 300 mg tremelimumab i 15 ml koncentrat eller 25 mg tremelimumab i 1,25 ml koncentrat.

- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat, dinatriumedetatdihydrat (se punkt 2 “ IMJUDO indeholder en lav mængde natrium”), polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

**Udseende og pakningsstørrelser**

IMJUDO koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en opløsning uden konserveringsmidler, som er klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul og fri fra synlige partikler.

Det fås i pakninger indeholdende enten 1 hætteglas af glas med 1,25 ml koncentrat eller 1 hætteglas af glas med 15 ml koncentrat.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Sverige

**Fremstiller**

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE‑152 57 Södertälje

Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tel: +32 2 370 48 11 | | **Lietuva**  UAB AstraZenecaLietuva  Tel: +370 5 2660550 | |
| **България**  АстраЗенека България ЕООД  Тел.: +359 24455000 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tél/Tel: +32 2 370 48 11 | |
| **Česká republika**  AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 222 807 111 | | **Magyarország**  AstraZeneca Kft.  Tel.: +36 1 883 6500 | |
| **Danmark**  AstraZeneca A/S  Tlf: +45 43 66 64 62 | | **Malta**  Associated Drug Co. Ltd  Tel: +356 2277 8000 | |
| **Deutschland**  AstraZeneca GmbH  Tel: +49 40 809034100 | | **Nederland**  AstraZeneca BV  Tel: +31 85 808 9900 | |
| **Eesti**  AstraZeneca  Tel: +372 6549 600 | | **Norge**  AstraZeneca AS  Tlf: +47 21 00 64 00 | |
| **Ελλάδα**  AstraZeneca A.E.  Τηλ: +30 210 6871500 | | **Österreich**  AstraZeneca Österreich GmbH  Tel: +43 1 711 31 0 | |
| **España**  AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  Tel: +34 91 301 91 00 | | **Polska**  AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 245 73 00 | |
| **France**  AstraZeneca  Tél: +33 1 41 29 40 00 | | **Portugal**  AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: +351 21 434 61 00 | |
| **Hrvatska**  AstraZeneca d.o.o.  Tel: +385 1 4628 000 | | **România**  AstraZeneca Pharma SRL  Tel: +40 21 317 60 41 | |
| **Ireland**  AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  Tel: +353 1609 7100 | | **Slovenija**  AstraZeneca UK Limited  Tel: +386 1 51 35 600 | |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AstraZeneca AB, o.z.  Tel: +421 2 5737 7777 | |
| **Italia**  AstraZeneca S.p.A.  Tel: +39 02 00704500 | | **Suomi/Finland**  AstraZeneca Oy  Puh/Tel: +358 10 23 010 | |
| **Κύπρος**  Αλέκτωρ Φαρµακευτική Λτδ  Τηλ: +357 22490305 | | **Sverige**  AstraZeneca AB  Tel: +46 8 553 26 000 | |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 | |  | |

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Klargøring og administration af infusionen:

* Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Koncentratet er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, der er fri for synlige partikler. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller der observeres synlige partikler.
* Hætteglasset må ikke omrystes.
* Træk den nødvendige mængde koncentrat ud af hætteglasset/hætteglassene, og overfør den til en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, så der klargøres en fortyndet opløsning med en endelig koncentration inden for intervallet 0,1 til 10 mg/ml. Bland den fortyndede opløsning ved at vende den forsigtigt.
* Brug lægemidlet straks efter fortynding. Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses. Hvis den ikke anvendes straks, må den samlede tid fra perforering af hætteglasset til start af administration ikke overstige 24 timer ved 2 ºC til 8 ºC eller 12 timer ved stuetemperatur (op til 25 ºC). Hvis infusionsposerne sættes i køleskab, skal de opnå stuetemperatur inden brug. Infusionsopløsningen administreres intravenøst i løbet af 1 time med et sterilt, lavproteinsbindende filter i slangen på 0,2 eller 0,22 mikron.
* Må ikke administreres samtidig med andre lægemidler gennem samme infusionsslange.
* IMJUDO er en engangsdosis. Eventuelt ubrugt medicin, der er tilbage i hætteglasset, skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE**

**FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

**Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tremelimumab er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data vedrørende polymyalgia rheumatica vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem tremelimumab i kombination med durvalumab og polymyalgia rheumatica i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende tremelimumab bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

**Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tremelimumab er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende tremelimumab forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.