

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje milliliter av koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg tremelimumab.

En injektionsflaska med 1,25 ml koncentrat innehåller 25 mg tremelimumab.

En injektionsflaska med 15 ml koncentrat innehåller 300 mg tremelimumab.

Tremelimumab är en human monoklonal antikropp mot CTLA-4 immunglobulin G2 IgG2a som produceras i murina myelomceller med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul lösning, fri eller praktiskt taget fri från synliga partiklar. Lösningen har ett pH på cirka 5,5 och en osmolalitet på cirka 285 mOsm/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

IMJUDO i kombination med durvalumab är indicerat för första linjens behandling av vuxna med avancerat eller icke-resektabelt hepatocellulärt karcinom (HCC).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling måste påbörjas och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

#### Dosering

Rekommenderad dos av IMJUDO presenteras i tabell 1. IMJUDO administreras som intravenös infusion under 1 timme.

**Tabell 1: Rekommenderad dos av IMJUDO**

Indikation	Rekommenderad dos av IMJUDO	Varaktighet av behandlingen
Avancerad eller icke-resektabel HCC	IMJUDO 300 mg <sup>a</sup> som en engångsdos administrerad i kombination med durvalumab 1500 mg <sup>a</sup> i cykel 1 under dag 1, följt av durvalumab var fjärde vecka som monoterapi	Fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet

<sup>a</sup> HCC-patienter med en kroppsvikt på 40 kg eller lägre måste få viktbaserad dos IMJUDO, ekvivalent till IMJUDO 4 mg/kg tills vikten ökat till över 40 kg, detta gäller IMJUDO. För durvalumab måste patienter med en kroppsvikt på 30 kg eller lägre få viktbaserad dos durvalumab, ekvivalent till durvalumab 20 mg/kg tills vikten ökat till över 30 kg.

Doseskalering eller -reduktion rekommenderas inte under behandling med IMJUDO i kombination med durvalumab. Behandlingsuppehåll eller utsättning kan krävas baserat på individens säkerhet och tolerans.

Riktlinjer för hantering av immunmedierade biverkningar beskrivs i tabell 2 (se avsnitt 4.4). Se även produktresumén för durvalumab.

**Tabell 2. Behandlingsmodifieringar och behandlingsrekommendationer för IMJUDO i kombination med durvalumab**

Biverkningar	Svårighetsgrad <sup>a</sup>	Behandlingsmodifiering	Kortikosteroidbehandling såvida inget annat angetts <sup>b</sup>
Immunmedierad pneumonit/interstitiell lungsjukdom	Grad 2	Doseringsuppehåll <sup>c</sup>	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent	
Immunmedierad hepatit	ALAT eller ASAT > 3 – ≤ 5 x ULN eller totalt bilirubin > 1,5 – ≤ 3 x ULN	Doseringsuppehåll <sup>c</sup>	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	ALAT eller ASAT > 5 – ≤ 10 x ULN	Uppehåll i doseringen av durvalumab och permanent utsättning av IMJUDO (i tillämpliga fall)	
	Samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN och totalt bilirubin > 2 x ULN <sup>d</sup>	Sätt ut permanent	
	ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller totalt bilirubin > 3 x ULN		

Biverkningar	Svårighetsgrad <sup>a</sup>	Behandlingsmodifiering	Kortikosteroidbehandling såvida inget annat angetts <sup>b</sup>
Immunmedierad hepatit vid HCC (eller sekundärt tumörensengagemang i levern med avvikande baslinjevärden) <sup>c</sup>	ALAT eller ASAT > 2,5 – ≤ 5 x baslinjevärde och ≤ 20 x ULN	Doseringsuppehåll <sup>c</sup>	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	ALAT eller ASAT > 5 – 7 x baslinjevärde och ≤ 20 x ULN eller samtidig ALAT eller ASAT 2,5 – 5 x baslinjevärde och ≤ 20 x ULN och totalt bilirubin > 1,5 – < 2 x ULN <sup>d</sup>	Uppehåll i doseringen av durvalumab och permanent utsättning av IMJUDO (i tillämpliga fall)	
	ALAT eller ASAT > 7 x baslinjevärde eller > 20 x ULN beroende på vilket som inträffar först eller bilirubin > 3 x ULN	Sätt ut permanent	
Immunmedierad kolit eller diarré	Grad 2	Doseringsuppehåll <sup>c</sup>	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent	
	ALLA GRADER av tarmperforation	Sätt ut permanent	Konsultera omedelbart en kirurg om tarmperforation misstänks
Immunmedierad hypertyreoidism, tyreoidit	Grad 2–4	Doseringsuppehåll tills klinisk stabilitet uppnåtts	Symtombehandling
Immunmedierad hypotyreoidism	Grad 2–4	Inga förändringar	Sätt in tyreoidhormonersättning så som är kliniskt indicerat
Immunmedierad binjurebarksvikt, hypofysit/hypopituitarism	Grad 2–4	Doseringsuppehåll tills klinisk stabilitet uppnåtts	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning och hormonersättning så som är kliniskt indicerat
Immunmedierad diabetes mellitus typ 1	Grad 2–4	Inga förändringar	Sätt in behandling med insulin så som är kliniskt indicerat

Biverkningar	Svårighetsgrad <sup>a</sup>	Behandlingsmodifiering	Kortikosteroidbehandling såvida inget annat angetts <sup>b</sup>
Immunmedierad nefrit	Grad 2 med serumkreatinin > 1,5–3 x (ULN eller baslinje)	Doseringsuppehåll <sup>c</sup>	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 3 med serumkreatinin > 3 x baslinje eller > 3–6 x ULN; grad 4 med serumkreatinin > 6 x ULN	Sätt ut permanent	
Immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid)	Grad 2 i > 1 vecka eller grad 3	Doseringsuppehåll <sup>c</sup>	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 4	Sätt ut permanent	
Immunmedierad myokardit	Grad 2–4	Sätt ut permanent	Sätt in 2 till 4 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning <sup>f</sup>
Immunmedierad myosit/polymyosit	Grad 2 eller 3	Doseringsuppehåll <sup>c,g</sup>	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 4	Sätt ut permanent	
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 1 eller 2	Avbryt eller sakta ned infusionshastigheten	Överväg eventuellt premedicinering för profylax av efterföljande infusionsreaktioner
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent	Hantera allvarliga infusionsrelaterade reaktioner enligt institutionell standard, lämpliga riktlinjer för klinisk praxis och/eller samhällsriktlinjer
Immunmedierad myasthenia gravis	Grad 2–4	Sätt ut permanent	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
Immunmedierad encefalit	Grad 2–4	Sätt ut permanent	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning

Biverkningar	Svårighetsgrad <sup>a</sup>	Behandlingsmodifiering	Kortikosteroidbehandling såvida inget annat angetts <sup>b</sup>
Övriga immunmedierade biverkningar <sup>h</sup>	Grad 2 eller 3	Doseringsuppehåll <sup>c</sup>	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 4	Sätt ut permanent	
Icke-immunmedierade biverkningar	Grad 2 och 3	Doseringsuppehåll tills $\leq$ grad 1 eller återgång till baslinjen	
	Grad 4	Sätt ut permanent <sup>i</sup>	

<sup>a</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. ALAT: alaninaminotransferas; ASAT: aspartataminotransferas; ULN: övre normalgräns.

