

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRÆSUMÉ

▼ 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

Tremelimumab AstraZeneca 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 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

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

Dosering

Den anbefalede dosis af Tremelimumab AstraZeneca er vist i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalet dosis af Tremelimumab AstraZeneca

Indikation	Anbefalet Tremelimumab AstraZeneca-dosis	Behandlingsvarighed
Metastatisk NSCLC	<u>Under platinbaseret kemoterapi:</u> 75 mg ^a i kombination med durvalumab 1 500 mg ^b og platinbaseret kemoterapi ^c hver 3. uge (21 dage) i 4 cyklusser (12 uger).	Op til maksimalt 5 doser. Patienterne kan få mindre end fem doser Tremelimumab AstraZeneca i kombination med durvalumab 1 500 mg og platinbaseret kemoterapi, hvis

	<u>Post-platinbaseret kemoterapi:</u> Durvalumab 1 500 mg ^c hver 4. uge og histologibaseret vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed ^{c,d} hver 4. uge En 5. dosis af Tremelimumab AstraZeneca 75 mg ^{e,f} bør gives i uge 16 sammen med durvalumab dosis 6.	der er sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
--	--	---

^a For Tremelimumab AstraZeneca; patienter med metastatisk NSCLC og en legemsvægt på 34 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering svarende til 1 mg/kg Tremelimumab AstraZeneca, 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.

^b Når Tremelimumab AstraZeneca administreres i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi, henvises til produktresuméet for durvalumab for doseringsinformation.

^c Når Tremelimumab AstraZeneca administreres i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi, henvises til produktresuméerne for nab-paclitaxel, gemcitabin, pemetrexed og carboplatin eller cisplatin for doseringsinformation.

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

^e I tilfælde af dosisforsinkelse(r), kan en femte dosis Tremelimumab AstraZeneca gives efter uge 16 sammen med durvalumab.

^f Hvis patienterne får færre end 4 cyklusser af platinbaseret kemoterapi, skal de resterende cyklusser af Tremelimumab AstraZeneca (op til i alt 5) gives efter fasen med platinbaseret kemoterapi.

Dosiseskalering eller -reduktion anbefales ikke ved Tremelimumab AstraZeneca i kombination med durvalumab. Dosistilbageholdelse eller seponering kan være påkrævet baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet, se tabel 2.

Retningslinjer for behandling af immunmedierede bivirkninger er beskrevet i tabel 2 (se pkt. 4.4). Se også produktresuméet for durvalumab.

Tabel 2. Behandlingsændringer og behandlingsanbefalinger for Tremelimumab AstraZeneca i kombination med durvalumab

Bivirkninger	Alvorlighed ^a	Behandlings-ændring	Kortikosteroid-behandling, medmindre andet er angivet ^b
Immunmedieret pneumonitis/interstitiel lungesygdom	Grad 2	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering	
Immunmedieret hepatitis	ALAT eller ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN eller total bilirubin > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	ALAT eller ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Tilbagehold durvalumab og seponér permanent Tremelimumab AstraZeneca	

Bivirkninger	Alvorlighed ^a	Behandlings- ændring	Kortikosteroid- behandling, medmindre andet er angivet ^b
	Samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN og total bilirubin > 2 x ULN ^d ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller total bilirubin > 3 x ULN	Permanent seponering	
Immunmedieret colitis eller diarré	Grad 2	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering	
Intestinal perforation	ENHVER grad	Permanent seponering	Kontakt straks en kirurg, hvis der er mistanke om intestinal perforation
Immunmedieret hyperthyroidisme, thyroiditis	Grad 2 - 4	Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil	Symptomatisk behandling, se pkt. 4.8
Immunmedieret hypothyroidisme	Grad 2 - 4	Ingen ændringer	Initiér erstatning af thyreoideahormon som klinisk indiceret
Immunmedieret binyrebarkinsufficiens eller hypofysitis/hypopituitarisme	Grad 2 - 4	Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning og hormonerstatning som klinisk indiceret
Immunmedieret type 1-diabetes mellitus	Grad 2 - 4	Ingen ændringer	Initiér behandling med insulin som klinisk indiceret
Immunmedieret nefritis	Grad 2 med serumkreatinin > 1,5 - 3 x (ULN eller <i>baseline</i>)	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 3 med serumkreatinin > 3 x <i>baseline</i> eller > 3 - 6 x ULN; Grad 4 med serumkreatinin > 6 x ULN	Permanent seponering	