<sup>b</sup> Efter förbättring till  $\leq$  grad 1 ska nedtrappning av kortikosteroider inledas och fortsättas under minst en månad. Överväg att öka dosen av kortikosteroider och/eller använda ytterligare systemiska immunsuppressiva medel om det sker en försämring eller ingen förbättring.

<sup>c</sup> Efter doseringsuppehåll kan IMJUDO och/eller durvalumab återinsättas inom 12 veckor om biverkningarna har förbättrats till  $\leq$  grad 1 och kortikosteroiddosen har reducerats till  $\leq$  10 mg prednison eller motsvarande per dag. IMJUDO och durvalumab ska sättas ut permanent för återkommande biverkningar av grad 3, när tillämpligt.

<sup>d</sup> För patienter med annan orsak, följ rekommendationerna för ASAT- eller ALAT-ökningar utan samtidiga bilirubinförhöjningar.

<sup>e</sup> Om ASAT och ALAT är lägre än eller lika med ULN vid baslinjen hos patienter med leverengagemang; gör ett uppehåll i doseringen eller sätt ut durvalumab permanent baserat på rekommendationer för hepatit utan leverengagemang.

<sup>f</sup> Om ingen förbättring sker inom 2 till 3 dagar trots kortikosteroider, ska ytterligare immunsuppressiv behandling inledas omedelbart. Efter utläkning (grad 0) ska nedtrappning av kortikosteroider inledas och fortsättas under minst en månad.

<sup>g</sup> Sätt ut IMJUDO och durvalumab permanent om biverkningen inte mildrats till  $\leq$  grad 1 inom 30 dagar eller om det finns tecken på andningssvikt.

<sup>h</sup> Inkluderar immunologisk trombocytopeni och pankreatit.

<sup>i</sup> Med undantag av avvikelser i laboratorievärden av grad 4, då beslutet att sätta ut behandlingen ska baseras på kliniska tecken/symtom som förekommer i samband med dessa och på klinisk bedömning.

Biverkningar som misstänks vara immunmedierade ska utvärderas adekvat för att bekräfta etiologi eller utesluta alternativa etiologier.

### Särskilda populationer

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för IMJUDO för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter ( $\geq$  65 år) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering av IMJUDO rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion är alltför begränsade för att man ska kunna dra slutsatser om denna population (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av IMJUDO rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. IMJUDO har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

## Administreringsätt

IMJUDO är avsett för intravenös användning.

Administrera IMJUDO före durvalumab samma dag.

IMJUDO och durvalumab administreras som separata intravenösa infusioner. Se produktresumén för information om administrering av durvalumab.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Immunmedierad pneumonit

Immunmedierad pneumonit eller interstitiell lungsjukdom, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på pneumonit. Misstänkt pneumonit ska bekräftas med röntgenavbildning och andra infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier uteslutas, och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

#### Immunmedierad hepatit

Immunmedierad hepatit, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Nivåerna av alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, totalt bilirubin och alkaliskt fosfatas ska övervakas innan behandlingen sätts in och före varje efterföljande infusion. Utökad övervakning ska övervägas baserat på klinisk utvärdering. Immunmedierad hepatit ska behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

#### Immunmedierad kolit

Immunmedierad kolit eller diarré, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Tarmperforation och tjocktarmsperforation rapporterades hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på kolit/diarré och tarmperforation och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

#### Immunmedierade endokrinopatier

##### *Immunmedierad hypotyreoidism, hypertyreoidism och tyreoidit*

Immunmedierad hypotyreoidism, hypertyreoidism och tyreoidit uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab, och hypotyreoidism kan förekomma till följd av hypertyreoidism (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende avvikande tyreoidfunktionstester

före och regelbundet under behandling och såsom är indicerat baserat på klinisk utvärdering. Immunmedierad hypotyreoidism, hypertyreoidism och tyreoidit ska behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

#### Immunmedierad binjurebarksvikt

Immunmedierad binjurebarksvikt uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på binjurebarksvikt. Vid symtomatisk binjurebarksvikt ska patienter behandlas såsom anges i avsnitt 4.2.

#### Immunmedierad diabetes mellitus typ 1

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1, vilken först kan visa sig som diabetesketoacidosis som kan vara dödlig om den inte upptäcks tidigt, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på diabetes mellitus typ 1. Vid symtomatisk diabetes mellitus typ 1 ska patienter behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

#### Immunmedierad hypofysit/hypopituitarism

Immunmedierad hypofysit eller hypopituitarism uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på hypofysit eller hypopituitarism. Vid symtomatisk hypofysit eller hypopituitarism ska patienter behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

#### Immunmedierad nefrit

Immunmedierad nefrit, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende avvikande njurfunktionsstester före och regelbundet under behandling och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

#### Immunmedierat hudutslag

Immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid), definierat som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Fall av Stevens–Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare och CTLA-4-hämmare. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på hudutslag eller dermatit och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

#### Immunmedierad myokardit

Immunmedierad myokardit, som kan vara dödlig, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på immunmedierad myokardit och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

#### Övriga immunmedierade biverkningar

Med tanke på verkningsmekanismen hos tremelimumab i kombination med durvalumab kan andra potentiella immunmedierade biverkningar uppkomma. Följande immunrelaterade biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab: myasthenia gravis, myosit, polymyosit, meningit, encefalit, Guillain-Barrés syndrom, immunologisk trombocytopeni, icke-infektiös cystit och pankreatit (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom och behandlas enligt rekommendationerna som ges i avsnitt 4.2.



### Infusionsrelaterade reaktioner

Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner. Svåra infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats för patienter som fått tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Infusionsrelaterade reaktioner ska behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2.

### Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande exkluderades från kliniska studier: patienter med Child-Pugh B eller C leversjukdom, trombos i portavenens huvudstam, levertransplantation, okontrollerad hyperton, tidigare eller nuvarande hjärnmetastaser, ryggmärgskompression, samtidig infektion av hepatit B-virus och hepatit C-virus, aktiv eller tidigare dokumenterad gastrointestinal blödning inom 12 månader, ascites som kräver icke-farmakologisk intervention inom 6 månader, hepatisk encefalopati inom 12 månader före behandlingsstart, aktiva eller tidigare dokumenterade autoimmuna eller inflammatoriska sjukdomar. I avsaknad av data ska tremelimumab användas med försiktighet i dessa populationer efter noggrant övervägande av den potentiella nyttan/risken för den enskilda patienten.

### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Användningen av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före insättning av tremelimumab, förutom fysiologisk dos av systemiska kortikosteroider ( $\leq 10$  mg/dag prednison eller motsvarande), rekommenderas inte, på grund av deras potentiella påverkan på den farmakodynamiska aktiviteten och effekten av tremelimumab. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva läkemedel kan dock användas efter insättningen av tremelimumab, för att behandla immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4).

Inga formella farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med tremelimumab. Eftersom de primära elimineringsvägarna för tremelimumab är proteinkatabolism via retikuloendoteliala systemet eller målmedierad disposition, förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/graviditetsprevention

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med tremelimumab och i minst 3 månader efter den sista dosen av tremelimumab.

### Graviditet

Det saknas information om användning av tremelimumab hos gravida kvinnor. Baserat på dess verkningsmekanism har tremelimumab potential att påverka graviditetens fortskridande och kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna. I djurstudier avseende reproduktionstoxicitet där tremelimumab administrerats till dräktiga cynomolgusapor under organogenesperioden tyder inte på moderstoxicitet eller någon effekt på dräktighetens fortskridande eller embryofetal utveckling (se avsnitt 5.3). Det är känt att humant IgG2 korsar placentabarriären. Tremelimumab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod under behandling och i minst 3 månader efter den sista dosen.

## Amning

Det finns ingen information om utsöndringen av tremelimumab i bröstmjolk, om absorptionen och om effekten på det ammade spädbarnet eller effekten på mjölkproduktionen. Humant IgG2 utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar av tremelimumab hos ammade spädbarn avråds ammande kvinnor från att amma under behandlingen och under minst 3 månader efter den sista dosen.

## Fertilitet

Det finns inga data om potentiella effekter av tremelimumab på fertilitet hos människa eller djur. Mononukleär cellinfiltration i prostata och livmoder observerades dock i toxicitetsstudier med upprepad dosering (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av dessa fynd för fertilitet är okänd.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tremelimumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för tremelimumab 300 mg som en engångsdos i kombination med durvalumab baseras på poolade data från 462 HCC-patienter (HCC-pool) från HIMALAYA-studien och en annan studie på HCC-patienter; studie 22. De vanligaste (> 10 %) biverkningarna var hudutslag (32,5 %), pruritus (25,5 %), diarré (25,3 %), buksmärta (19,7 %), förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (18,0 %), pyrexia (13,9 %), hypotyroidism (13,0 %), hosta/produktiv hosta (10,8 %), perifert ödem (10,4 %) och ökning av lipas (10,0 %) (se tabell 3).

De vanligaste allvarliga biverkningarna (NCI CTCAE grad  $\geq 3$ ) är förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (8,9 %), ökning av lipas (7,1 %), ökning av amylas (4,3 %) samt diarré (3,9 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna är kolit (2,6 %), diarré (2,4 %), pneumoni (2,2 %) och hepatit (1,7 %).

Frekvensen av utsättning av behandlingen på grund av biverkningar är 6,5 %. De vanligaste biverkningarna som leder till att behandlingen sätts ut är hepatit (1,5 %) och förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (1,3 %).

Svårighetsgraden av biverkningar bedömdes baserat på CTCAE, som definierade grad 1 = lindrig, grad 2 = måttlig, grad 3 = svår, grad 4 = livshotande och grad 5 = död.

#### Lista över biverkningar i tabellform

Om inte annat anges, listar tabell 3 incidensen av biverkningar hos patienter som behandlats med tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab i HCC-poolen med 462 patienter. Biverkningar listas enligt organsystemklass i MedDRA. Inom varje organsystemklass presenteras biverkningarna i fallande ordning efter frekvens. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

**Tabell 3. Biverkningar hos patienter med HCC som behandlats med tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab**

	<b>Tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab (n = 462)</b>			
<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens av vilken grad som helst</b>		<b>Frekvens av grad 3-4</b>	
<b>Infektioner och infestationer</b>				
Övre luftvägsinfektioner <sup>a</sup>	Vanliga	39 (8,4 %)		
Pneumoni <sup>b</sup>	Vanliga	20 (4,3 %)	Vanliga	6 (1,3 %)
Influensa	Vanliga	10 (2,2 %)		
Infektioner i dental och oral mjukvävnad <sup>c</sup>	Vanliga	6 (1,3 %)		
Oral candidiasis	Mindre vanliga	3 (0,6 %)		
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
Immunologisk trombocytopeni <sup>d</sup>	Ingen känd frekvens			
<b>Endokrina systemet</b>				
Hypotyreoidism <sup>e</sup>	Mycket vanliga	60 (13,0 %)		
Hypertyreoidism <sup>f</sup>	Vanliga	44 (9,5 %)	Mindre vanliga	1 (0,2 %)
Tyreoidit <sup>g</sup>	Vanliga	8 (1,7 %)		
Binjurebarksvikt	Vanliga	6 (1,3 %)	Mindre vanliga	1 (0,2 %)
Hypopituitarism/hypofysit	Mindre vanliga	4 (0,9 %)		
Diabetes insipidus <sup>d</sup>	Ingen känd frekvens			
Typ 1 diabetes mellitus <sup>d</sup>	Ingen känd frekvens			
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
Myasthenia gravis	Mindre vanliga	2 (0,4 %)		
Meningit	Mindre vanliga	1 (0,2 %)	Mindre vanliga	1 (0,2 %)
Guillain-Barrés syndrom <sup>d</sup>	Ingen känd frekvens			
Encefalit <sup>d</sup>	Ingen känd frekvens			
<b>Hjärtsjukdomar</b>				
Myokardit	Mindre vanliga	2 (0,4 %)		
<b>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</b>				
Hosta/produktiv hosta	Mycket vanliga	50 (10,8 %)	Mindre vanliga	1 (0,2 %)
Pneumonit <sup>h</sup>	Vanliga	11 (2,4 %)	Mindre vanliga	1 (0,2 %)
Dysfoni	Mindre vanliga	4 (0,9 %)		
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	1 (0,2 %)		
<b>Magtarmkanalen</b>				

<b>Tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab (n = 462)</b>				
<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens av vilken grad som helst</b>		<b>Frekvens av grad 3-4</b>	
Diarré	Mycket vanliga	117 (25,3 %)	Vanliga	18 (3,9 %)
Buksmärt <sup>l</sup>	Mycket vanliga	91 (19,7 %)	Vanliga	10 (2,2 %)
Ökning av lipas	Vanliga	46 (10,0 %)	Vanliga	33 (7,1 %)
Ökning av amylas	Vanliga	41 (8,9 %)	Vanliga	20 (4,3 %)
Kolit <sup>l</sup>	Vanliga	16 (3,5 %)	Vanliga	12 (2,6 %)
Pankreatit <sup>k</sup>	Vanliga	6 (1,3 %)	Mindre vanliga	3 (0,6 %)
Tarmperforation <sup>d</sup>	Ingen känd frekvens			
Tjocktarmsperforation <sup>d</sup>	Ingen känd frekvens			
<b>Lever och gallvägar</b>				
Förhöjt aspartataminotransferas/ alaninaminotransferas <sup>l</sup>	Mycket vanliga	83 (18,0 %)	Vanliga	41 (8,9 %)
Hepatit <sup>m</sup>	Vanliga	23 (5,0 %)	Vanliga	8 (1,7 %)
<b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>				
Utslag <sup>n</sup>	Mycket vanliga	150 (32,5 %)	Vanliga	14 (3,0 %)
Pruritus	Mycket vanliga	118 (25,5 %)		
Dermatit <sup>o</sup>	Vanliga	6 (1,3 %)		
Nattliga svettningar	Vanliga	6 (1,3 %)		
Pemfigoid	Mindre vanliga	1 (0,2 %)		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>				
Myalgi	Vanliga	16 (3,5 %)	Mindre vanliga	1 (0,2 %)
Myosit	Mindre vanliga	3 (0,6 %)	Mindre vanliga	1 (0,2 %)
Polymyosit	Mindre vanliga	1 (0,2 %)	Mindre vanliga	1 (0,2 %)
<b>Njur- och urinvägssjukdomar</b>				
Ökat blodkreatinin	Vanliga	21 (4,5 %)	Mindre vanliga	2 (0,4 %)
Dysuri	Vanliga	7 (1,5 %)		
Nefrit <sup>p</sup>	Mindre vanliga	3 (0,6 %)	Mindre vanliga	2 (0,4 %)
Icke-infektiös cystit <sup>d</sup>	Ingen känd frekvens			
<b>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</b>				
Pyrexia	Mycket vanliga	64 (13,9 %)	Mindre vanliga	1 (0,2 %)
Perifert ödem <sup>q</sup>	Mycket vanliga	48 (10,4 %)	Mindre vanliga	2 (0,4 %)
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>				
Infusionsrelaterad reaktion <sup>f</sup>	Vanliga	6 (1,3 %)		