Bivirkninger	Alvorlighed ^a	Behandlings- ændring	Kortikosteroid- behandling, medmindre andet er angivet ^b
Immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid)	Grad 2 i > 1 uge	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 3		
	Grad 4	Permanent seponering	
Immunmedieret myocarditis	Grad 2 – 4	Permanent seponering	Initiér prednison 2 til 4 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning ^c
Immunmedieret myositis/polymyositis	Grad 2 eller 3	Tilbagehold dosis ^{c, f}	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 4	Permanent seponering	
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 1 eller 2	Afbryd eller sænk infusionshastigheden	Kan overveje præmedicinering til profylakse af efterfølgende infusionsreaktioner
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering	Håndtér alvorlige infusionsrelaterede reaktioner i henhold til institutionel standard, passende retningslinjer for klinisk praksis og/eller samfunds-mæssige retningslinjer
Infektion	Grad 3 eller 4	Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil	
Immunmedieret myasthenia gravis	Grad 2 – 4	Permanent seponering	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
Immun-medieret encephalitis	Grad 2 – 4	Permanent seponering	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
Andre immunmedierede bivirkninger ^g	Grad 2 eller 3	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 4	Permanent seponering	

Bivirkninger	Alvorlighed ^a	Behandlings- ændring	Kortikosteroid- behandling, medmindre andet er angivet ^b
Ikke-immunmedierede bivirkninger	Grad 2 og 3	Tilbagehold dosis indtil ≤ Grad 1 eller tilbagevenden til <i>baseline</i>	
	Grad 4	Permanent seponering ^h	

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. ALAT: alanin-aminotransferase; ASAT: aspartataminotransferase; ULN: øvre grænse for normal.

^b Ved forbedring til ≤ Grad 1 skal nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes over mindst 1 måned. Overvej at øge dosis af kortikosteroider og/eller bruge yderligere systemiske immunsuppressiva, hvis der er forværring eller ingen forbedring.

^c Efter tilbageholdelse kan Tremelimumab AstraZeneca 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. Tremelimumab AstraZeneca og durvalumab skal seponeres permanent ved tilbagevendende Grad 3-bivirkninger, hvis relevant.

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

^e Hvis der ikke er nogen forbedring indenfor 2 til 3 dage på trods af kortikosteroider, skal der straks initieres yderligere immunsuppressiv behandling. Efter forbedring (< Grad 1), skal nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes over mindst 1 måned.

^f Seponer permanent Tremelimumab AstraZeneca og durvalumab, hvis bivirkningen ikke reduceres til ≤ Grad 1 inden for 30 dage, eller hvis der er tegn på respiratorisk insufficiens.

^g Inkluderer immuntrombocytopeni og pankreatitis.

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

For formodede immunmedierede bivirkninger bør der udføres tilstrækkelig evaluering for at bekræfte ætiologi eller udelukke alternative ætiologier.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Tremelimumab AstraZenecas sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

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 er begrænsede.

Nedsat nyrefunktion

Der anbefales ingen dosisjustering af Tremelimumab AstraZeneca til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der er utilstrækkelige data til at give doseringsanbefalinger for patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Data fra patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion er begrænsede. På grund af leverprocessers mindre involvering i clearance af durvalumab, anbefales ingen dosisjustering af Tremelimumab AstraZeneca til patienter med nedsat leverfunktion, da der ikke forventes nogen forskel i eksponering (se pkt. 5.2).

Administration

Tremelimumab AstraZeneca er til intravenøs anvendelse. Det administreres over 1 time som en intravenøs infusion efter fortynding.

Når Tremelimumab AstraZeneca gives i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi, gives Tremelimumab AstraZeneca først, efterfulgt af durvalumab og derefter platinbaseret kemoterapi på doseringsdagen.

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

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab og platinbaseret kemoterapi administreres som separate intravenøse infusioner. Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca efterfølges af durvalumab, der starter ca. 1 time (maksimalt 2 timer) efter afslutningen af Tremelimumab AstraZeneca-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 Tremelimumab AstraZeneca efter lægens skøn, og tidsrummet mellem afslutningen af durvalumab-infusionen og starten af kemoterapien kan reduceres til 30 minutter.

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

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

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 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.

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 og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for unormale leverprøver før og regelmæssigt under behandling med tremelimumab i kombination med durvalumab og kemoterapi og som indiceret baseret på klinisk evaluering. Immunmedieret hepatitis skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

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 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.

Immunmedierede endokrinopatienter

Immunmedieret hypothyroidisme, hyperthyroidisme og thyroiditis

Immunmedieret hypothyroidisme, hyperthyroidisme og thyroiditis forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination 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.