- <sup>a</sup> Inkluderar nasofaryngit, faryngit, rinit, trakeobronkit och övre luftvägsinfektion.
- <sup>b</sup> Inkluderar *pneumocystis jirovecii*-pneumoni och pneumoni.
- <sup>c</sup> Inkluderar periodontit, inflammation i pulpan, tandabscess och tandinfektion.
- <sup>d</sup> Biverkningar observerades inte i HCC-poolen, men rapporterades hos patienter som behandlades med durvalumab eller durvalumab + tremelimumab i AstraZeneca-sponsrade kliniska studier.
- <sup>e</sup> Inkluderar förhöjt tyreoidastimulerande hormon i blodet, hypothyreoidism samt immunmedierad hypothyreoidism.
- <sup>f</sup> Inkluderar minskat tyreoidastimulerande hormon i blodet samt hypertyreoidism.
- <sup>g</sup> Inkluderar autoimmun tyreoidit, immunmedierad tyreoidit, tyreoidit och subakut tyreoidit.
- <sup>h</sup> Inkluderar immunmedierad pneumonit och pneumoni.
- <sup>i</sup> Inkluderar buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken och flanksmärta.
- <sup>j</sup> Inkluderar kolit, enterit och enterokolit.
- <sup>k</sup> Inkluderar pankreatit och akut pankreatit.
- <sup>l</sup> Inkluderar förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda leverenzymmer och förhöjda transaminaser.
- <sup>m</sup> Inkluderar autoimmun hepatit, hepatit, hepatocellulär skada, levertoxicitet och immunmedierad hepatit.
- <sup>n</sup> Inkluderar eksem, erytem, hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag och pruritiskt hudutslag.
- <sup>o</sup> Inkluderar dermatit och immunmedierad dermatit.
- <sup>p</sup> Inkluderar autoimmun nefrit och immunmedierad nefrit.
- <sup>q</sup> Inkluderar perifert ödem och perifer svullnad.
- <sup>r</sup> Inkluderar infusionsrelaterad reaktion och urtikaria.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Nedanstående data återspeglar information om signifikanta biverkningar av tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab i HCC-poolen (n = 462).

#### Immunmedierad pneumonit

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad pneumonit hos 6 (1,3 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (0,2 %) patient och grad 5 (med dödlig utgång) hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden för debut var 29 dagar (intervall: 5–774 dagar). Sex patienter fick systemiska kortikosteroider och 5 av de 6 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). En patient fick även andra immunsuppressiva medel. Behandlingen avbröts hos 2 patienter. Utläkning skedde hos 3 patienter.

#### Immunmedierad hepatit

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad hepatit hos 34 (7,4 %) patienter, inklusive grad 3 hos 20 (4,3 %) patienter, grad 4 hos 1 (0,2 %) patient och grad 5 (med dödlig utgång) hos 3 (0,6 %) patienter. Mediantiden för debut var 29 dagar (intervall: 13–313 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 32 av de 34 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Nio patienter fick även andra immunsuppressiva medel. Behandlingen avbröts hos 10 patienter. Utläkning skedde hos 13 patienter.

#### Immunmedierad kolit

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad kolit eller diarré hos 31 (6,7 %) patienter, inklusive grad 3 hos 17 (3,7 %) patienter. Mediantiden för debut var 23 dagar (intervall: 2–479 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 28 av de 31 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Fyra patienter fick även andra immunsuppressiva medel. Behandlingen avbröts hos 5 patienter. Utläkning skedde hos 29 patienter.

Tarmperforation observerades hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (sällsynt) i studier utanför HCC-poolen.

## Immunmedierade endokrinopatier

### *Immunmedierad hypotyroidism*

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad hypotyroidism hos 46 (10,0 %) patienter. Mediantiden för debut var 85 dagar (intervall: 26–763 dagar). En patient fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Alla patienter behövde annan behandling, inklusive hormonersättningsbehandling. Utläkning skedde hos 6 patienter. Immunmedierad hypotyroidism föregicks av immunmedierad hypertyroidism hos 4 patienter.

### *Immunmedierad hypertyroidism*

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad hypertyroidism hos 21 (4,5 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden för debut var 30 dagar (intervall: 13–60 dagar). Fyra patienter fick systemiska kortikosteroider och alla 4 patienter fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Tjugo patienter behövde annan behandling (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalciumkanalblockerare eller betablockerare). En patient avbröt behandlingen på grund av hypertyroidism. Utläkning skedde hos 17 patienter.

### *Immunmedierad tyreoidit*

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad tyreoidit hos 6 (1,3 %) patienter. Mediantiden för debut var 56 dagar (intervall: 7–84 dagar). Två patienter fick systemiska kortikosteroider och 1 av de 2 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Alla patienter behövde annan behandling, inklusive hormonersättningsbehandling. Utläkning skedde hos 2 patienter.

### *Immunmedierad binjurebarksvikt*

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad binjurebarksvikt hos 6 (1,3 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden för debut var 64 dagar (intervall: 43–504 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 1 av de 6 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Utläkning skedde hos 2 patienter.

### *Immunmedierad diabetes mellitus typ 1*

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1 observerades hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab (mindre vanligt) i studier utanför HCC-poolen.

### *Immunmedierad hypofysit/hypopituitarism*

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad hypofysit/hypopituitarism hos 5 (1,1 %) patienter. Mediantiden för debut av biverkningarna var 149 dagar (intervall: 27–242 dagar). Fyra patienter fick systemiska kortikosteroider och 1 av de 4 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Tre patienter behövde också endokrin behandling. Utläkning skedde hos 2 patienter.

### Immunmedierad nefrit

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad nefrit hos 4 (0,9 %) patienter, inklusive grad 3 hos 2 (0,4 %) patienter. Mediantiden för debut var 53 dagar (intervall: 26–242 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 3 av de 4 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Behandlingen avbröts hos 2 patienter. Utläkning skedde hos 3 patienter.

### Immunmedierat hudutslag

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid) hos 26 (5,6 %) patienter, inklusive grad 3 hos 9 (1,9 %) patienter och grad 4 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden för debut var 25 dagar (intervall: 2–933 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 14 av de 26 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst

40 mg prednison eller motsvarande per dag). En patient fick andra immunsuppressiva medel. Behandlingen avbröts hos 3 patienter. Utläkning skedde hos 19 patienter.

### Immunogenicitet

Som med alla terapeutiska proteiner finns det potential för immunogenicitet. Immunogeniciteten för tremelimumab är baserad på poolade data från 2075 patienter som behandlades med tremelimumab 75 mg eller 1 mg/kg och var utvärderingsbara avseende förekomst av anti-läkemedelsantikroppar (ADA). Tvåhundrafemtiofyra patienter (12,1 %) testade positivt för behandlingsutlösta ADA. Neutraliserande antikroppar (nAb) mot tremelimumab detekterades hos 10,0 % (208/2075) av patienterna. Förekomsten av ADA påverkade inte farmakokinetiken hos tremelimumab och hade ingen märkbar inverkan på effekt och säkerhet.

20 patienter (11,0 %) av de 182 patienter i HIMALAYA-studien som behandlades med tremelimumab 300 mg som en engångsdos i kombination med durvalumab och var utvärderingsbara avseende förekomst av ADA mot tremelimumab testade positivt för behandlingsutlösta ADA. Neutraliserande antikroppar (nAb) mot tremelimumab detekterades hos 4,4 % (8/182) av patienterna. Förekomsten av ADA hade ingen märkbar effekt på farmakokinetik eller säkerhet.

### Äldre

Det finns begränsade data från HCC-patienter som är 75 år eller äldre.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen information om överdosering av tremelimumab. I fall av överdosering ska patienter övervakas noga avseende tecken eller symtom på biverkningar, och lämplig symtomatisk behandling bör sättas in omedelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat. ATC-kod: L01FX20

### Verkningsmekanism

Cytotoxiskt T-lymfocytassocierat antigen (CTLA-4) uttrycks primärt på ytan av T-lymfocyter. Interaktion mellan CTLA-4 och dess ligander, CD80 och CD86, begränsar effektor-T-cellsaktivering, genom ett antal potentiella mekanismer, men främst genom att begränsa co-stimulerande signalering genom CD28.

Tremelimumab är en selektiv, helt human IgG2-antikropp som blockerar CTLA-4-interaktion med CD80 och CD86, vilket ökar T-cellsaktiveringen och -proliferationen, vilket resulterar i ökad T-cellsdiversitet och ökad antitumöraktivitet.

Kombinationen av tremelimumab, en CTLA-4-hämmare, och durvalumab, en PD-L1-hämmare, resulterar i bättre antitumörsvår vid metastaserad icke-småcellig lungcancer. I murina syngena tumörmodeller resulterade dubbelblockad av PD-L1 och CTLA-4 i ökad antitumöraktivitet.

## Klinisk effekt

### HCC – HIMALAYA-studie

Effekten av IMJUDO 300 mg som en engångsdos i kombination med durvalumab utvärderades i HIMALAYA-studien, en randomiserad, öppen multicenterstudie på patienter med bekräftad icke-resektabel HCC som inte tidigare har fått systemisk behandling för HCC. Studien inkluderade patienter med levercancer av typen Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadium C eller B (ej lämplig för lokoregional behandling) och Child-Pugh klass A.

Studien exkluderade patienter med hjärnmetastaser eller anamnes på hjärnmetastaser, samtidig infektion av hepatit B-virus och hepatit C-virus; aktiv eller tidigare dokumenterad gastrointestinal (GI) blödning inom 12 månader; ascites som kräver icke-farmakologisk intervention inom 6 månader; leverencefalopati inom 12 månader före behandlingsstart; aktiva eller tidigare dokumenterade autoimmuna eller inflammatoriska sjukdomar.

Patienter med esofagusvaricer inkluderades, förutom patienter med aktiv eller tidigare dokumenterad gastrointestinal blödning inom 12 månader före studiestart.

Randomiseringen stratifierades enligt makrovaskulär invasion (MVI) (ja vs. nej), etiologi av leversjukdom (bekräftat hepatit B-virus vs. bekräftat hepatit C-virus vs. andra) och ECOG-funktionsstatus (0 vs. 1). I HIMALAYA-studien randomiserades 1 171 patienter (1:1:1) till att få:

- D: durvalumab 1 500 mg var fjärde vecka
- IMJUDO 300 mg som en engångsdos + durvalumab 1 500 mg, följt av durvalumab 1 500 mg var fjärde vecka
- S: Sorafenib 400 mg två gånger dagligen

Tumörbedömningar gjordes var 8:e vecka under de första 12 månaderna och därefter var 12:e vecka. Överlevnadsbedömningar gjordes varje månad under de första 3 månaderna efter avslutad behandling och därefter varannan månad.

Det primära effektmåttet var total överlevnad (Overall Survival, OS). De sekundära effektmåtten inkluderade progressionsfri överlevnad (Progression-Free Survival, PFS), prövarbedömd objektiv svarsfrekvens (Objective Response Rate, ORR) och svarstid (Duration of Response, DoR) enligt RECIST v1.1.

Demografin och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var jämnt fördelade mellan studiearmarna. Demografin av den totala studiepopulationen vid baslinjen var följande: män (83,7 %), ålder < 65 år (50,4 %), vita (44,6 %), asiatiska (50,7 %), svarta eller afroamerikanska (1,7 %), övriga etniciteter (2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %), Child-Pugh-poäng klass A (99,5%), makrovaskulär invasion (25,2 %), extrahepatisk spridning (53,4 %), AFP vid baslinjen < 400 ng/ml (63,7 %), AFP vid baslinjen ≥ 400 ng/ml (34,5 %), viral etiologi; hepatit B (30,6%), hepatit C (27,2%), icke-infekterade (42,2%), utvärderbara PD-L1-data (86,3 %), PD-L1 TAP (Tumour area positivity) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [analysen Ventana PD-L1 (SP263)].

Resultaten presenteras i tabell 4 och figur 1.

**Tabell 4. Effekresultat för HIMALAYA- studien för IMJUDO 300 mg med durvalumab vs. S**

	<b>IMJUDO 300 mg + durvalumab (n = 393)</b>	<b>S (n = 389)</b>
<b>Varaktighet av uppföljningen</b>		
Medianvaraktighet av uppföljningen (månader) <sup>a</sup>	33,2	32,2
<b>OS</b>		



	<b>IMJUDO 300 mg + durvalumab (n = 393)</b>	<b>S (n = 389)</b>
Antal dödsfall (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
<b>Median-OS (månader) (95% KI)</b>	<b>16,4 (14,2; 19,6)</b>	<b>13,8 (12,3; 16,1)</b>
<b>Riskkvot (95 % KI)</b>	<b>0,78 (0,66; 0,92)</b>	
p-värde <sup>b</sup>	0,0035	
<b>PFS</b>		
Antal händelser (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
<b>Median-PFS (månader) (95% KI)</b>	<b>3,78 (3,68; 5,32)</b>	<b>4,07 (3,75; 5,49)</b>
Riskkvot (95 % KI)	0,90 (0,77; 1,05)	
<b>ORR</b>		
<b>ORR n (%)<sup>c</sup></b>	79 (20,1)	20 (5,1)
Komplett respons n (%)	12 (3,1)	0
Partiell respons n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
<b>DoR</b>		
<b>Median-DoR (månader)</b>	22,3	18,4