Immunmedieret binyrebarkinsufficiens

Immunmedieret binyrebarkinsufficiens forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination 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.

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus, som først 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 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.

Immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme

Immunmedieret hypofysitis eller hypopituitarisme forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination 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.

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 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.

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 og kemoterapi (se pkt. 4.8). Hændelser med Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er blevet rapporteret hos patienter behandlet med PD-1-hæmmere. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på udslæt eller dermatitis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret myocarditis

Immunmedieret myocarditis, som kan være dødelig, 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 myocarditis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

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 af 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: myasthenia gravis, myositis, polymyositis, meningitis, encephalitis, Guillain-Barré syndrom, immuntrombocytopeni og ikke-infektøs cystitis. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

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 og kemoterapi (se pkt. 4.8). Infusionsrelaterede reaktioner skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

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

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 start med 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 har tremelimumab potentiale til at påvirke opretholdelsen af graviditeten og muligvis forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde. I reproduktionsstudier på dyr var administration af tremelimumab til drægtige cynomolgusaber i organogeneseperioden ikke forbundet med maternel toksicitet eller nogen indvirkning på opretholdelse af graviditet eller embryoføtal udvikling (se pkt. 5.3). Humant IgG2 er kendt for at passere placentabarrieren. Tremelimumab bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som 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 udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger fra tremelimumab hos ammede spædbørn, frarådes ammende kvinder at amme under behandlingen 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

Sikkerheden af tremelimumab givet i kombination med durvalumab og kemoterapi er baseret på data fra 330 patienter med metastatisk NSCLC. De mest almindelige (> 20 %) bivirkninger var anæmi (49,7 %), kvalme (41,5 %), neutropeni (41,2 %), træthed (36,1 %), udslæt (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %) og diarré (21,5 %). De mest almindelige (> 2 %) Grad $\geq$ 3-bivirkninger 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 %), febril neutropeni (2,4 %), colitis (2,1 %) og forhøjet aspartat-aminotransferase/forhøjet alanin-aminotransferase (2,1 %).

Tremelimumab blev afbrudt 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 i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi i POSEIDON-studiet, hvor 330 patienter fik tremelimumab. Patienterne blev eksponeret for tremelimumab i en mediantid på 20 uger.

Bivirkninger er opført efter systemorganklasse i MedDRA. Indenfor hver systemorganklasse præsenteres bivirkningerne efter faldende hyppighed. Den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ 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 og platinbaseret kemoterapi

Tremelimumab med durvalumab og platinbaseret kemoterapi			
Term	Alle grader (%)		Grad 3-4 (%)
Infektioner og parasitære sygdomme			
Øvre luftvejsinfektioner ^a	Meget almindelig	15,5	0,6
Pneumoni ^b	Meget almindelig	14,8	7,3
Influenza	Almindelig	3,3	0
Oral candidiasis	Almindelig	2,4	0,3
Dentale- og orale bløddelsinfektioner ^c	Ikke almindelig	0,6	0,3
Blod og lymfesystem			
Anæmi ^d	Meget almindelig	49,7	20,6
Neutropeni ^{d,e}	Meget almindelig	41,2	23,9
Trombocytopeni ^{d,f}	Meget almindelig	24,5	8,2
Leukopeni ^{d,g}	Meget almindelig	19,4	5,5
Febril neutropeni ^d	Almindelig	3,0	2,1
Pancytopeni ^d	Almindelig	1,8	0,6
Immuntrombocytopeni	Ikke almindelig	0,3	0
Det endokrine system			
Hypothyroidisme ^h	Meget almindelig	13,3	0
Hyperthyroidisme ⁱ	Almindelig	6,7	0
Binyrebarkinsufficiens	Almindelig	2,1	0,6
Hypopituitarisme/ hypofysitis	Almindelig	1,5	0,3
Thyroiditis ^j	Almindelig	1,2	0
Diabetes insipidus	Ikke almindelig	0,3	0,3
Type 1-diabetes mellitus	Ikke almindelig	0,3	0,3

Tremelimumab med durvalumab og platinbaseret kemoterapi			
Term	Alle grader (%)		Grad 3-4 (%)
Metabolisme og ernæring			
Nedsat appetit ^d	Meget almindelig	28,2	1,5
Nervesystemet			
Encefalitis ^k	Ikke almindelig	0,6	0,6
Myasthenia gravis ^l	Ikke kendt		
Guillain-Barré syndrom ^l	Ikke kendt		
Meningitis ^l	Ikke kendt		
Hjerte			
Myocarditis ^m	Ikke almindelig	0,3	0
Luftveje, thorax og mediastinum			
Hoste/produktiv hoste	Meget almindelig	12,1	0
Pneumonitis ⁿ	Almindelig	4,2	1,2
Dysfoni	Almindelig	2,4	0
Interstitiel lungesygdom	Ikke almindelig	0,6	0
Mave-tarm-kanalen			
Kvalme ^d	Meget almindelig	41,5	1,8
Diarré	Meget almindelig	21,5	1,5
Obstipation ^d	Meget almindelig	19,1	0
Opkastning ^d	Meget almindelig	18,2	1,2
Stomatitis ^{d,o}	Almindelig	9,7	0
Forhøjet amylase ^l	Almindelig	8,5	3,6
Abdominalsmerter ^p	Almindelig	7,3	0
Forhøjet lipase ^l	Almindelig	6,4	3,9
Colitis ^q	Almindelig	5,5	2,1
Pankreatitis ^r	Almindelig	2,1	0,3
Intestinal perforation ^l	Ikke kendt		
Perforation af colon ^l	Ikke kendt		
Lever og galdeveje			
Forhøjet aspartat-aminotransferase/ forhøjet alanin-aminotransferase ^s	Meget almindelig	17,6	2,1
Hepatitis ^t	Almindelig	3,9	0,9
Hud og subkutane væv			
Alopeci ^d	Meget almindelig	10,0	0
Udslæt ^u	Meget almindelig	26,1	1,5
Pruritus	Meget almindelig	10,9	0
Dermatitis	Ikke almindelig	0,6	0
Nattesved	Ikke almindelig	0,6	0
Pemfigoid	Ikke almindelig	0,3	0,3
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Myalgi	Almindelig	4,2	0
Myositis	Ikke almindelig	0,3	0,3
Polymyositis	Ikke almindelig	0,3	0,3
Artralgi	Meget almindelig	12,4	0,3
Nyrer og urinveje			
Forhøjet kreatinin i blodet	Almindelig	6,4	0,3
Dysuri	Almindelig	1,5	0
Nefritis	Ikke almindelig	0,6	0
Ikke-infektøs cystitis	Ikke almindelig	0,3	0

	Tremelimumab med durvalumab og platinbaseret kemoterapi		
Term	Alle grader (%)		Grad 3-4 (%)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Træthed ^d	Meget almindelig	36,1	5,2
Pyreksi	Meget almindelig	16,1	0
Perifert ødem ^v	Almindelig	8,5	0
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Infusionsrelateret reaktion ^w	Almindelig	3,9	0,3

^a Omfatter laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronkitis og øvre luftvejsinfektion.

^b Inkluderer *pneumocystis jirovecii* pneumoni, pneumoni og bakteriel pneumoni.

^c Inkluderer tandbyld og tandinfektion.

^d Bivirkningen gælder kun bivirkninger ved kemoterapi i Poseidon-studiet.

^e Omfatter neutropeni og nedsat neutrofilantal.

^f Omfatter nedsat trombocytantal og trombocytopeni.

^g Omfatter leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

^h Inkluderer forhøjet thyroidstimulerende hormon i blodet og hypothyroidisme.

ⁱ Inkluderer nedsat thyroidstimulerende hormon i blodet og hyperthyroidisme.

^j Omfatter autoimmun thyroiditis og thyroiditis.

^k Inkluderer encefalitis og autoimmun encefalitis.

^l Bivirkninger, der ikke blev observeret i POSEIDON-studiet, men blev rapporteret hos patienter behandlet med durvalumab eller tremelimumab + durvalumab i kliniske studier uden for POSEIDON-datasættet.

^m Omfatter autoimmun myocarditis.

ⁿ Omfatter immunmedieret pneumonitis og pneumonitis.

^o Omfatter mucosal inflammation og stomatitis.

^p Inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og lændesmerter.

^q Omfatter colitis, enteritis og enterocolitis.

^r Omfatter autoimmun pankreatitis og pankreatitis.

^s Inkluderer forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet leverenzym og forhøjede transaminaser.

^t Omfatter autoimmun hepatitis, hepatitis, hepatitis med akut hepatotoksicitet og immunmedieret hepatitis.

^u Omfatter eksem, erytem, udslæt, makulært udslæt, makulopapulært udslæt, papulært udslæt, kløende udslæt og pustulært udslæt.

^v Omfatter perifere ødemer og perifer hævelse.