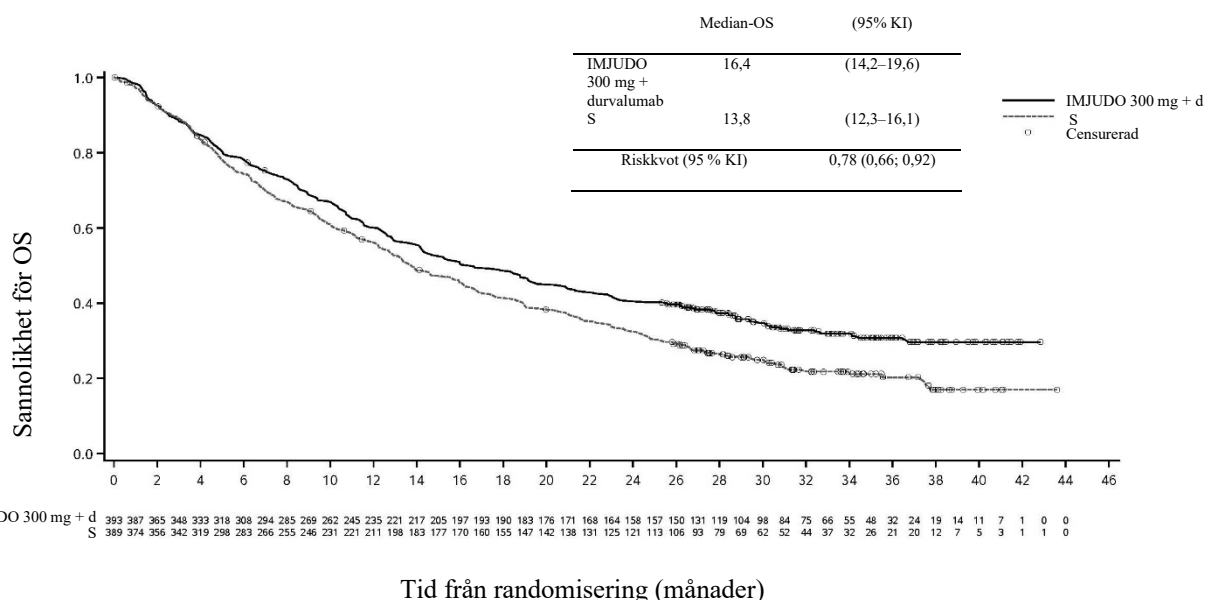
<sup>a</sup> Beräknat med omvänd Kaplan-Meier-teknik (med omvänd censurindikator).

<sup>b</sup> Baserat på en Lan-DeMets alpha-spending-funktion med O'Brien-Fleming-gränser och det faktiska antalet observerade händelser, var gränsen för att deklarerat statistisk signifikans för IMJUDO 300 mg + durvalumab jämfört med S 0,0398 (Lan och DeMets 1983).

<sup>c</sup> Bekräftat komplett respons.

NR: Not Reached (ej uppnått), KI = konfidensintervall.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för OS**



### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för tremelimumab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av maligna neoplasmer (utom tumörer i centrala nervsystemet, hematopoetiska neoplasmer och neoplasmer i lymfvävnaden). Se avsnitt 4.2 för information om användning för pediatrik population.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för tremelimumab utvärderades både för tremelimumab som monoterapi och i kombination med durvalumab.

Farmakokinetiken (PK) för tremelimumab studerades hos patienter med doser från 75 mg till 750 mg eller 10 mg/kg administrerat intravenöst en gång var 4:e eller 12:e vecka som monoterapi, eller med en engångsdos på 300 mg. PK-exponeringen ökade dosproportionellt (linjär PK) vid doser  $\geq 75$  mg. Steady state uppnåddes vid cirka 12 veckor. Baserat på farmakokinetisk populationsanalys som innefattade patienter som fick tremelimumab som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel i dosintervallet  $\geq 75$  mg (eller 1 mg/kg) var tredje eller fjärde vecka, var beräknad clearance (CL) för tremelimumab 0,309 l/dag och distributionsvolymen (Vd) 6,33 l. Den terminala halveringstiden var ungefär 14,2 dagar.

### Särskilda populationer

Ålder (18–87 år), kroppsvikt (34–149 kg), kön, positivt status för anti-läkemedelsantikropp (ADA), albuminnivåer, LDH-nivåer, kreatininnivåer, tumörtyp, etnicitet eller ECOG/WHO-status hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för tremelimumab.

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Lindrigt (kreatininclearance (CrCL) 60 till 89 ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30 till 59 ml/min) hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för tremelimumab. Effekten av gravt nedsatt njurfunktion (CrCL 15 till 29 ml/min) på farmakokinetiken för tremelimumab är okänd.

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Lindrigt nedsatt leverfunktion (bilirubin  $\leq$  ULN och ASAT  $>$  ULN eller bilirubin  $>$  1,0 till  $1,5 \times$  ULN oavsett ASAT) och måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin  $>$  1,5 till  $3 \times$  ULN oavsett ASAT) hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för tremelimumab. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion (bilirubin  $>$   $3,0 \times$  ULN oavsett ASAT) på farmakokinetiken för tremelimumab är okänd, men eftersom monoklonala antikroppar mot IgG inte primärt elimineras via levern förväntas inte en förändring av leverfunktionen påverka exponeringen för tremelimumab.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Djurtoxikologi

I den långvariga 6-månadersstudien på cynomolgusapor associerades behandling med tremelimumab med dosrelaterad incidens vid ihållande diarré och hudutslag, sårskorpor och öppna sår, vilka var dosbegränsande. Dessa kliniska tecken var också förknippade med minskad aptit och kroppsvikt och svullna perifera lymfkörtlar. Histopatologiska fynd som korrelerade med de observerade kliniska tecknen inkluderade reversibel kronisk inflammation i cecum och kolon, och mononukleär cellinfiltration i hud och hyperplasi i lymfoida vävnader.

En dosberoende ökning av incidensen och svårighetsgraden av mononukleär cellinfiltration med eller utan mononukleär cellinflammation observerades i spottkörteln, bukspottkörteln (acinös), sköldkörteln, bisköldkörteln, binjurebarken, hjärtat, matstrupen, tungan, periportal leverområdet, skelettmuskulaturen, prostatan, livmodern, hypofysen, ögat (bindhinnan, yttre ögonmusklerna) och plexus choroideus i hjärnan. Ingen observerad-negativ effekt-nivå (NOAEL) konstaterades i denna studie på djur behandlade med den lägsta dosen på 5 mg/kg/vecka, men den mellersta dosen på 15 mg/kg/vecka ansågs vara den högsta icke-allvarligt toxiska dosen (HNSTD). Denna dos gav en exponeringsbaserad säkerhetsmarginal på 1,77 för kliniskt relevant exponering.

## Karcinogenicitet och mutagenicitet

Tremelimumabs karcinogena och genotoxiska potential har inte utvärderats.

## Reproduktionstoxikologi

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med tremelimumab. Mononukleär cellinfiltration i prostata och livmoder observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering. Eftersom fertilitetsstudier på djur inte har utförts med tremelimumab är den kliniska relevansen av dessa fynd för fertilitet okänd. I reproduktionsstudier förknippades inte administrering av tremelimumab till dräktiga cynomolgusapor under organogenesen med maternell toxicitet eller effekter på graviditetsförluster, fostervikter eller yttre, visceral skelettavvikelse eller vikter hos utvalda fosterorgan.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Histidin  
Histidinhydrokloridmonohydrat  
Trehalosdihydrat  
Dinatriumedetatdihydrat  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

4 år vid 2 °C–8 °C.

#### Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i upp till 28 dagar vid 2 °C till 8 °C och i upp till 48 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C) från tidpunkten för beredningen.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstiden och lagringsförhållanden före användning användarens ansvar och är normalt inte längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C eller 12 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C), om inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Ingen mikrobiell tillväxt i den beredda infusionslösningen har påvisats i upp till 28 dagar vid 2 °C till 8 °C och i upp till 48 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C) från tidpunkten för beredningen.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Två förpackningsstorlekar av IMJUDO finns tillgängliga:

- 1,25 ml (totalt 25 mg tremelimumab) koncentrat i en injektionsflaska av typ I-glas med en elastomerpropp och en violett flip-off aluminiumförsegling. Förpackning med 1 injektionsflaska för engångsbruk.
- 15 ml (totalt 300 mg tremelimumab) koncentrat i en injektionsflaska av typ I-glas med en elastomerpropp och en mörkblå flip-off aluminiumförsegling. Förpackning med 1 injektionsflaska för engångsbruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Beredning av lösning

IMJUDO tillhandahålls som en injektionsflaska för engångsbruk och innehåller inga konserveringsmedel, aseptisk teknik måste iakttas.

- Inspektera läkemedlet visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. IMJUDO är en klar till lätt opaliserande, färglös till svagt gul lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar. Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp den volym som krävs från injektionsflaskan(-flaskorna) med IMJUDO och överför till en droppåse som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionslösning. Blanda spädd lösning genom att vända påsen försiktigt. Den slutliga koncentrationen av den utspädda lösningen ska ligga mellan 0,1 mg/ml och 10 mg/ml. Lösningen får ej frysas eller skakas.
- Försiktighet måste iakttas för att säkerställa steriliteten hos den beredda lösningen.
- Dra inte upp läkemedel från injektionsflaskan mer än en gång.
- Kassera eventuell oanvänt läkemedel som är kvar i injektionsflaskan.

### Administrering

- Administrera infusionslösningen intravenöst under loppet av 60 minuter genom en intravenös slang innehållande ett sterilt, lågproteinbindande inline-filter på 0,2 eller 0,22 mikrometer.
- Andra läkemedel får inte administreras samtidigt genom samma infusions slang.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av IMJUDO i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning och behöriga nationella myndigheter vara ense om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, däribland kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter och alla andra aspekter av programmet. Den ytterligare riskminimeringsåtgärden syftar till att öka medvetenheten och ge information om symtomen på immunmedierade biverkningar.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat, där IMJUDO marknadsförs, säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva IMJUDO har tillgång till/förses med följande att ge till sina patienter:

#### Patientkort

Patientkortets huvudbudskap är:

- En varning om att immunmedierade biverkningar (i lekmannatermer) kan förekomma och att de kan vara allvarliga.
- En beskrivning av symtomen på immunmedierade biverkningar.
- En påminnelse om att omedelbart kontakta sjukvårdspersonal för att diskutera tecken och symtom.
- Utrymme för kontaktuppgifter till förskrivaren.
- En påminnelse om att alltid ha med sig kortet.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
tremelimumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 20 mg tremelimumab.  
En injektionsflaska med 1,25 ml koncentrat innehåller 25 mg tremelimumab.  
En injektionsflaska med 15 ml koncentrat innehåller 300 mg tremelimumab.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat, dinatriumedetatdihydrat, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Endast för engångsbruk

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

IMJUDO 20 mg/ml sterilt koncentrat  
tremelimumab  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

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

**6. ÖVRIGT**

AstraZeneca

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### IMJUDO 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning tremelimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad IMJUDO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges IMJUDO
3. Hur du ges IMJUDO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IMJUDO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad IMJUDO är och vad det används för**

IMJUDO är ett läkemedel mot cancer. Det innehåller den aktiva substansen tremelimumab, som är en typ av läkemedel som kallas *monoklonal antikropp*. Detta läkemedel är utformat för att känna igen en specifik målsubstans i kroppen. IMJUDO verkar genom att hjälpa immunsystemet att bekämpa cancer.

IMJUDO i kombination med durvalumab används för att behandla en typ av levercancer, så kallad avancerat eller icke-resektabelt hepatocellulärt karcinom (HCC). Det används när din levercancer:

- inte kan avlägsnas genom operation (icke-resektabel), och
- kan ha spridit sig i levern eller till andra delar av kroppen.

Eftersom IMJUDO kommer att ges i kombination med andra läkemedel mot cancer är det viktigt att du också läser bipacksedlarna för de övriga läkemedlen. Om du har frågor om dessa läkemedel, vänd dig till läkare.

#### **2. Vad du behöver veta innan du ges IMJUDO**

##### **Du ska inte ges IMJUDO**

om du är allergisk mot tremelimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Tala med läkare om du är osäker.

##### **Varningar och försiktighet**

**Tala med läkare innan du ges IMJUDO om:**

- du har en autoimmun sjukdom (en sjukdom där kroppens immunsystem angriper sina egna celler)
- du har genomgått en organtransplantation
- du har lungproblem eller andningsproblem
- du har leverproblem.

**Tala med läkare** innan du ges IMJUDO om något av ovanstående stämmer in på dig.

När du ges IMJUDO kan du få vissa **allvarliga biverkningar**.

Läkaren kan ge dig andra läkemedel som förhindrar mer allvarliga komplikationer och för att lindra dina symtom. Läkaren kan fördröja nästa dos av IMJUDO eller avbryta din behandling med IMJUDO.

**Tala genast med läkaren** om du får någon av de följande biverkningarna:

- ny eller förvärrad hosta; andfåddhet; bröstsmärta (kan vara tecken på inflammation i **lungorna**)
- illamående eller kräkning; minskad aptit; smärta i högra sidan av magen; gul hud eller gula ögonvitor; dåsighet; mörk urin eller att du blöder eller får blåmärken lättare än normalt (kan vara tecken på inflammation i **levern**)
- diarré eller fler tarmtömningar än vanligt; avföring som är svart, tjärliknande eller klibbig med blod eller slem; svår magsmärta eller ömhet (kan vara tecken på inflammation i **tarmarna**, eller ett hål i tarmen)
- hjärtklappning; extrem trötthet; viktökning eller viktninskning; yrsel eller svimning; håravfall; frusenhet; förstoppning; huvudvärk som inte går över eller onormal huvudvärk (kan vara tecken på inflammation i **körtlar**, särskilt sköldkörtel, binjure, hypofys eller bukspottkörtel)
- en större hunger eller törst än normalt; tätare urineringar än normalt; högt blodsocker; snabb och djup andning; förvirring; att andedräkten får en sötaktig lukt; en söt eller metallisk smak i munnen eller att din urin eller svett luktar annorlunda (kan vara tecken på **diabetes**)
- minskad urinmängd (kan vara ett tecken på inflammation i **njurarna**)
- hudutslag; klåda; blåsor i huden eller sår i munnen eller i andra fuktiga områden (kan vara tecken på inflammation i **huden**)
- bröstsmärta; andfåddhet; oregelbundna hjärtslag (kan vara tecken på inflammation i **hjärtmuskeln**)
- smärta eller svaghet i musklerna eller att musklerna snabbt blir uttröttade (kan vara tecken på inflammation i eller problem med **musklerna**)
- frossa eller skakningar, klåda eller hudutslag, rodnad, andfåddhet eller väsande andning, yrsel eller feber (kan vara tecken på **reaktioner som har att göra med infusionen av läkemedlet**)
- krampanfall; nackstelhet; huvudvärk; feber; frossa; kräkningar; ljuskänsliga ögon; förvirring och sömnhet (kan vara tecken på inflammation i **hjärnan** eller i hinnorna runt hjärnan och **ryggmärgen**)
- smärta; svaghet och förlamning i händer, fötter eller armar (kan vara tecken på inflammation i nerverna, Guillain-Barrés syndrom)
- blödning (blödning i näsa eller tandkött) och/eller blåmärken (kan vara tecken på **lågt antal blodplättar**).

**Tala genast med läkaren** om du får något av symtomen som anges ovan.

### **Barn och ungdomar**

IMJUDO ska inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

### **Andra läkemedel och IMJUDO**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta innefattar växtbaserade läkemedel och receptfria läkemedel.

### **Graviditet och fertilitet**

Detta läkemedel **rekommenderas inte under graviditet**. Tala om för läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Om du är kvinna och skulle kunna bli gravid, måste du använda effektivt preventivmedel medan du behandlas med IMJUDO och i minst 3 månader efter din sista dos.



## **Amning**

Tala om för din läkare om du ammar. Det är inte känt om IMJUDO passerar över i bröstmjolk. Du kan avrådas från att amma under behandlingen och under minst 3 månader efter den sista dosen.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är osannolikt att IMJUDO skulle påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du får biverkningar som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga, ska du emellertid vara försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

## **IMJUDO har ett lågt natriuminnehåll**

IMJUDO innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du ges IMJUDO**

IMJUDO ges till dig på sjukhus eller på en mottagning under överinseende av en erfaren läkare. Det ges i kombination med durvalumab.

### **Rekommenderad dos**

- Om du väger 40 kg eller mer är dosen 300 mg som en engångsdos.
- Om du väger mindre än 40 kg blir dosen 4 mg per kg kroppsvikt.

Läkaren kommer att ge dig IMJUDO via en infusion (dropp) i en ven under cirka 1 timme.

När IMJUDO ges i kombination med durvalumab för din levercancer får du IMJUDO först och sedan durvalumab.

### **Om du missar ett besök**

Det är mycket viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel. Om du missar ett besök, **kontakta genast läkaren** för att boka om besöket.

Om du har ytterligare frågor om din behandling, vänd dig till läkare.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

När du får IMJUDO kan du få vissa allvarliga biverkningar. **Se avsnitt 2** för en detaljerad förteckning över dessa.

**Tala genast med läkaren** om du får någon av nedanstående biverkningar som har rapporterats i en klinisk studie på patienter som fick IMJUDO i kombination med durvalumab.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar hos patienter som tar IMJUDO i kombination med durvalumab:

### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- underaktiv sköldkörtel vilket kan ge upphov till trötthet eller viktökning
- hosta
- diarré
- magsmärtor
- avvikande levertester (förhöjt aspartataminotransferas; förhöjt alaninaminotransferas)
- hudutslag
- klåda

- feber
- svullnad i benen (perifert ödem)

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- infektioner i övre luftvägarna
- lunginfektion (pneumoni)
- influensaliknande sjukdom
- tandinfektioner och infektioner i munnens mjukdelar
- överaktiv sköldkörtel vilket kan ge upphov till hjärtklappning eller viktnedgång
- inflammation i sköldkörteln (tyreoidit)
- minskad utsöndring av hormoner från binjurarna vilket kan ge upphov till trötthet
- inflammation i lungorna (pneumonit)
- avvikande bukspottkörtelfunktionstester
- mag- eller tarminflammation (kolit)
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)
- inflammation i levern (hepatit)
- inflammation i huden
- nattliga svettningar
- muskelsmärta (myalgi)
- avvikande njurfunktionstest (förhöjt blodkreatinin)
- smärta vid urinerings (dysuri)
- reaktion på infusion av läkemedlet vilket kan ge upphov till feber eller rodnad

#### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- svampinfektion i munnen
- underaktivitet i hypofysen, inflammation i hypofysen
- ett tillstånd med svaghet i musklerna eller att musklerna snabbt blir uttrötta (myasthenia gravis)
- inflammation i hinnorna runt ryggmärgen och hjärnan (meningit)
- inflammation i hjärtat (myokardit)
- heshet (dysfoni)
- ärrbildning i lungvävnaden
- blåsbildning i huden
- inflammation i musklerna (myosit)
- inflammation i muskler och blodkärl
- inflammation i njurarna (nefrit) som kan innefatta minskad urinmängd

#### **Andra biverkningar som har rapporterats med okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- lågt antal blodplättar med tecken på ovanligt riklig blödning och blåmärken (immunologisk trombocytopeni)
- diabetes insipidus
- diabetes mellitus typ 1
- inflammation i nerverna (Guillain-Barrés syndrom)
- inflammation i hjärnan (encefalit)
- hål i tarmen (tarmperforation)
- inflammation i urinblåsan (cystit). Tecken och symtom kan vara frekvent och/eller smärtsam urinerings, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken.

**Tala genast med läkaren** om du får någon av biverkningarna som anges ovan.

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur IMJUDO ska förvaras

IMJUDO ges till dig på ett sjukhus eller en klinik. Hälso- och sjukvårdspersonalen ansvarar för förvaringen av läkemedlet.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt, missfärgat eller innehåller synliga partiklar.

Spara inte oanvänd infusionslösning för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är tremelimumab.

Varje milliliter av koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg tremelimumab.

En injektionsflaska innehåller antingen 300 mg tremelimumab i 15 ml koncentrat eller 25 mg tremelimumab i 1,25 ml koncentrat.

Övriga innehållsämnen är: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat, dinatriumedetatdihydrat (se avsnitt 2 ”IMJUDO har ett lågt natriuminnehåll”), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IMJUDO koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) är en klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul lösning som inte innehåller konserveringsmedel och är fri från synliga partiklar.

Det tillhandahålls i förpackningar som innehåller antingen 1 injektionsflaska av glas med 1,25 ml koncentrat eller 1 injektionsflaska av glas med 15 ml koncentrat.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**Tillverkare**  
AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**  
AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**Lietuva**  
UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**  
АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

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

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

**Magyarország**  
AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

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

**Malta**  
Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**  
AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**  
AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**  
AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**  
AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**  
AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**  
AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**  
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**Polska**  
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**France**  
AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

**România**  
AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**  
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)  
DAC  
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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

**Beredning och administrering av infusionen**

- Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Koncentratet är en klar till opaliserande, färglös till svagt gul lösning, fri från synliga partiklar. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp erforderlig volym av koncentratet från injektionsflaskan(-flaskorna) och överför till en droppåse som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionslösning för att bereda en spädd lösning med en slutlig koncentration på 0,1 till 10 mg/ml. Blanda spädd lösning genom att vända påsen försiktigt.
- Den spädda lösningen ska användas omedelbart. Den spädda lösningen får inte frysas. Om den inte används omedelbart ska den totala tiden från det att injektionsflaskan punkterats tills administreringen påbörjas inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C eller 12 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C). Om droppåsarna kylförvaras måste de få uppnå rumstemperatur innan de används. Administrera infusionslösningen intravenöst under loppet av 1 timme genom ett sterilt, lågproteinbindande inline-filter på 0,2 eller 0,22 mikrometer.
- Andra läkemedel får inte administreras samtidigt genom samma infusions slang.
- IMJUDO är en engångsdos. Kassera eventuell oanvänt läkemedel som är kvar i injektionsflaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.