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

Immunmedieret pneumonitis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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.

Immunmedieret hepatitis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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.

Immunmedieret colitis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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.

Intestinal perforation og perforation af colon blev rapporteret med hyppigheden ikke almindelig hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab.

Immunmedierede endokrinopater

Immunmedieret hypothyroidisme

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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 eller immunmedieret thyroiditis hos 2 patienter.

Immunmedieret hyperthyroidisme

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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.

Immunmedieret thyroiditis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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.

Immunmedieret binyrebarkinsufficiens

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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.

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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 hypofysitis/hypopituitarisme

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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.

Immunmedieret nefritis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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 forekom hos 5 patienter.

Immunmedieret udslæt

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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 forekom hos 65 patienter.

Infusionsrelaterede reaktioner

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab 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 var andelen af patienter, der oplevede et skift fra *baseline* til en Grad 3 eller 4 laboratorieabnormalitet, 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 $\leq$ ULN til $>$ ULN, var 24,8 %, og et TSH-skift fra *baseline*, der var $\geq$ LLN til $<$ LLN, var 32,9 %.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der et potentiale for immunogenicitet. Tremelimumabs immunogenicitet er baseret på samlede data fra 1 337 patienter, der blev behandlet med tremelimumab 75 mg eller 1 mg/kg og kunne evalueres for tilstedeværelsen af anti-lægemiddel antistoffer (ADA'er). 143 patienter (10,7 %) testede positive for behandlingsrelaterede ADA'er. Neutraliserende antistoffer

mod tremelimumab blev påvist hos 8,9 % (119/1 337) af patienterne. Tilstedeværelsen af ADA'er påvirkede ikke tremelimumabs farmakokinetik, og der var ingen effekt på sikkerheden.

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

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](#).

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. I murine syngeniske tumormodeller resulterede dobbelt blokade af PD-L1 og CTLA-4 i forstærket anti-tumoraktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

NSCLC – POSEIDON-studie

POSEIDON var et studie designet til at evaluere virkningen af durvalumab med eller uden Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca og/eller durvalumab (se pkt. 4.4).

Randomisering blev stratificeret efter tumorcellernes (TC) PD-L1-ekspression ($TC \geq 50\%$ 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: Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca 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.

Tremelimumab AstraZeneca 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.

Tumurvurderinger 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 Tremelimumab AstraZeneca + 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 sygdomskaraktistika 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 %). Sygdomskaraktistika var som følger: Stadiet IVA (50,0 %), Stadiet 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 Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinbaseret kemoterapi (arm 1) vs. platinbaseret kemoterapi alene (arm 3). Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinbaseret kemoterapi viste en statistisk signifikant forbedring i PFS vs. platinbaseret kemoterapi alene. Resultaterne er opsummeret nedenfor.

Tabel 4. Virkningsresultater for POSEIDON-studiet

	Arm 1: Tremelimumab AstraZeneca+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-værdi ^c	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-værdi ^c	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.

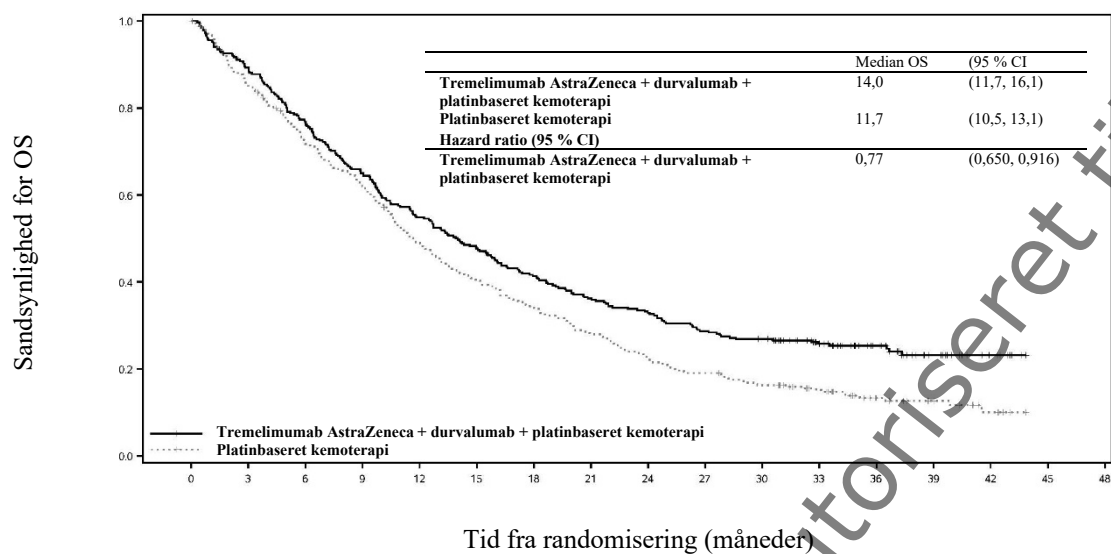
^c 2-sidet p-værdi baseret på en log-rank test stratificeret efter PD-L1, histologi og sygdomsstadie.

^d Bekræftet objektiv respons.

^e Post-hoc analyse

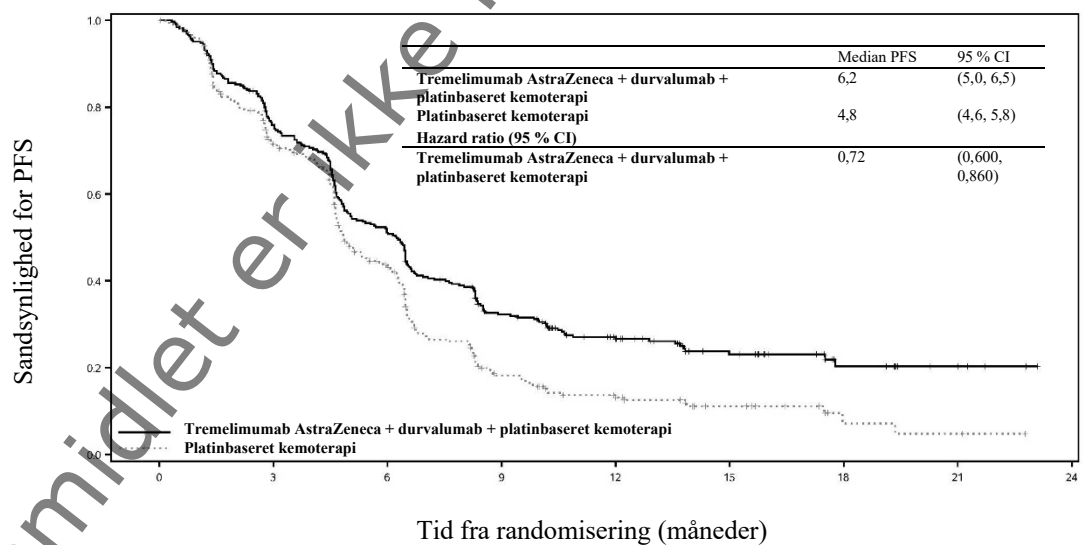
NR= ikke opnået, CI= konfidensinterval

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve over OS



Antal patienter i risiko																
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Tremelimumab AstraZeneca + 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

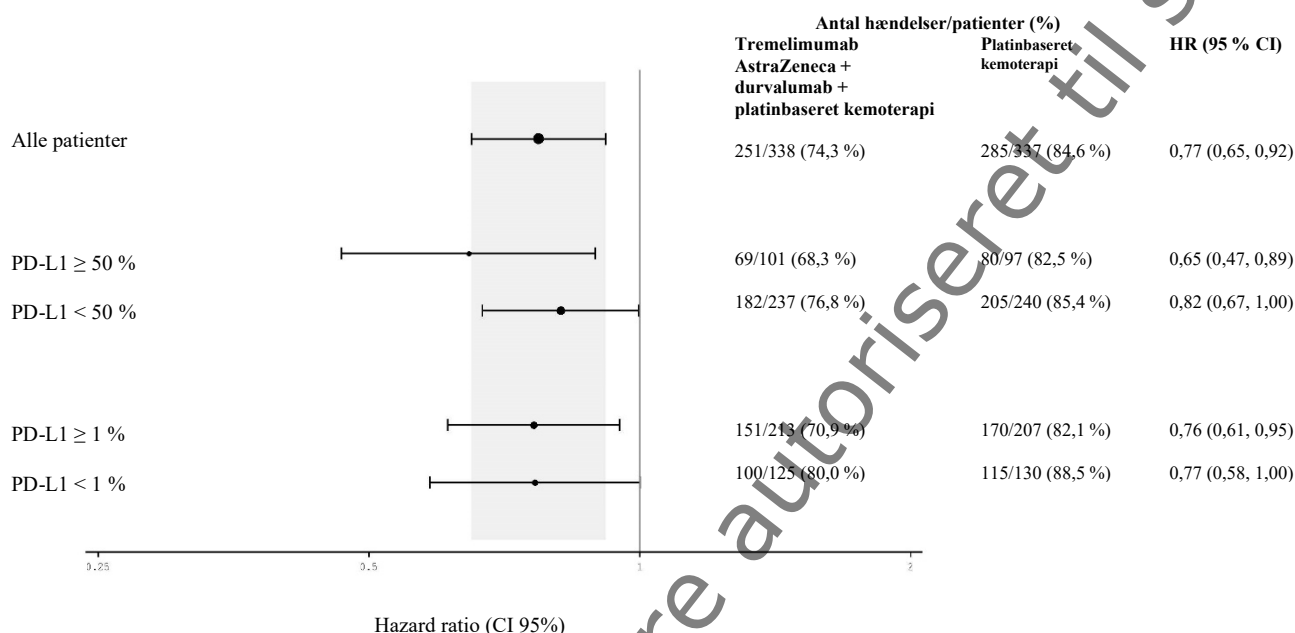
Figur 2. Kaplan-Meier-kurve over PFS



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

Figur 3 opsummerer virkningsresultater af OS ved tumor PD-L1-ekspression i forudspecificerede undergruppeanalyser.

Figur 3. Forest plot af OS ved PD-L1-ekspression for Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinbaseret kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi



Ældre population

I alt 75 patienter i alderen ≥ 75 år blev inkluderet i POSEIDON-studiets arme med Tremelimumab AstraZeneca i kombination med durvaluman 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 Tremelimumab AstraZeneca 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

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Tremelimumab AstraZeneca i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af maligne neoplasmer (undtagen tumorer i centralnervesystemet, hæmatopoietiske og lymfoide neoplasmer). Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Tremelimumabs farmakokinetik blev undersøgt hos patienter med doser i området fra 75 mg til 750 mg (eller 10 mg/kg) administreret intravenøst hver 4. eller 12. uge som monoterapi. 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 1 605 patienter, som modtog tremelimumab-monoterapi eller i kombination med durvalumab med eller uden kemoterapi i dosisområdet ≥ 75 mg (eller 1 mg/kg) hver 3. eller 4. uge, var det geometriske gennemsnitlige steady-state-fordelingsvolumen (V_{ss}) 6,33 l. Tremelimumab-clearance (CL) faldt over tid i kombination med durvalumab og kemoterapi, hvilket resulterede i en geometrisk gennemsnitlig steady-state-clearance (CL_{ss}) på 0,309 l/dag; faldet i CL_{ss} blev ikke anset for at være klinisk relevant.

Den geometriske middelværdi for den terminale halveringstid var ca. 14,2 dage. Tremelimumabs primære eliminationsveje er proteinkatabolisme via retikuloendotelsystemet eller målmedieret disposition.

Særlige populationer

Alder, køn, race

Alder (22-97 år), legemsvægt (34-149 kg), køn, positiv anti-lægemiddel antistof (ADA)-status, albuminniveauer, LDH-niveauer, kreatininniveauer, tumortype, race eller ECOG/WHO-status havde ingen klinisk signifikant effekt på tremelimumabs PK.

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 PK. Virkningen 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 $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1,0 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT) havde ingen klinisk signifikant effekt på tremelimumabs farmakokinetik. Effekten af moderat leverinsufficiens (bilirubin $>$ 1,5 til $3 \times$ ULN og enhver ASAT) eller alvorlig leverinsufficiens (bilirubin $>$ $3,0 \times$ 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 leveren, forventes en ændring i leverfunktionen imidlertid ikke at påvirke tremelimumabeksponeringen.

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 perifer 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 dyrestudie, som blev behandlet med den laveste dosis på 5 mg/kg/uge, der krævede understøttende pleje. Denne dosis gav en eksponeringsbaseret sikkerhedsmargen på 3 til klinisk relevant eksponering (under hensyntagen til artsforskellen i styrke).

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 den kliniske relevans af disse fund med hensyn til fertilitet ikke kendt. I reproduktionsstudier var administration af tremelimumab til drægtige cynomolgusaber i organogeneseperioden ikke forbundet med maternal 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 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

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.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1,25 ml koncentrat i et 2 ml type 1-hætteglas af glas med en elastomerprop og en lille flip-off-forsegling af aluminium indeholder 25 mg tremelimumab. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

15 ml koncentrat i et 20 ml type 1-hætteglas af glas med en elastomerprop og en mørkeblå flip-off-forsegling af aluminium indeholder 300 mg tremelimumab. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af opløsning

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

- Inspicér lægemidler visuelt for partikler og misfarvning. Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca, 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 klargjorte opløsninger.
- Der må ikke udtages lægemiddel mere end én gang fra hætteglasset.
- Kassér eventuelt ubrugt lægemiddel, der er tilbage i hætteglasset.

Administration

- Indgiv infusionsvæske, 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 infusionslange.

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/1/22/1712/001 25 mg hætteglas
EU/1/22/1712/002 300 mg hætteglas

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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 FREMSTILLER ANSVARLIG 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 den fremstiller, der er ansvarlig 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).

C. 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 Tremelimumab AstraZeneca i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med de nationale kompetente myndigheder om indhold og format af undervisningsprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre

aspekter af programmet. 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 Tremelimumab AstraZeneca, i hvert medlemsland, hvor Tremelimumab AstraZeneca 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.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremelimumab AstraZeneca 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

Hjælpesoffer: 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/1/22/1712/001 25 mg hætteglas
EU/1/22/1712/002 300 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)**

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml sterilt koncentrat
tremelimumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

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

6. ANDET

AstraZeneca

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tremelimumab AstraZeneca 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.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Tremelimumab AstraZeneca
3. Sådan får du Tremelimumab AstraZeneca
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tremelimumab AstraZeneca 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. Tremelimumab AstraZeneca virker ved at hjælpe dit immunsystem med at bekæmpe kræften.

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

Da Tremelimumab AstraZeneca 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, hvordan Tremelimumab AstraZeneca virker, eller hvorfor du skal have dette lægemiddel, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Tremelimumab AstraZeneca

Du må ikke få Tremelimumab AstraZeneca

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Tremelimumab AstraZeneca, 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 vejrtrækningsproblemer

- du har problemer med leveren.

Tal med lægen, før du får Tremelimumab AstraZeneca, hvis noget af dette gælder for dig.

Når du får Tremelimumab AstraZeneca, 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 Tremelimumab AstraZeneca eller stoppe behandlingen med Tremelimumab AstraZeneca. **Tal straks med lægen**, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

- ny eller forværret hoste, kortåndethed, bryst smerter (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 sultførmelse 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**)
- bryst smerter, kortåndethed, uregelmæssigt hjerteslag (kan være tegn på betændelsestilstand i **hjertermusklen**)
- muskelsmerter eller svaghed eller hurtig træthed i musklerne (kan være tegn på betændelsestilstand eller 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**)
- smerter, svaghed og lammelse i hænder, fødder eller arme (kan være tegn på betændelsestilstand i **nerverne**, Guillain-Barré syndrom)
- 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

Tremelimumab AstraZeneca må ikke bruges til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Tremelimumab AstraZeneca

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 Tremelimumab AstraZeneca og i mindst 3 måneder efter din sidste dosis.

Amning

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

Du vil måske blive rådet til ikke at amme under behandlingen og i mindst 3 måneder efter din sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Tremelimumab AstraZeneca indeholder en lav mængde natrium

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

3. Sådan får du Tremelimumab AstraZeneca

Du vil få Tremelimumab AstraZeneca på et hospital eller en klinik under overvågning af en erfaren læge.

Det bliver givet sammen med durvalumab og kemoterapi.

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

Lægen vil give dig Tremelimumab AstraZeneca som et drop i en blodåre (en infusion) i cirka 1 time.

Du vil normalt få i alt 5 doser Tremelimumab AstraZeneca. De første 4 doser gives i uge 1, 4, 7 og 10. Den femte dosis gives derefter normalt 6 uger senere, i uge 16. Lægen vil bestemme præcis hvor mange behandlinger, du har brug for.

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

Hvis du glemmer en aftale om at få Tremelimumab AstraZeneca

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 Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca i kombination med durvalumab og kemoterapi:

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

- infektioner i de øvre luftveje
- lungebetændelse (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 aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase)
- hårtab
- hududslæt
- kløe
- ledsmerter (artragi)
- 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 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.

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

- 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)

Tal straks med lægen, hvis du får nogen af de 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](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du vil få Tremelimumab AstraZeneca på et hospital eller en klinik, og sundhedspersonalet er ansvarligt 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

Tremelimumab AstraZeneca indeholder:

Aktivt stof: tremelimumab

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

Hvert 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 "Tremelimumab AstraZeneca indeholder en lav mængde natrium"), polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Tremelimumab AstraZeneca koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en sterilt 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 AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

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 °C til 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C). Hvis

infusionsposerne sættes i køleskab, skal de opnå stuetemperatur inden brug. Infusionen 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.
- Tremelimumab AstraZeneca 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.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg