

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

IMJUDO 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 20 mg af tremelimumabi.

Eitt 1,25 ml hettuglas af þykkni inniheldur 25 mg af tremelimumabi.

Eitt 15 ml hettuglas af þykkni inniheldur 300 mg af tremelimumabi.

Tremelimumab er anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) ónæmisglóbúlín G2 IgG2a einstofna mótefni úr mönnum, framleitt með raðbrigða DNA tækni í mergæxlisfrumum úr músum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær eða aðeins ópallýsandi, litlaus eða aðeins gulleit lausn, laus eða því sem næst laus við sjáanlegar agnir. Sýrustig lausnar er u.þ.b. 5,5 og osmólalstyrkur (osmolality) er u.þ.b. 285 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

IMJUDO ásamt durvalumabi er ætlað sem fyrstavalmeðferð hjá fullorðnum með langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein (HCC).

IMJUDO ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu er ætlað sem fyrstavalmeðferð hjá fullorðnum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum (metastatic non small cell lung cancer, NSCLC) og hvorki með EGFR næmisstökkbreytingar né ALK jákvæðar stökkbreytingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í krabbameinsmeðferðum á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af IMJUDO kemur fram í töflu 1. IMJUDO er gefið sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund.

Þegar IMJUDO er gefið í samsettri meðferð með öðrum lyfjum er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs þeirra lyfja fyrir frekari upplýsingar.

Tafla 1. Ráðlagður skammtur af IMJUDO

Ábending	Ráðlagður skammtur IMJUDO	Meðferðarlengd
Langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein	IMJUDO 300 mg ^a gefið sem stakur skammtur ásamt 1.500 mg ^a af durvalumabi í meðferðarlotu 1/á degi 1, fylgt eftir með durvalumab einlyfjameðferð á 4 vikna fresti	Þar til sjúkdómur versnar eða eiturhrif eru óásættanleg
Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum	<u>Meðan á krabbameinslyfjameðferð með platínu stendur:</u> 75 mg^b ásamt 1.500 mg af durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu á 3 vikna fresti (21 dagur) í 4 meðferðarlotur (12 vikur). <u>Að lokinni krabbameinslyfjameðferð með platínu:</u> 1.500 mg af durvalumabi á 4 vikna fresti og viðhaldsmeðferð^c með pemetrexedi sem byggist á vefjafræði á 4 vikna fresti. Gefa skal fimmta skammt af IMJUDO 75 mg^{d,e} í viku 16 ásamt 6. skammti af durvalumabi.	Að hámarki 5 skammtar. Sjúklingar fá hugsanlega færri en fimm skammta af IMJUDO ásamt 1.500 mg af durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu ef sjúkdómur versnar eða eiturhrif eru óásættanleg.

^a Fyrir IMJUDO, sjúklingar með lifrarfrumukrabbamein með líkamsþyngd 40 kg eða lægri verða að fá skammta samkvæmt þyngd, sem jafngildir 4 mg/kg af IMJUDO þar til líkamsþyngd fer yfir 40 kg. Fyrir durvalumab, sjúklingar með líkamsþyngd 30 kg eða lægri verða að fá skammta samkvæmt þyngd, sem jafngildir 20 mg/kg af durvalumabi þar til líkamsþyngd fer yfir 30 kg.

^b Fyrir IMJUDO, sjúklingar með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð með meinvörpum og vega 34 kg eða minna verða að fá skammta samkvæmt þyngd, sem jafngildir 1 mg/kg af IMJUDO þar til líkamsþyngd fer yfir 34 kg. Fyrir durvalumab, sjúklingar sem vega 30 kg eða minna verða að fá skammta samkvæmt þyngd, sem jafngildir 20 mg/kg af durvalumabi þar til líkamsþyngd fer yfir 30 kg.

^c Íhuga skal viðhaldsmeðferð með pemetrexedi fyrir sjúklinga sem eru með æxli sem eiga ekki uppruna sinn í flöguþekju sem fengu meðferð með pemetrexedi og carboplatíni/cisplatíni sem hluta af krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu.

^d Ef um seinkun skammts/skammta er að ræða, má gefa fimmta skammt af IMJUDO eftir viku 16, á sama tíma og durvalumab er gefið.

^e Ef sjúklingar fá færri en 4 meðferðarlotur af platínukrabbameinslyfi skal gefa þær meðferðarlotur sem eftir eru af IMJUDO (allt að 5 samtals) á sama tíma og durvalumab eftir að krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu hefur verið gefin.

Ekki er ráðlagt að stækka eða minnka skammt meðan á meðferð með IMJUDO ásamt durvalumabi stendur. Hugsanlega þarf að gera hlé á meðferð eða hætta henni á grundvelli öryggis einstaklingsins og þolanleika.

Leiðbeiningar um ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðra aukaverkana eru í töflu 2 (vísað er í kafla 4.4 fyrir nánari ráðlagðar ráðstafanir, eftirlit og mat á upplýsingum). Sjá einnig í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir durvalumab.

Tafla 2. Breytingar á meðferð fyrir IMJUDO ásamt durvalumabi

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð
Ónæmismiðluð lungnabólga/ millivefslungnasjúkdómur	Stig 2	Skammtahlé ^b
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð lifrabólga	ALAT eða ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN eða heildarbilirúbín > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Skammtahlé ^b
	ALAT eða ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Gera hlé á skömmtum durvalumabs og hætta alfarið meðferð IMJUDO (þar sem það á við)
	Samhliða ALAT eða ASAT > 3 x ULN og heildarbilirúbín > 2 x ULN ^c	Hætta alfarið
	ALAT eða ASAT > 10 x ULN eða heildarbilirúbín > 3 x ULN	
Ónæmismiðluð lifrabólga þegar um er að ræða lifrarfrumukrabbamein (eða meinvörp sem tengjast lifur með óeðlileg grunngildi) ^d	ALAT eða ASAT > 2,5 - ≤ 5 x BLV og ≤ 20 x ULN	Skammtahlé ^b
	ALAT eða ASAT > 5 - 7 x BLV og ≤ 20 x ULN eða samhliða ALAT eða ASAT 2,5 - 5 x BLV og ≤ 20 x ULN og heildarbilirúbín > 1,5 - < 2 x ULN ^c	Gera hlé á skömmtum durvalumabs og hætta alfarið meðferð IMJUDO (þar sem það á við)
	ALAT eða ASAT > 7 x BLV eða > 20 x ULN hvort sem kemur á undan eða bilirúbín > 3 x ULN	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur	Stig 2	Skammtahlé ^b
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið ^e
Þarmarof	ÖLL stig	Hætta alfarið

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð
Ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils, skjaldkirtils-bólga	Stig 2-4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt
Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils	Stig 2-4	Engar breytingar
Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta, heiladingulsbólga/vanvirkni heiladinguls	Stig 2-4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt
Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1	Stig 2-4	Engar breytingar
Ónæmismiðluð nýrnabólga	Stig 2 með kreatínín í sermi > 1,5 - 3 x (ULN eða upphafsgildi)	Skammtahlé ^b
	Stig 3 með kreatínín í sermi > 3 x upphafsgildi eða > 3 - 6 x ULN; Stig 4 með kreatínín í sermi > 6 x ULN	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga (þ.m.t. blöðru-sóttarlíki)	Stig 2 í > 1 viku eða stig 3	Skammtahlé ^b
	Stig 4	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga	Stig 2-4	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð vöðvabólga/fjölköðvabólga/rákvöðvalýsa	Stig 2 eða 3	Skammtahlé ^{b,f}
	Stig 4	Hætta alfarið
Innrennslistengd viðbrögð	Stig 1 eða 2	Stöðva eða hægja á innrennsli
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið
Ónæmismiðlað vöðvaslensfár	Stig 2-4	Hætta alfarið

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð
Ónæmismiðluð þverrofsmænubólga	Öll stig	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð heilamengisbólga	Stig 2	Skammtahlé ^b
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð heilabólga	Stig 2-4	Hætta alfarið
Ónæmismiðlað Guillain-Barré heilkenni	Stig 2-4	Hætta alfarið
Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir ^c	Stig 2 eða 3	Skammtahlé ^b
	Stig 4	Hætta alfarið
Aukaverkanir sem eru ekki ónæmismiðlaðar	Stig 2 og 3	Skammtahlé þar til $\leq$ Stig 1 eða ná aftur upphafsgildi
	Stig 4	Hætta alfarið ^h

^a CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfa 4.03. ALAT: alanín aminótransferasi; ASAT: aspartat aminótransferasi; ULN: efri eðlileg mörk; BLV: upphafsgildi.

^b Eftir skammtahlé má hefja meðferð með IMJUDO og/eða durvalumabi að nýju innan 12 vikna ef aukaverkanirnar hafa gengið til baka að $\leq$ stigi 1 og skammtur barkstera hefur verið minnkaður í ≤ 10 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring. Hætta skal alfarið meðferð með IMJUDO og durvalumabi við endurteknar aukaverkanir af stigi 3, eins og við á.

^c Hjá sjúklingum með aðrar orsakir skal fylgja leiðbeiningum fyrir ASAT eða ALAT hækkanir án samhliða hækkunar á bilirúbíni.

^d Ef ASAT og ALAT eru lægri eða jafnhá ULN við upphaf hjá sjúklingum með meinvörp sem tengjast lifur á að gera skammtahlé eða hætta alfarið meðferð með durvalumabi samkvæmt leiðbeiningum fyrir lifrabólgu án meinvarpa sem tengjast lifur.

^e Meðferð með IMJUDO á að hætta alfarið fyrir stig 3; en hefja má meðferð á ný með durvalumabi þegar einkenni hafa gengið til baka.

^f Meðferð með IMJUDO og durvalumabi á að hætta alfarið ef aukaverkanir ganga ekki til baka að $\leq$ stigi 1 innan 30 daga eða ef til staðar eru teikn um öndunarerfiðleika.

^g Felur í sér ónæmismiðlaða blóðflagnafæð, brisbólgu, blöðrubólgu án sýkingar, ónæmismiðlaða liðbólgu, æðahjúpsbólgu og fjölvöðvagigt.

^h Að undanskildum óeðlilegum rannsóknastofuprófunum af stigi 4, en þar gildir að ákvörðun um að hætta meðferð skal tekin með hliðsjón af klínískum teiknum/einkennum sem eru til staðar og klínísku mati.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2). Upplýsingar fyrir sjúklinga 75 ára og eldri með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum eru takmarkaðar (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun IMJUDO hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Gögn hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eru of takmörkuð til að hægt sé að draga ályktanir um þennan sjúklingahóp (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun IMJUDO hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi. IMJUDO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IMJUDO hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára með tilliti til HCC og NSCLC. Engar upplýsingar liggja fyrir. Utan samþykktra ábendinga hefur IMJUDO ásamt durvalumabi verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 1 til 17 ára með taugakímsæxli, föst æxli og sarkmein, hins vegar leyfðu niðurstöður rannsóknarinnar ekki að álykta að ávinningur slíkrar notkunar vegi þyngra en áhætta. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

IMJUDO er til notkunar í bláæð, það er gefið með innrennsli í bláæð eftir þynningu, á 1 klukkustund (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

IMJUDO ásamt durvalumabi

Við langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein, þegar IMJUDO er gefið ásamt durvalumabi, á að gefa IMJUDO sem aðskilið innrennsli í bláæð á undan durvalumabi, á sama degi. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir upplýsingar um gjöf durvalumabs.

IMJUDO ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu

Við NSCLC, þegar IMJUDO er gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu, á að gefa IMJUDO fyrst, því næst durvalumab og síðan krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu á degi lyfjagjafar.

Þegar IMJUDO er gefið sem fimmti skammtur ásamt durvalumabi og viðhaldsmeðferð með pemetrexedi í viku 16, á að gefa IMJUDO fyrst, því næst durvalumab og síðan viðhaldsmeðferð með pemetrexedi á degi lyfjagjafar.

IMJUDO, durvalumab og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu eru gefin sem aðskilin innrennsli í bláæð. IMJUDO og durvalumab eru gefin hvort um sig á 1 klukkustund. Fyrir krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir upplýsingar varðandi skammta. Fyrir viðhaldsmeðferð með pemetrexedi er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir upplýsingar varðandi skammta. Nota skal aðskilda innrennslispoka og síur fyrir hvert innrennsli.

Í meðferðarlotu 1 á að hefja gjöf durvalumabs um það bil 1 klst. (að hámarki 2 klst.) eftir að innrennsli IMJUDO lýkur. Hefja skal gjöf krabbameinslyfjameðferðar sem inniheldur platínu u.þ.b. 1 klst. (að

hámarki 2 klst.) eftir að innrennsli durvalumabs lýkur. Ef engin klínísk vandamál koma fram í meðferðarlotu 1, byggt á mati læknisins, þá má gefa þær meðferðarlotur af durvalumabi sem eftir eru strax eftir IMJUDO og stytta má tímann milli þess sem innrennsli durvalumabs klárast og krabbameinslyfjameðferð er hafin í 30 mínútur.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vísað er í kafla 4.2, töflu 2 fyrir ráðlagðar breytingar á meðferð. Við grun um ónæmismiðlaðar aukaverkanir skal gera fullnægjandi mat til að staðfesta ónæmismiðlaða orsök eða útiloka aðrar orsakir. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar skal gera hlé á meðferð með IMJUDO í samsettri meðferð með durvalumabi og hefja meðferð með barksterum. Þegar aukaverkun gengur til baka að $\leq$ stigi 1, á að draga smám saman úr barksterameðferð og því haldið áfram í a.m.k. 1 mánuð. Íhuga skal aukningu á skammti barkstera og/eða nota altækt ónæmisbælandi lyf til viðbótar ef aukaverkun versnar eða gengur ekki tilbaka.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal sérheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ónæmismiðluð millivefslungnabólga (pneumonitis)

Ónæmismiðluð lungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur, skilgreind sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, komu fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum vegna teikna eða einkenna millivefslungnabólgu. Grun um millivefslungnabólgu skal staðfesta með myndgreiningu og útiloka sýkingu eða aðrar sjúkdómstengdar orsakir og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við tilfelli af stigi 2 á að hefja meðferð með prednisoni með upphafsskammti sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni eftir það. Við tilfelli af stigi 3 eða 4 á að hefja meðferð með methylprednisoloni með upphafsskammti sem er 2-4 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni eftir það.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Ónæmismiðluð lifrabólga, skilgreind sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með gildum alanín amínótransferasa, aspartat amínótransferasa, heildarbilirúbíns og alkalísks fosfatasa áður en meðferð hefst og fyrir hvert innrennsli sem á eftir kemur. Íhuga skal viðbótareftirlit samkvæmt klínísku mati. Gera skal ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðar lifrabólgu eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Fyrir öll stig gildir að gefa skal barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni.

Ónæmismiðluð ristilbólga

Ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur, skilgreind sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, komu fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Greint var frá þarmarofi og rofi í digurgirni hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna eða einkenna ristilbólgu/niðurgangs og þarmarofs og grípa til ráðstafana eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni fyrir stig 2-4. Fyrir ÖLL stig gildir að leita skal strax ráða hjá skurðlækni ef grunur vaknar um þarmarof.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils og skjaldkirtilsbólga

Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils og skjaldkirtilsbólga komu fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð, og vanvirkni skjaldkirtils getur komið í kjölfar ofvirkni skjaldkirtils (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. óeðlilegra skjaldkirtilsprófa fyrir meðferð, reglulega meðan á meðferð stendur og eins og klínískt mat segir til um. Gera skal ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðar vanvirkni skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils og skjaldkirtilsbólgu eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við ónæmismiðlaða vanvirkni skjaldkirtils af stigi 2-4 skal hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni eftir klínískum ábendingum. Við ónæmismiðlaða ofvirkni skjaldkirtils/skjaldkirtilsbólgu af stigi 2-4 má hefja meðferð við einkennum.

Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta

Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta kom fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna eða einkenna um vanvirkni nýrnahetta. Gera skal ráðstafanir vegna vanvirkni nýrnahetta með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess, og draga svo smám saman úr meðferðinni, og hormónauppbótarmeðferð eftir klínískum ábendingum.

Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1

Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1, sem getur fyrst komið fram sem ketónblóðsýring af völdum sykursýki og getur verið banvæn ef hún greinist ekki snemma, kom fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. klínískra teikna eða einkenna sykursýki af tegund 1. Gera skal ráðstafanir vegna sykursýki af tegund 1 með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 má hefja meðferð með insúlíni eftir klínískum ábendingum.

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanvirkni heiladinguls

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga eða vanvirkni heiladinguls kom fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. klínískra teikna eða einkenna heiladingulsbólgu og vanvirkni heiladinguls. Gera skal ráðstafanir vegna heiladingulsbólgu eða vanvirkni heiladinguls með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess, og draga svo smám saman úr meðferðinni, og hormónauppbótarmeðferð eftir klínískum ábendingum.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Ónæmismiðluð nýrnabólga, skilgreind sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. óeðlilegra nýrnaprófa fyrir meðferð, reglulega meðan á meðferð stendur og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni.

Ónæmismiðluð útbrot

Ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga (þ.m.t. blöðrusóttarlíki), skilgreind sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, komu fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslosi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með PD-1 og CTLA-4 hemlum. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna útbrot eða húðbólgu og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2 í > 1 viku eða stig 3 og 4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni.

Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga

Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga, sem getur verið banvæn, kom fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna ónæmismiðlaðrar hjartavöðvabólgu og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 2-4 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni. Ef enginn bati verður innan 2 til 3 daga þrátt fyrir barksterameðferð á tafarlaust að hefja viðbótar ónæmisbælandi meðferð. Ef bati verður (stig 0) á að draga smám saman úr barksterameðferð og því haldið áfram í a.m.k. 1 mánuð.

Ónæmismiðluð brisbólga

Ónæmismiðluð brisbólga kom fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna ónæmismiðlaðrar brisbólgu og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Að teknu tilliti til verkunarháttar tremelimumabs ásamt durvalumabi geta aðrar hugsanlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir komið fram. Eftirtaldir ónæmistengdar aukaverkanir hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með tremelimumabi ásamt durvalumabi, eða ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð: vöðvaslensfár, þverrofsmænubólga, vöðvabólga, fjölvöðvabólga, rákvöðvalýsa, mengisbólga, heilabólga, Guillain-Barré heilkenni, ónæmisblóðflagnafæð, blöðrubólga án sýkingar, ónæmismiðluð liðbólga, æðahjúpsbólga og fjölvöðvagigt (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni.

Innrennslistengd viðbrögð

Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða. Tilkynnt hefur verið um veruleg innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi (sjá kafla 4.8). Gera á ráðstafanir vegna innrennslistengdra viðbragða eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við alvarleika af stigi 1 eða 2 má íhuga lyfjaforgjöf sem forvörn gegn seinni innrennslistengdum viðbrögðum. Við stig 3 eða 4 skal meðhöndla veruleg innrennslistengd viðbrögð samkvæmt staðbundnum stofnanaleiðbeiningum, viðeigandi klínískum leiðbeiningum og/eða staðbundnum leiðbeiningum.

Sértækar varúðarreglur í tengslum við sjúkdóm

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá öldruðum sjúklingum (≥ 75 ára) sem fá meðferð með tremelimumabi ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu (sjá kafla 4.8 og 5.1). Ráðlagt er að íhuga vandlega ávinningi/áhættu þessarar meðferðar hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Sjúklingar sem útilokaðir voru frá klínískum rannsóknum

Langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein

Sjúklingar sem höfðu eftirfarandi voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum: Child-Pugh flokkur B eða C, segamyndun í aðalportæð, lifrarígræðsla, háþrýstingur sem ekki hafði náðst stjórn á, saga um eða núverandi meinvörp í heila, þrýstingur á mænu, samhliðasýking af völdum lifrabólguveiru B eða C, virk eða áður staðfest blæðing í meltingarvegi á síðustu 12 mánuðum, vökvasöfnun í kviðarholi (ascites) sem þarfnæðist inngripa annarra en lyfja á síðustu 6 mánuðum, lifrarheilakvilli á síðustu 12 mánuðum áður en meðferð hófst, virkir eða áður staðfestir sjálfsnæmis- eða bólugsjúkdómar. Ef upplýsingar vantar á að nota tremelimumab með varúð hjá þessum sjúklingum, eftir vandlega íhugun á hugsanlegum ávinningi/áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum

Sjúklingar sem höfðu eftirfarandi voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum: virkur eða áður staðfestur sjálfsnæmissjúkdómur; virk og/eða ómeðhöndluð meinvörp í heila; saga um ónæmisbrest; lyfjagjöf með altækum ónæmisbælandi lyfjum innan 14 daga fyrir upphaf lyfjagjafar með tremelimumabi eða durvalumabi, að undanskildum uppbótarskammti (physiological dose) af altækum barksterum (≤ 10 mg/sólarhring af prednisoni eða jafngilt); viðbótarsjúkdómar sem ekki næst stjórn á; virkir berklar eða lifrabólga B eða C eða HIV sýking eða sjúklingar sem fengu lifandi veiklað bóluefni innan 30 daga fyrir eða eftir upphaf lyfjagjafar með tremelimumabi eða durvalumabi. Ef upplýsingar vantar á að nota tremelimumab með varúð hjá þessum sjúklingum, eftir vandlega íhugun á hugsanlegum ávinningi/áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er ráðlagt að nota altæka barkstera eða ónæmisbælandi lyf fyrir utan uppbótarskammt af altækum barksterum (≤ 10 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring) áður en notkun tremelimumabs hefst vegna hugsanlegrar truflunar þeirra á lyfhrifum og verkun tremelimumabs. Þó má nota barkstera og önnur ónæmisbælandi lyf eftir að meðferð með tremelimumabi er hafin sem meðferð við ónæmistengdum aukaverkunum (sjá kafla 4.4).

Engar formlegar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa verið gerðar með tremelimumabi. Þar sem helstu brothvarfsleiðir eru próteinniðurbrot innan átfrumukerfis eða marksækin dreifing og brothvarf er ekki búist við lyfjamilliverkunum vegna umbrota. Lyfjahvarfamilliverkanir milli tremelimumabs ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferðar sem inniheldur platínu voru metnar í POSEIDON rannsókninni og ekki var sýnt fram á lyfjahvarfamilliverkanir sem skipta máli klínískt milli tremelimumabs, durvalumabs, nab-paclitaxels, gemcitabins, pemetrexeds, carboplatins eða cisplatinins í samhliða meðferð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með tremelimumabi stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammtinn af tremelimumabi.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tremelimumabs á meðgöngu. Á grundvelli verkunarháttar, og flutnings IgG2 úr mönnum yfir fylgju, hefur tremelimumab hugsanlega áhrif á að meðgöngu sé viðhaldið og getur valdið fósturskaða þegar það er notað hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). IMJUDO er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur, né í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar eru til um hvort tremelimumab finnst í brjóstamjólk, frásog og áhrif á barn sem er á brjósti eða áhrif á mjólkurframleiðslu. Vitað er að IgG2 úr mönnum berst yfir í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með IMJUDO stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um hugsanleg áhrif tremelimumabs á frjósemi hjá mönnum eða dýrum. Þó kom fram einkjarna frumuiferð í blöðruhálskirtli og legi í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta (sjá kafla 5.3). Klínískt mikilvægi þessarar niðurstaðna fyrir frjósemi er óþekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tremelimumab hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

IMJUDO ásamt durvalumabi

Öryggi staks 300 mg skammts af tremelimumabi þegar hann er gefinn ásamt durvalumabi er byggt á sameinuðum gögnum (HCC þýði) fyrir 462 sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein úr HIMALAYA rannsókninni og annarri rannsókn á sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein, Rannsókn 22. Algengustu (> 10%) aukaverkanirnar voru útbrot (32,5%), kláði (25,5%), niðurgangur (25,3%), kviðverkur (19,7%), aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (18,0%), hiti (13,9%), vanvirkni skjaldkirtils (13,0%), hósti/hósti með uppgangi (10,8%) og bjúgur á útlimum (10,4%) (sjá töflu 3).

Algengustu (> 3%) verulegu aukaverkanirnar (NCI CTCAE stig ≥ 3) voru aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (8,9%), aukning lípasa (7,1%), aukning amýlase (4,3%) og niðurgangur (3,9%).

Algengustu (> 2%) alvarlegu aukaverkanirnar voru ristilbólga (2,6%), niðurgangur (2,4%) og lungnabólga (2,2%).

Tíðni þess að meðferð er hætt vegna aukaverkana er 6,5%. Algengustu aukaverkanirnar sem leiða til að meðferð er hætt voru lifrabólga (1,5%) og aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (1,3%).

IMJUDO ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð

Öryggi tremelimumabs þegar það er gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð er byggt á gögnum varðandi 330 sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum. Algengustu (> 10%) aukaverkanirnar voru blóðleysi (49,7%), ógleði (41,5%), daufkyrningafæð (41,2%), þreyta (36,1%), minnkuð matarlyst (28,2%), útbrot (25,8%), blóðflagnafæð (24,5%), niðurgangur (21,5%), hvítfrumnafæð (19,4%), hægðatregða (19,1%), uppköst (18,2%), aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (17,6%), hiti (16,1%), sýking í efri hluta öndunarvegna (15,5%), lungnabólga (14,8%), vanvirkni skjaldkirtils (13,3%), liðverkur (12,4%), hósti/hósti með uppgangi (12,1%) og kláði (10,9%).

Algengustu (> 3%) verulegu aukaverkanirnar (NCI CTCAE stig ≥ 3) voru daufkyrningafæð (23,9%), blóðleysi (20,6%), lungnabólga (9,4%), blóðflagnafæð (8,2%), hvítfrumnafæð (5,5%), þreyta (5,2%), aukning lípasa (3,9%) og aukning amýlasa (3,6%).

Algengustu (> 2%) verulegu aukaverkanirnar voru lungnabólga (11,5%), blóðleysi (5,5%), blóðflagnafæð (3%), ristilbólga (2,4%), niðurgangur (2,4%), hiti (2,4%) og daufkyrningafæð með hita (2,1%).

Meðferð með tremelimumabi var hætt vegna aukaverkana hjá 4,5% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var hætt voru lungnabólga (1,2%) og ristilbólga (0,9%).

Gert var hlé á meðferð með tremelimumabi vegna aukaverkana hjá 40,6% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að hlé var gert á meðferð voru daufkyrningafæð (13,6%), blóðflagnafæð (5,8%), hvítfrumnafæð (4,5%), niðurgangur (3,0%), lungnabólga (2,7%), aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (2,4%), þreyta (2,4%), aukning lípasa (2,4%), ristilbólga (2,1%), lifrabólga (2,1%) og útbrot (2,1%).

Tafla með aukaverkunum

Nema annað sé tekið fram er í töflu 3 að finna tíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab 300 mg ásamt durvalumabi í HCC þýðinu sem var alls 462 sjúklingar, og IMJUDO ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu í POSEIDON rannsókninni, þar sem 330 sjúklingar fengu tremelimumab. Í POSEIDON rannsókninni var miðgildi útsetningar fyrir tremelimumabi 20 vikur.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum samkvæmt MedDRA-flokkun. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi tíðni. Viðkomandi tíðniflokkun fyrir hverja aukaverkun er skilgreind þannig: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Í hverjum tíðniflokki eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi

	Tremelimumab 75 mg ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu			Tremelimumab 300 mg ásamt durvalumabi		
	Öll stig (%)		Stig 3-4 (%)	Öll stig (%)		Stig 3-4 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra						
Sýkingar í efri hluta öndunarvegna ^a	Mjög algeng	15,5	0,6	Algeng	8,4	0
Lungnabólga ^b	Mjög algeng	14,8	7,3	Algeng	4,3	1,3
Inflúensa	Algeng	3,3	0	Algeng	2,2	0
Hvítsveppasýking í munni	Algeng	2,4	0,3	Sjaldgæf	0,6	0

	Tremelimumab 75 mg ásamt durvalumabi og krabbameins-lyfjameðferð sem inniheldur platínu			Tremelimumab 300 mg ásamt durvalumabi		
	Öll stig (%)		Stig 3-4 (%)	Öll stig (%)		Stig 3-4 (%)
Sýkingar í tönnum og í mjúkvæf munnhols ^c	Sjaldgæf	0,6	0,3	Algeng	1,3	0
Blóð og eitlar						
Blóðleysi ^d	Mjög algeng	49,7	20,6			
Daufkyrningafæð ^{d,e}	Mjög algeng	41,2	23,9			
Blóðflagnafæð ^{d,f}	Mjög algeng	24,5	8,2			
Hvítfrumnafæð ^{d,g}	Mjög algeng	19,4	5,5			
Daufkyrningafæð með hita ^d	Algeng	3,0	2,1			
Blóðfrumnafæð ^d	Algeng	1,8	0,6			
Ónæmisblóðflagnafæð	Sjaldgæf	0,3	0	Sjaldgæf ^h	0,3	0
Innkirtlar						
Vanvirkni skjaldkirtils ⁱ	Mjög algeng	13,3	0	Mjög algeng	13,0	0
Ofvirkni skjaldkirtils ^j	Algeng	6,7	0	Algeng	9,5	0,2
Vanvirkni nýrnaheita	Algeng	2,1	0,6	Algeng	1,3	0,2
Heiladingulsbrestur/heiladingulsbólga	Algeng	1,5	0,3	Sjaldgæf	0,9	0
Skjaldkirtilsbólga ^k	Algeng	1,2	0	Algeng	1,7	0
Flóðmiga	Sjaldgæf	0,3	0,3	Mjög sjaldgæf ^l	<0,1	0
Sykursýki af tegund 1	Sjaldgæf	0,3	0,3	Sjaldgæf ^l	0,3	<0,1
Augu						
Æðahjúpsbólga	Sjaldgæf	0,3	0	Mjög sjaldgæf ¹	<0,1	0
Efnaskipti og næring						
Minnkuð matarlyst ^d	Mjög algeng	28,2	1,5			
Taugakerfi						
Útlægur taugakvilli ^{d,m}	Algeng	6,4	0			
Heilabólga ⁿ	Sjaldgæf	0,6	0,6	Mjög sjaldgæf ^l	<0,1	0
Vöðvaslensfár	Mjög sjaldgæf ^o	<0,1	<0,1	Sjaldgæf	0,4	0
Guillain-Barré heilkenni	Mjög sjaldgæf ^p	<0,1	0	Mjög sjaldgæf ^p	<0,1	0
Mengisbólga	Mjög sjaldgæf ^o	0,1	0	Sjaldgæf	0,2	0,2
Þverrofsmænubólga ^q	Tíðni ekki þekkt	-	-	Tíðni ekki þekkt	-	-
Hjarta						
Hjartavöðvabólga ^r	Sjaldgæf	0,3	0	Sjaldgæf	0,4	0
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti						
Hósti/hósti með uppgangi	Mjög algeng	12,1	0	Mjög algeng	10,8	0,2
Millivefslungnabólga ^s	Algeng	4,2	1,2	Algeng	2,4	0,2
Raddtrufun	Algeng	2,4	0	Sjaldgæf	0,9	0
Millivefslungna-sjúkdómur	Sjaldgæf	0,6	0	Sjaldgæf	0,2	0
Meltingarfæri						
Ógleði ^d	Mjög algeng	41,5	1,8			
Niðurgangur	Mjög algeng	21,5	1,5	Mjög algeng	25,3	3,9
Hægðatregða ^d	Mjög algeng	19,1	0			
Uppköst ^d	Mjög algeng	18,2	1,2			

	Tremelimumab 75 mg ásamt durvalumabi og krabbameins-lyfjameðferð sem inniheldur platínu			Tremelimumab 300 mg ásamt durvalumabi		
	Öll stig (%)		Stig 3-4 (%)	Öll stig (%)		Stig 3-4 (%)
Munnbólga ^{d,t}	Algeng	9,7	0			
Aukning amýlasa ^l	Algeng ^o	8,5	3,6	Algeng	8,9	4,3
Kviðverkir ^u	Algeng	7,3	0	Mjög algeng	19,7	2,2
Aukning lípasa	Algeng ^o	6,4	3,9	Algeng	10,0	7,1
Ristilbólga ^v	Algeng	5,5	2,1	Algeng	3,5	2,6
Brisbólga ^w	Algeng	2,1	0,3	Algeng	1,3	0,6
Þarmarof	Mjög sjaldgæf ^p	<0,1	<0,1	Mjög sjaldgæf ^p	<0,1	<0,1
Rof í digurgirni ^l	Sjaldgæf ^p	0,1	<0,1	Sjaldgæf ^p	0,1	<0,1
Glútenóþol	Mjög sjaldgæfar ^p	0,03	0,03	Mjög sjaldgæfar ^p	0,03	0,03
Lifur og gall						
Aukning aspartat amínótransferasa eða aukning alanín amínótransferasa ^x	Mjög algeng	17,6	2,1	Mjög algeng	18,0	8,9
Lifrabólga ^y	Algeng	3,9	0,9	Algeng	5,0	1,7
Húð og undirhúð						
Hárlos ^d	Mjög algeng	10,0	0			
Útbrot ^z	Mjög algeng	25,8	1,5	Mjög algeng	32,5	3,0
Kláði	Mjög algeng	10,9	0	Mjög algeng	25,5	0
Húðbólga ^{aa}	Sjaldgæf	0,6	0	Algeng	1,3	0
Nætursviti	Sjaldgæf	0,6	0	Algeng	1,3	0
Blöðrusóttarlíki	Sjaldgæf	0,3	0,3	Sjaldgæf	0,2	0
Stoðkerfi og bandvefur						
Liðverkir	Mjög algeng	12,4	0,3			
Vöðvaverkir	Algeng	4,2	0	Algeng	3,5	0,2
Vöðvabólga ^{bb}	Sjaldgæf	0,3	0,3	Sjaldgæf	0,6	0,2
Fjölvöðvabólga ^{bb}	Sjaldgæf	0,3	0,3	Sjaldgæf	0,2	0,2
Ónæmismiðluð liðbólga	Sjaldgæf ^o	0,2	0	Sjaldgæf	0,6	0
Fjölvöðvagigt	Tíðni ekki þekkt ^{cc}	-	-	Sjaldgæf	0,6	0,2
Nýru og þvagfæri						
Hækkað kreatínín í blóði	Algeng	6,4	0,3	Algeng	4,5	0,4
Þvaglátstregða	Algeng	1,5	0	Algeng	1,5	0
Nýrnabólga ^{dd}	Sjaldgæf	0,6	0	Sjaldgæf	0,6	0,4
Blöðrubólga án sýkingar	Sjaldgæf	0,3	0	Mjög sjaldgæf ^l	<0,1	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað						
Þreyta ^d	Mjög algeng	36,1	5,2			
Hiti	Mjög algeng	16,1	0	Mjög algeng	13,9	0,2
Bjúgur á útlimum ^{ee}	Algeng	8,5	0	Mjög algeng	10,4	0,4
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar						
Innrennslistengd viðbrögð ^{ff}	Algeng	3,9	0,3	Algeng	1,3	0

^a Nær til barkakýlisbólgu, nefkoksbólgu, kokbólgu, nefslímubólgu, skútabólgu, eitlabólgu, barka- og berkjubólgu og sýkingar í efri hluta öndunarfæra.

^b Nær til lungnabólgu af völdum *pneumocystis jirovecii*, lungnabólgu og bakteríulungnabólgu.

- ^c Nær til tannslíðursbólgu, tannkvikubólgu, tannígerða (tooth abscess) og sýkinga í tönnum.
- ^d Aukaverkun á aðeins við um aukaverkanir sem tengjast krabbameinslyfjameðferð í Poseidon rannsókninni.
- ^e Nær til daufkyrningafæðar og fækkunar daufkyrninga.
- ^f Nær til fækkunar blóðflagna og blóðflagnafæðar.
- ^g Nær til hvítfrumnafæðar og fækkunar hvítra blóðkorna.
- ^h Greint frá í rannsóknnum utan HCC þýðis. Tíðni er byggð á POSEIDON rannsókninni.
- ⁱ Nær til aukningar á skjaldkirtilsörvandi hormóni í blóði, vanvirkni skjaldkirtils og ónæmismiðlaðrar vanvirkni skjaldkirtils.
- ^j Nær til minnkunar á skjaldkirtilsörvandi hormóni í blóði og ofvirkni skjaldkirtils.
- ^k Nær til sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólgu, ónæmismiðlaðrar skjaldkirtilsbólgu, skjaldkirtilsbólgu og meðalbráðrar (subacute) skjaldkirtilsbólgu.
- ^l Greint frá í rannsóknnum utan HCC þýðis. Tíðni er byggð á sameinuðum upplýsingum um sjúklinga sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi.
- ^m Nær til útlægs taugakvilla, náladofa og útlægs skyntaugakvilla.
- ⁿ Nær til heilabólgu og sjálfsnæmisheilabólgu.
- ^o Greint frá í rannsóknnum öðrum en POSEIDON rannsókninni. Tíðni er byggð á sameinuðum upplýsingum um sjúklinga sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi.
- ^p Greint frá í rannsóknnum öðrum en POSEIDON rannsókninni og utan HCC þýðis. Tíðni er byggð á sameinuðum upplýsingum um sjúklinga sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi.
- ^q Greint frá í rannsóknnum öðrum en POSEIDON rannsókninni og utan HCC þýðis.
- ^r Nær til hjartavöðvabólgu vegna sjálfsnæmis.
- ^s Nær til ónæmismiðlaðrar millivefslungnabólgu og millivefslungnabólgu.
- ^t Nær til bólgu í slímhúð og munnbólgu.
- ^u Nær til kviðverkja, verkja í neðri hluta kviðar, verkja í efri hluta kviðar og verkja á hliðarsvæði kviðar.
- ^v Nær til ristilbólgu, garnabólgu og garna- og ristilbólgu.
- ^w Nær til sjálfsnæmisbrísbólgu, brísbólgu og bráðrar brísbólgu.
- ^x Nær til aukningar á alanín amínótransferasa, aukningar á aspartat amínótransferasa, aukningar á lifrarentímum og aukningar á transamínösöm.
- ^y Nær til sjálfsnæmislifrabólgu, lifrabólgu, lifrarfrumuskaða, eiturvekunar á lifur, bráðrar lifrabólgu og ónæmismiðlaðrar lifrabólgu.
- ^z Nær til exems, roðapots, útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot og útbrotameð graftarbólum.
- ^{aa} Nær til húðbólgu og ónæmismiðlaðrar húðbólgu.
- ^{bb} Nær til rákvöðvalýsu, vöðvabólgu og fjölvöðvabólgu.
- ^{cc} Aukaverkunin kom ekki fram í POSEIDON rannsókninni en var greint frá hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi í klínískum rannsóknnum utan við POSEIDON gagnamengið.
- ^{dd} Nær til sjálfsnæmisnýrnabólgu og ónæmismiðlaðrar nýrnabólgu.
- ^{ee} Nær til bjúgs á útlimum og þrota á útlimum.
- ^{ff} Nær til innrennslistengdra viðbragða og ofsakláða.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Tremelimumab tengist ónæmismiðluðum aukaverkunum. Flestar þeirra, þ.m.t. veruleg viðbrögð, gengu til baka eftir að viðeigandi lyfjameðferð var hafin eða meðferð með tremelimumabi var stöðvuð. Upplýsingar um eftirfarandi ónæmismiðlaðar aukaverkanir eru byggðar á 2.280 sjúklingum frá níu rannsóknum á mörgum æxlisgerðum sem fengu tremelimumab sem nam 75 mg á 4 vikna fresti eða 1 mg/kg á 4 vikna fresti ásamt durvalumabi sem nam 1.500 mg á 4 vikna fresti, 20 mg/kg á 4 vikna fresti eða 10 mg/kg á 2 vikna fresti. Þessar sameinuðu öryggisupplýsingar ná ekki yfir POSEIDON rannsóknina (og sjúklinga sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu). Nákvæm lýsing á marktækum aukaverkunum fyrir tremelimumab, þegar það var gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu, er gefin ef klínískt mikilvægur munur samanborið við tremelimumab ásamt durvalumabi sást.

Gögnin hér á eftir endurspegla einnig upplýsingar fyrir mikilvægar aukaverkanir fyrir tremelimumab 300 mg ásamt durvalumabi hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462).

Leiðbeiningum um ráðstafanir vegna þessara aukaverkana er lýst í kafla 4.4.

Ónæmismiðluð millivefslungnabólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), kom ónæmismiðluð millivefslungnabólga fram hjá 86 (3,8%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 30 (1,3%) sjúklingum, stig 4 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi og stig 5 (banvænt) hjá 7 (0,3%) sjúklingum. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 57 dagar (á bilinu: 8 - 912 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 79 af sjúklingunum 86 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Sjö sjúklingar fengu einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 39 sjúklingum. Bati varð hjá 51 sjúklingi.

Hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462) kom ónæmismiðluð millivefslungnabólga fram hjá 6 (1,3%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 1 sjúklingi (0,2%) og stig 5 (banvænt) hjá 1 (0,2%) sjúklingi. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 29 dagar (á bilinu: 5-774 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 5 af 6 sjúklingum fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Einn sjúklingur fékk einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 2 sjúklingum. Bati varð hjá 3 sjúklingum.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), kom ónæmismiðluð lifrabólga fram hjá 80 (3,5%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 48 (2,1%) sjúklingum, stig 4 hjá 8 (0,4%) sjúklingum og stig 5 (banvænt) hjá 2 (< 0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 36 dagar (á bilinu: 1 - 533 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 68 af sjúklingunum 80 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Átta sjúklingar fengu einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 27 sjúklingum. Bati varð hjá 47 sjúklingum.

Hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462) kom ónæmismiðluð lifrabólga fram hjá 34 (7,4%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 20 (4,3%) sjúklingum, stig 4 hjá 1 (0,2%) sjúklingi og stig 5 (banvænt) hjá 3 (0,6%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 29 dagar (á bilinu: 13-313 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 32 af sjúklingunum 34 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Níu sjúklingar fengu einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 10 sjúklingum. Bati varð hjá 13 sjúklingum.

Ónæmismiðluð ristilbólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), kom ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur fram hjá 167 (7,3%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 76 (3,3%) sjúklingum og stig 4 hjá 3 (0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 57 dagar (á bilinu: 3 - 906 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 151 af sjúklingunum 167 fékk háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Tuttugu og tveir sjúklingar fengu einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 54 sjúklingum. Bati varð hjá 141 sjúklingi.

Hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462) kom ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur fram hjá 31 (6,7%) sjúklingi, þ.m.t. stig 3 hjá 17 (3,7%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 23 dagar (á bilinu: 2-479 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 28 af 31 sjúklingi fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Fjórir sjúklingar fengu einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 5 sjúklingum. Bati varð hjá 29 sjúklingum.

Greint var frá þarmarofi hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi (mjög sjaldgæft) í rannsóknum utan þýðisins sem var með lifrarfrumukrabbamein.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), kom ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 209 (9,2%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 6 (0,3%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 85 dagar (á bilinu: 1 - 624 dagar). Þrettán sjúklingar fengu altæka barkstera og 8 af sjúklingunum 13 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Meðferð var hætt hjá 3 sjúklingum. Bati varð hjá 52 sjúklingum. Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils kom í kjölfar ónæmismiðlaðrar ofvirkni skjaldkirtils hjá 25 sjúklingum eða ónæmismiðlaðrar skjaldkirtilsbólgu hjá 2 sjúklingum.

Hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462) kom ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 46 (10,0%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 85 dagar (á bilinu: 26-763 dagar). Einn sjúklingur fékk háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Allir sjúklingar þurftu aðra meðferð, þ.m.t. hormónauppbót. Bati varð hjá 6 sjúklingum. Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils kom í kjölfar ónæmismiðlaðrar ofvirkni skjaldkirtils hjá 4 sjúklingum.

Ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), kom ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils fram hjá 62 (2,7%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 5 (0,2%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 33 dagar (á bilinu: 4 - 176 dagar). Áttján sjúklingar fengu altæka barkstera og 11 af sjúklingunum 18 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Fimmtíu og þrír sjúklingar þurftu að fá aðra lyfjameðferð (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchlorat, kalsíumgangaloka eða betablokka). Einn sjúklingur hætti í meðferð vegna ofvirkni skjaldkirtils. Bati varð hjá 47 sjúklingum.

Hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462) kom ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils fram hjá 21 (4,5%) sjúklingi, þ.m.t. stig 3 hjá 1 (0,2%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 30 dagar (á bilinu: 13-60 dagar). Fjórir sjúklingar fengu altæka barkstera og allir af sjúklingunum fjórum fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Tuttugu sjúklingar þurftu að fá aðra lyfjameðferð (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchlorat, kalsíumgangaloka eða betablokka). Einn sjúklingur hætti í meðferð vegna ofvirkni skjaldkirtils. Bati varð hjá 17 sjúklingum.

Ónæmismiðluð skjaldkirtilsbólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), kom ónæmismiðluð skjaldkirtilsbólga fram hjá 15 (0,7%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 57 dagar (á bilinu: 22 - 141 dagar). Fimm sjúklingar fengu altæka barkstera og 2 af sjúklingunum 5 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Þrettán sjúklingar þurftu að fá aðra lyfjameðferð, þ.m.t. hormónauppbót, thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchlorat, kalsíumgangaloka eða betablokka. Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna ónæmismiðlaðrar skjaldkirtilsbólgu. Bati varð hjá 5 sjúklingum.

Hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462) kom ónæmismiðluð skjaldkirtilsbólga fram hjá 6 (1,3%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 56 dagar (á bilinu: 7-84 dagar). Tveir sjúklingar fengu altæka barkstera og 1 af sjúklingunum 2 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Allir sjúklingar þurftu að fá aðra lyfjameðferð þ.m.t. hormónauppbót. Bati varð hjá 2 sjúklingum.

Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnaheita

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), kom ónæmismiðluð vanvirkni nýrnaheita fram hjá 33 (1,4%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 16 (0,7%) sjúklingum og stig 4 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 105 dagar (á bilinu: 20 - 428 dagar). Þrjátíu og tveir sjúklingar fengu altæka barkstera og 10 af sjúklingunum 32 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Meðferð var hætt hjá einum sjúklingi. Bati varð hjá 11 sjúklingum.

Hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462) kom ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta fram hjá 6 (1,3%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 1 sjúklingi (0,2%). Miðgildi tíma fram að tilviki var 64 dagar (á bilinu: 43-504 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 1 af sjúklingunum 6 fékk háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Bati varð hjá 2 sjúklingum.

Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), kom ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1 fram hjá 6 (0,3%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi og stig 4 hjá 2 (< 0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 58 dagar (á bilinu: 7 - 220 dagar). Allir sjúklingar þurftu insúlín. Meðferð var hætt hjá 1 sjúklingi. Bati varð hjá 1 sjúklingi.

Greint var frá ónæmismiðlaðri sykursýki af tegund 1 hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi (sjaldgæft) í rannsóknum utan þýðisins sem var með lifrarfrumukrabbamein.

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanstarfsemi heiladinguls

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), kom ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanstarfsemi heiladinguls fram hjá 16 (0,7%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 8 (0,4%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 123 dagar (á bilinu: 63 - 388 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 8 af sjúklingunum 16 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Fjórir sjúklingar þurftu einnig lyf sem verka á innkirtla (endocrine therapy). Meðferð var hætt hjá 2 sjúklingum. Bati varð hjá 7 sjúklingum.

Hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462) kom ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanstarfsemi heiladinguls fram hjá 5 (1,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 149 dagar (á bilinu: 27-242 dagar). Fjórir sjúklingar fengu altæka barkstera og 1 af sjúklingunum 4 fékk háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Þrír sjúklingar þurftu einnig lyf sem verka á innkirtla (endocrine therapy). Bati varð hjá 2 sjúklingum.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), kom ónæmismiðluð nýrnabólga fram hjá 9 (0,4%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 79 dagar (á bilinu: 39 - 183 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 7 sjúklingar fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Meðferð var hætt hjá 3 sjúklingum. Bati varð hjá 5 sjúklingum.

Hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462) kom ónæmismiðluð nýrnabólga fram hjá 4 (0,9%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 2 (0,4%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 53 dagar (á bilinu: 26-242 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 3 af sjúklingunum 4 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Meðferð var hætt hjá 2 sjúklingum. Bati varð hjá 3 sjúklingum.

Ónæmismiðluð útbrot

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280) komu ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga (þ.m.t. blöðrusóttarlíki) fram hjá 112 (4,9%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 17 (0,7%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 35 dagar (á bilinu: 1 - 778 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 57 af sjúklingunum 112 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Meðferð var hætt hjá 10 sjúklingum. Bati varð hjá 65 sjúklingum.

Hjá þýðinu sem var með lifrarfrumukrabbamein (n=462) komu ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga (þ.m.t. blöðrusóttarlíki) fram hjá 26 (5,6%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 9 (1,9%) sjúklingum og stig 4

hjá 1 (0,2%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 25 dagar (á bilinu: 2-933 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 14 sjúklingar af 26 fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Einn sjúklingur fékk önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 3 sjúklingum. Bati varð hjá 19 sjúklingum.

Innrennslistengd viðbrögð

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi (n=2.280), komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 45 (2,0%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 2 (< 0,1%) sjúklingum. Engin tilvik voru af stigi 4 eða 5.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi eða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu í POSEIDON rannsókninni (n=330), var hlutfall sjúklinga þar sem óeðlilegar rannsóknaniðurstöður færðust frá upphafsgildi að stigi 3 eða 4 eftirfarandi: 6,2% fyrir hækkun á alanín amínótransferasa, 5,2% fyrir hækkun á aspartat amínótransferasa, 4,0% fyrir hækkun kreatíníns í blóði, 9,4% fyrir hækkun amýlasa og 13,6% fyrir hækkun lípasa. Hlutfall sjúklinga þar sem breyting á TSH miðað við upphafsgildi, $\leq$ ULN yfir í $>$ ULN, var 24,8% og breyting á TSH miðað við upphafsgildi, $\geq$ LLN yfir í $<$ LLN, var 32,9%.

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með tremelimumabi: vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu.

Mótefnamyndun

Eins og á við um öll lyfjaprótein er hætta á mótefnamyndun. Mótefnamyndun með tremelimumabi byggist á sameinuðum gögnum hjá 2.075 sjúklingum sem fengu tremelimumab sem nam 75 mg eða 1 mg/kg og hægt var að mæla lyfjamótefni hjá. Tvö hundruð fimmtíu og tveir sjúklingar (12,1%) mældust jákvæðir fyrir meðferðartengdu lyfjamótefni. Hlutleysandi mótefni gegn tremelimumabi greindust hjá 10,0% (208/2.075) sjúklinga. Tilvist lyfjamótefnis hafði ekki áhrif á lyfjahvörf tremelimumabs og engin sýnileg áhrif á öryggi sáust.

Í HIMALAYA rannsókninni mældust 20 (11,0%) sjúklingar jákvæðir fyrir meðferðartengdu lyfjamótefni af 182 sjúklingum sem fengu stakan 300 mg skammt af tremelimumabi ásamt durvalumabi og hægt var að mæla lyfjamótefni gegn tremelimumabi hjá. Hlutleysandi mótefni gegn tremelimumabi greindust hjá 4,4% (8/182) sjúklinga. Tilvist lyfjamótefnis hafði ekki sýnileg áhrif á lyfjahvörf eða öryggi.

Í POSEIDON rannsókninni mældust 38 (13,7%) sjúklingar jákvæðir fyrir meðferðartengdu lyfjamótefni af 278 sjúklingum sem fengu tremelimumab sem nam 75 mg ásamt durvalumabi sem nam 1.500 mg á 3 vikna fresti ásamt krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu og hægt var að mæla lyfjamótefni hjá. Hlutleysandi mótefni gegn tremelimumabi greindust hjá 11,2% (31/278) sjúklinga. Tilvist lyfjamótefnis hafði ekki sýnileg áhrif á lyfjahvörf eða öryggi.

Aldraðir

Upplýsingar hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein sem eru 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Í POSEIDON rannsókninni hjá sjúklingum sem fá tremelimumab ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu, var greint frá ákveðnum mun á öryggi hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri sjúklingum. Öryggisupplýsingar frá sjúklingum 75 ára og eldri takmarkast við alls 74 sjúklinga. Meðal 35 sjúklinga 75 ára og eldri sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu var hærri tíðni alvarlegra aukaverkana (45,7%) og

hærra hlutfall sem hætti meðferð með rannsóknarlyfi vegna aukaverkana (28,6%) samanborið við 39 sjúklinga 75 ára og eldri sem fengu eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (35,9% fengu alvarlega aukaverkun og 20,5% hættu meðferð með rannsóknarlyfi vegna aukaverkana).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um ofskömmtnun tremelimumabs. Ef ofskömmtnun verður skal fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. teikna eða einkenna aukaverkana og grípa tafarlaust til viðeigandi meðferðar við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX20

Verkunarháttur

CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) er aðallega tjáð á yfirborði T-eitilfrumna. Milliverkun CTLA-4 við bindla þess, CD80 og CD86, takmarkar virkjun T-verkfruma (effector), með nokkrum hugsanlegum aðferðum, en aðallega með því að takmarka örvunarboð gegnum CD28.

Tremelimumab er sértækt IgG2 mótefni sem er að fullu úr mönnum og blokkar milliverkun CTLA-4 við CD80 og CD86, og eykur þannig virkjun og fjölgun T-frumna, sem veldur auknum fjölbreytileika hjá T-frumum og aukinni virkni gegn æxlum.

Samhliðagjöf tremelimumabs, CTLA-4 hemils, og durvalumabs, PD-L1 hemils, olli aukinni svörum gegn æxlum í lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð með meinvörpum og lifrarfrumukrabbameini.

Verkun

Lifrarfrumukrabbamein - HIMALAYA rannsókn

Verkun IMJUDO 300 mg þegar það er gefið sem stakur skammtur ásamt durvalumabi var metin í HIMALAYA rannsókninni, slembiraðaðri, opinni fjölsetra rannsókn hjá sjúklingum með staðfest óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein (uHCC) sem höfðu ekki fengið altæka meðferð áður við lifrarfrumukrabbameini. Í rannsókninni voru sjúklingar með BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) af stigi C eða B (gátu ekki undirgengist staðbundnar meðferðir) og af Child-Pugh flokki A.

Rannsóknin útilokaði sjúklinga með meinvörp í heila eða sögu um meinvörp í heila, samhliðasýkingu af völdum lifrabólguveiru B eða C, virka eða áður staðfesta blæðingu í meltingarvegi á síðustu 12 mánuðum, vökvaföllun í kviðarholi (ascites) sem þarfnaðist inngrípa annarra en lyfja á síðustu 6 mánuðum, lifrarheilakvilla á síðustu 12 mánuðum áður en meðferð hófst, virka eða áður staðfesta sjálfsnæmis- eða bólgusjúkdóma.

Sjúklingar með vélindaæðahnúta (esophageal varices) tóku þátt að undanskildum þeim sem voru með virka eða áður staðfesta blæðingu í meltingarvegi á síðustu 12 mánuðum áður en þátttaka hófst í rannsókninni.

Slembiröðun var lagskipt eftir íferð í stórar æðar (macrovascular invasion) (já samanborið við nei), uppruna lifrarsjúkdóms (staðfest lifrabólguveira B veira samanborið við staðfesta lifrabólguveiru C samanborið við annað) og ECOG færniskori (0 samanborið við 1). Í HIMALAYA rannsókninni var 1.171 sjúklingi slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá:

- Durvalumab 1500 mg á 4 vikna fresti
- IMJUDO 300 mg sem stakur skammtur + durvalumab 1500 mg; fylgt eftir með 1.500 mg af durvalumabi á 4 vikna fresti
- Sorafenib 400 mg tvisvar á sólarhring

Mat á æxlum fór fram á 8 vikna fresti fyrstu 12 mánuðina og síðan á 12 vikna fresti eftir það. Mat á lifun fór fram í hverjum mánuði fyrstu 3 mánuðina eftir að meðferð var hætt og á 2 mánaða fresti eftir það.

Aðalendapunkturinn var heildarlifun (OS) fyrir samanburð á stökum 300 mg skammti af IMJUDO ásamt durvalumabi við sorafenib. Aukaendapunktur voru lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) að mati rannsóknaraðila og lengd svörunar (DoR) sem byggðist á RECIST v1.1.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og sérkennum sjúkdóms við upphaf hjá rannsóknarhópunum. Lýðfræðiupplýsingar allra þátttakendanna við upphaf voru eftirfarandi: karlar (83,7%), aldur < 65 ára (50,4%), hvítur kynstofn (44,6%), asískur kynstofn (50,7%), svartur kynstofn eða afrískur-amerískur kynstofn (1,7%), aðrir kynstofnar (2,3%), ECOG færniskor 0 (62,6%); Child-Pugh flokkur A (99,5%), íferð í stórar æðar (25,2%), dreifing krabbameins út fyrir lifur (53,4%), upphafsgildi AFP < 400 ng/ml (63,7%), upphafsgildi AFP ≥ 400 ng/ml (34,5%), uppruni veirusýkingar: lifrabólga B (30,6%), lifrabólga C (27,2%), engin sýking (42,2%), hægt að meta gögn um PD-L1 (86,3%), PD-L1 TAP ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263) próf].

Niðurstöður eru teknar saman í töflu 4 og mynd 1.

Tafla 4. Niðurstöður verkunar í HIMALAYA rannsókninni fyrir IMJUDO 300 mg ásamt durvalumabi samanborið við sorafenib

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Lengd eftirfylgni		
Miðgildi eftirfylgni (mánuðir) ^a	33,2	32,2
OS		
Fjöldi dauðsfalla (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Miðgildi OS (mánuðir) (95% CI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95% CI)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-gildi ^b	0,0035	
PFS		
Fjöldi tilvika (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Miðgildi PFS (mánuðir) (95% CI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (95% CI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Algjör svörun n (%)	12 (3,1)	0
Hlutasvörun n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
DoR		
Miðgildi DoR (mánuðir)	22,3	18,4

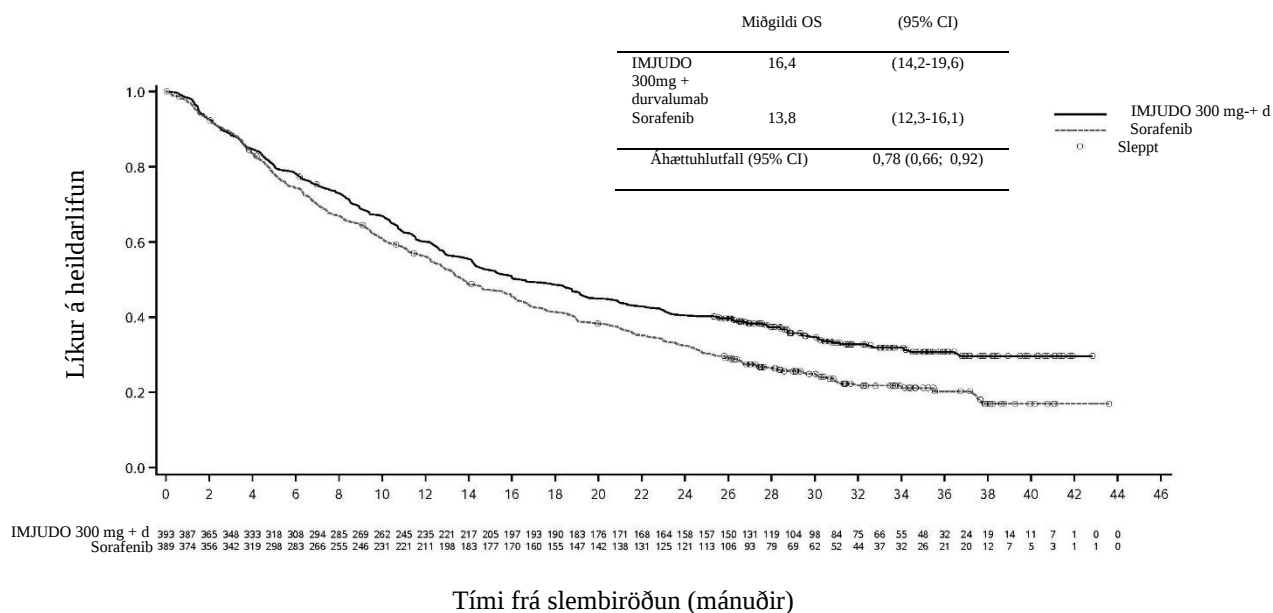
^a Reiknað út með víxlaðri Kaplan-Meier tækni (þar sem mæling á skerðingu er víxlað).

^b Byggt á Lan-Demets alfa eyðslufalli (alpha spending function) með O'Brien Fleming afmörkun og raunverulegum fjölda tilvika sem sáust, mörkin fyrir tölfraðilega marktækni fyrir IMJUDO 300 mg + durvalumab á móti sorafenibi voru 0,0398 (Lan and DeMets 1983).

^c Staðfest algjör svörun.

CI=Öryggisbil

Mynd 1. Kaplan-Meier graf fyrir OS



NSCLC – POSEIDON rannsókn

POSEIDON var rannsókn sem var hönnuð til að meta verkun durvalumabs með eða án IMJUDO ásamt krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu. POSEIDON var slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn sem gerð var hjá 1.013 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum og án EGFR (vaxtarþáttarviðtaki í húðþekju) næmisstökkbreytinga og frávika í genamengi villivaxtar eitilæxliskínasa (anaplastic lymphoma kinase (ALK)) í æxli. Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum, staðfest með vefjasýni eða frumugreiningu, máttu taka þátt í rannsókninni. Sjúklingar höfðu áður hvorki fengið krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu né einhverja aðra altæka meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum. Fyrir slembiröðun, var staða PD-L1 í æxli staðfest með Ventana PD-L1 (SP263) prófi. Sjúklingar höfðu ECOG (World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group) færnis skor sem nam 0 eða 1 við skráningu í rannsóknina.

Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um virkan eða áður staðfestan sjálfsnæmissjúkdóm; virk og/eða ómeðhöndluð meinvörp í heila; sögu um ónæmisbrest; notkun altækra ónæmisbælandi lyfja innan 14 daga fyrir upphaf meðferðar með IMJUDO eða durvalumabs, að undanskildum uppbótarskömmtum af altækum barksterum; virka berkla eða lifrabólgu B eða C eða HIV-sýkingu; og sjúklinga sem fengu lifandi veikluð bóluefni innan við 30 daga fyrir eða eftir upphaf á gjöf IMJUDO og/eða durvalumabs (sjá kafla 4.4).

Slembiröðun var lagskipt m.t.t. PD-L1 tjáningar æxlisfruma (TC) (TC ≥ 50% samanborið við TC <50%), sjúkdómsstigi (Stig IVA samanborið við Stig IVB, samkvæmt 8. útgáfu American Joint

Committee on Cancer) og vefjafræði (ekki flöguþekjukrabbamein samanborið við flöguþekjukrabbamein).

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá:

- Hópur 1: 75 mg af IMJDUO ásamt 1.500 mg af durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotur, fylgt eftir með durvalumabi sem nam 1.500 mg á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð. Fimmti skammturinn af IMJDUO var 75 mg, gefinn í viku 16 með 6. skammtinum af durvalumabi.
- Hópur 2: 1.500 mg af durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotur, fylgt eftir með durvalumabi sem nam 1.500 mg á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð.
- Hópur 3: Krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotur. Sjúklingar gátu fengið 2 meðferðarlotur í viðbót (samtals 6 lotur eftir slembiröðun), samkvæmt klínísku mati rannsakanda.

Sjúklingar fengu eina af eftirfarandi krabbameinslyfjameðferðum sem innihélt platínu:

- Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem er ekki flöguþekjukrabbamein
 - Pemetrexed 500 mg/m² ásamt carboplatini sem nam AUC 5-6 eða cisplatini sem nam 75 mg/m² á 3 vikna fresti. Gefa mátti viðhaldsmeðferð með pemetrexedi, nema rannsakandi væri mótfallinn því.
- Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem er flöguþekjukrabbamein
 - Gemcitabin sem nam 1.000 eða 1.250 mg/m² á dögum 1 og 8 ásamt cisplatini sem nam 75 mg/m² eða carboplatini sem nam AUC 5-6 á degi 1 á 3 vikna fresti.
- Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem er annaðhvort flöguþekjukrabbamein eða ekki
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² á dögum 1, 8, og 15 ásamt carboplatini sem nam AUC 5-6 á degi 1 á 3 vikna fresti.

Gefnir voru allt að 5 skammtar af IMJDUO nema ef sjúkdómur versnaði eða eiturrhif voru óásættanleg. Haldið var áfram með durvalumab og pemetrexed viðhaldsmeðferð byggða á vefjafræði (þegar það átti við) þar til sjúkdómur versnaði eða eiturrhif voru óásættanleg.

Mat á æxlum fór fram í viku 6 og viku 12 frá slembiröðun og eftir það á 8 vikna fresti þar til versnun sjúkdóms var staðfest. Mat á lifun fór fram á 2 mánaða fresti eftir að meðferð var hætt.

Tveir aðalendapunktur rannsóknarinnar voru lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) og heildarlifun (OS) fyrir durvalumab + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (hópur 2) samanborið við eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (hópur 3). Lykil aukaendapunktur voru lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun fyrir IMJDUO + durvalumab + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (hópur 1) og eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (hópur 3). Aðrir aukaendapunktur voru hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) og lengd svörunar (DoR). Lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægt svörunarhlutfall og lengd svörunar voru metin með því að nota BICR (Blinded Independent Central Review) sem byggðist á RECIST v1.1.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og sérkennum sjúkdóms við upphaf hjá rannsóknarhópunum. Lýðfræðiupplýsingar allra þátttakendanna við upphaf voru eftirfarandi: karlar (76,0%), aldur ≥ 65 ára (47,1%), aldur ≥ 75 ára (11,3%), miðgildi aldurs 64 ára (á bilinu 27 til 87 ára), hvítur kynstofn (55,9%), asískur kynstofn (34,6%), svartur kynstofn eða afrískur-amerískur kynstofn (2,0%), aðrir kynstofnar (7,6%), ekki af rómönskum kynstofni (84,2%), núverandi eða fyrrum reykingamenn (78,0%), WHO/ECOG færiskor 0 (33,4%), WHO/ECOG færiskor 1 (66,5%). Sérkenni sjúkdóms voru eftirfarandi: Stig IVA (50,0%), stig IVB (49,6%), vefjafræðilegir undirflokkar flöguþekjukrabbameins (36,9%), ekki flöguþekjukrabbameins (62,9%), meinvörp í heila (10,5%), PD-L1 tjáning TC ≥ 50% (28,8%), PD-L1 tjáning TC < 50% (71,1%).

Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktækan ávinning varðandi heildarlifun fyrir IMJDUO + durvalumab + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (hópur 1) samanborið við eingöngu

krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (hópur 3). IMJDUO + durvalumab + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu sýndi tölfræðilega marktækan ávinning varðandi lifun án versnunar sjúkdóms samanborið við eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu. Niðurstöður eru teknar saman hér á eftir.

Tafla 5. Niðurstöður verkunar í POSEIDON rannsókninni

	Hópur 1: IMJDUO+durvalumab+ krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (n=338)	Hópur 3: Krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (n=337)
Heildarlifun (OS)^a		
Fjöldi dauðsfalla (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Miðgildi OS (mánuðir) (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-gildi ^c	0,00304	
Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS)^a		
Fjöldi tilvika (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Miðgildi PFS (mánuðir) (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-gildi ^c	0,00031	
Hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Algjör svörun n (%)	2 (0,6)	0
Hlutasvörun n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Miðgildi lengdar svörunar (DoR) (mánuðir) (95% CI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Greining á lifun án versnunar við lokadag gagnasöfnunar 24. júlí 2019 (miðgildi eftirfylgni 10,15 mánuðir). Greining á heildarlifun við lokadag 12. mars 2021 (miðgildi eftirfylgni 34,86 mánuðir). Mörkin fyrir verkun (hópur 1 samanborið við hóp 3: lifun án versnunar: 0,00735, heildarlifun 0,00797; 2-hliða) voru ákvörðuð með Lan-DeMets „alpha spending function“ sem fer nærri O’Brien Fleming aðferðinni. Lifun án versnunar var metin með BICR samkvæmt RECIST v1.1.

^b HR er reiknað út með Cox pH líkani sem er lagskipt eftir PD-L1, vefjafræði og sjúkdómsstigi.

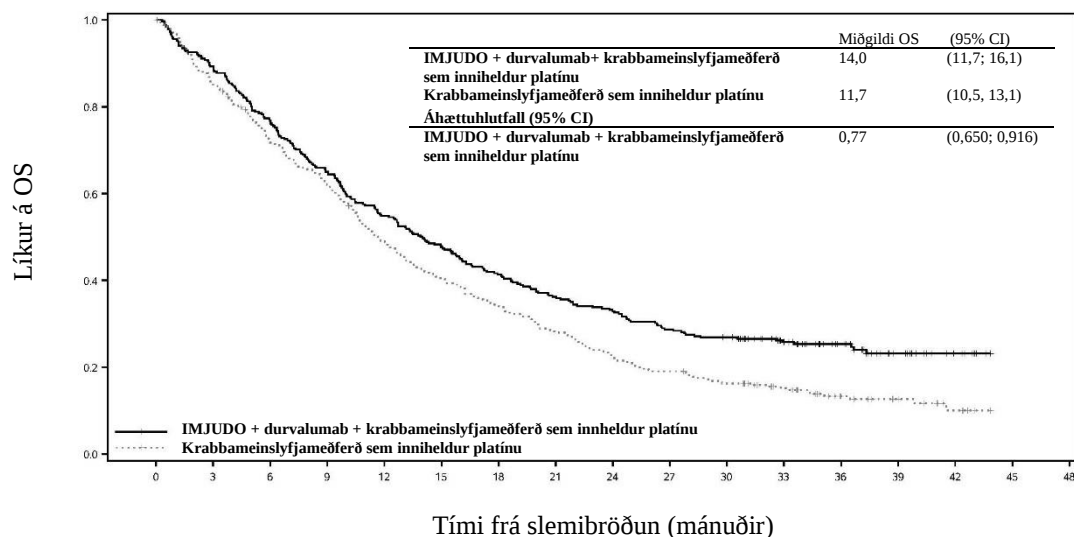
^c 2-hliða p-gildi byggt á log-rank prófi sem er lagskipt eftir PD-L1, vefjafræði og sjúkdómsstigi.

^d Staðfest hlutlægt svörun.

^e Eftirágreining (Post-hoc analysis)

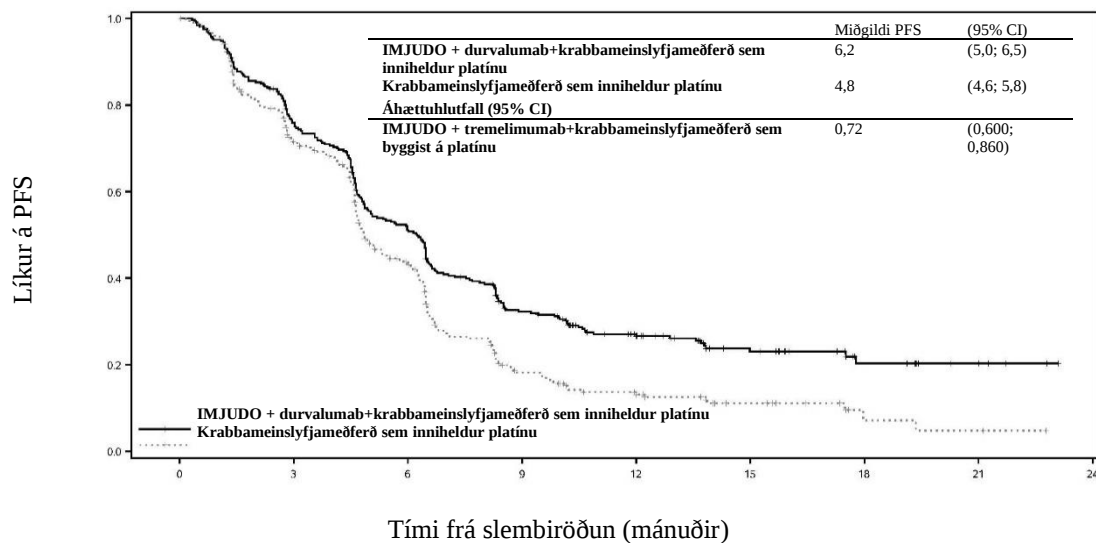
NR=Ekki náð, CI=Öryggisbil

Mynd 2. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun (OS)



Fjöldi sjúklinga í hættu																
Mánuðir	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durvalumab + krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

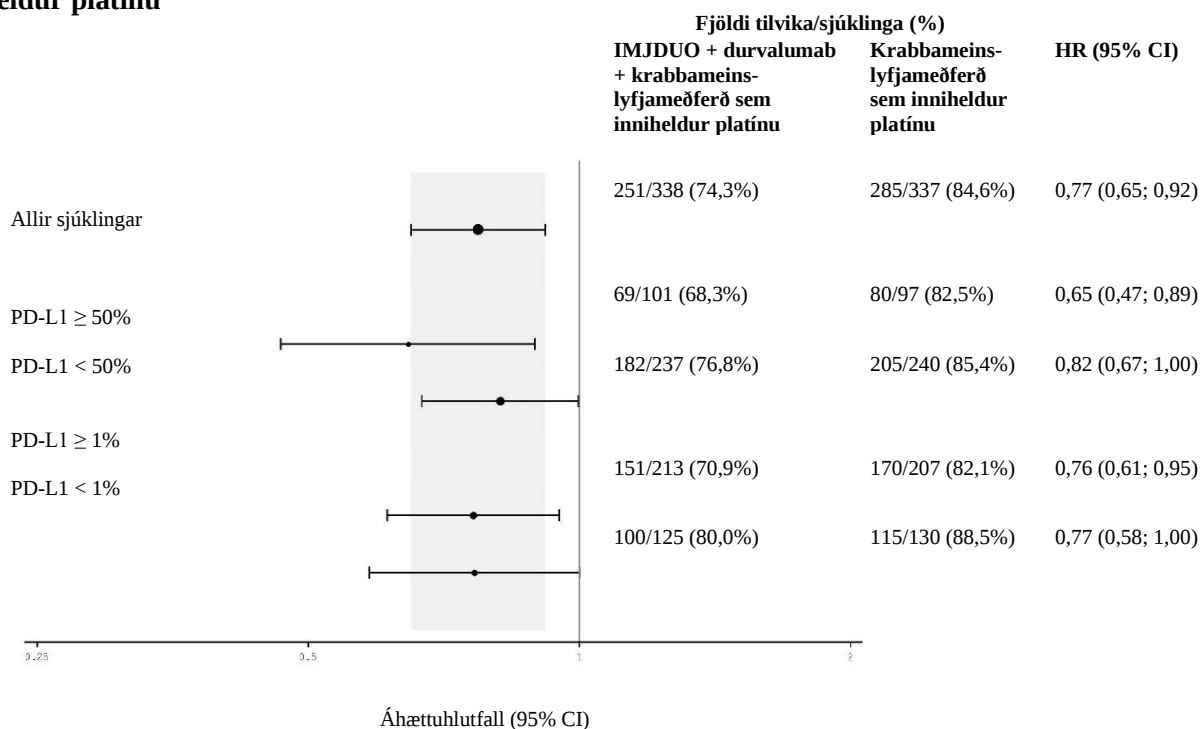
Mynd 3. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar (PFS)



Fjöldi sjúklinga í hættu									
Mánuðir	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Á mynd 4 eru teknar saman verkunarniðurstöður heildarlifunar m.t.t. PD-L1 tjáningar í æxli í fyrirfram skilgreindum greiningum á undirhópum.

Mynd 4. Forest graf fyrir heildarlifun m.t.t. PD-L1 tjáningar fyrir IMJUDO + durvalumab + krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu samanborið við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu



Aldraðir

Alls voru 75 sjúklingar 75 ára og eldri í hópunum sem fengu IMJUDO ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (n=35) og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu eingöngu (n=40) í POSEIDON rannsókninni. Könnunaráhættuhlutfall 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) fyrir heildarlifun sást fyrir IMJUDO ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu samanborið við krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu hjá þessum undirhóp rannsóknarinnar. Vegna könnunareðlis þessarar undirhópagreiningar er ekki hægt að draga endanlegar ályktanir, en ráðlagt er að gæta varúðar þegar aldraðir sjúklingar fá þessa samsetningu.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IMJUDO ásamt durvalumabi hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Rannsókn D419EC00001 var fjölsetra, opin rannsókn á skömmtum og stækkun skammta þar sem lagt var mat á öryggi, grunnverkun og lyfjahvörf IMJUDO ásamt durvalumabi fylgt eftir með durvalumab einlyfjameðferð, hjá sjúklingum á barnsaldri með langt gengin illkynja föst æxli (nema frumkomin æxli í miðtaugakerfi) þar sem sjúkdómur hafði versnað og engin hefðbundin meðferð er til. Í rannsókninni tóku þátt 50 sjúklingar á aldrinum 1 til 17 ára með frumkomin æxli af eftirfarandi gerðum: taugakímsæxli, föst æxli og sarkmein. Sjúklingar fengu IMJUDO 1 mg/kg ásamt annaðhvort durvalumabi 20 mg/kg eða durvalumabi 30 mg/kg á 4 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, fylgt eftir með durvalumab einlyfjameðferð á 4 vikna fresti. Í fasanum þar sem skammtur var ákvarðaður var ein lota af durvalumab einlyfjameðferð gefin fyrir samsetta meðferð með IMJUDO og durvalumabi. Átta sjúklingar í þessum fasa hættu hins vegar meðferð áður en þeir fengu IMJUDO. Af 50 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni fengu því 42 sjúklingar IMJUDO ásamt durvalumabi og 8 sjúklingar fengu eingöngu durvalumab. Í fasanum þegar skammtur var stækkaður var ORR 5,0% (1/20 sjúklingum) þegar hægt var að greina svörun. Engin ný öryggisboð komu fram miðað við þekkt öryggi IMJUDO og durvalumabs hjá fullorðnum. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tremelimumabs voru metin fyrir tremelimumab í einlyfjameðferð, ásamt durvalumabi og ásamt krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu.

Lyfjahlvörf tremelimumabs voru rannsökuð hjá sjúklingum með skömmtum á bilinu frá 75 mg til 750 mg eða 10 mg/kg gefnum í bláæð einu sinni á 4 eða 12 vikna fresti sem einlyfjameðferð, eða stökum 300 mg skammti. Lyfjahvarfaútsetning jókst í hlutfalli við skammta (línuleg lyfjahlvörf) ≥ 75 mg. Jafnvægi var náð eftir um það bil 12 vikur. Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum sem tók til sjúklinga ($n=1.605$) sem fengu tremelimumab sem einlyfjameðferð eða ásamt öðrum lyfjum á skammtabilinu ≥ 75 mg (eða 1 mg/kg) á 3 eða 4 vikna fresti var áætluð úthreinsun tremelimumabs (CL) 0,309 l/sólarhring og dreifingarrúmmál (Vd) 6,33 l. Lokahelmingunartími var um það bil 14,2 sólarhringar. Aðalbrotthvarfsleiðir tremelimumabs eru próteinniðurbrot innan átfrumukerfis eða marksækin dreifing og brotthvarf.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur (18-87 ára), líkamsþyngd (34-149 kg), kyn, lyfjamótefni til staðar, albúmingildi, LDH gildi, kreatíníngildi, gerð æxlis, kynþáttur eða ECOG/WHO skor höfðu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf tremelimumabs.

Skert nýrnastarfsemi

Væg (kreatínínúthreinsun (CrCl) 60 til 89 ml/mín.) og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) 30 til 59 ml/mín.) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf tremelimumabs. Áhrif verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi (CrCl 15 til 29 ml/mín.) á lyfjahlvörf tremelimumabs eru ekki þekkt. Ekki er hægt að ákvarða hugsanlega þörf á aðlögun skammta. En þar sem úthreinsun IgG einstofna mótefna er ekki fyrst og fremst um nýru er ekki gert ráð fyrir að breyting á nýrnastarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir tremelimumabi.

Skert lifrastarfsemi

Væg skerðing á lifrastarfsemi (bilirúbín $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eða bilirúbín $>$ 1,0 til $1,5 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er) og miðlungsmikil skerðing á lifrastarfsemi (bilirúbín $>$ 1,5 til $3 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf tremelimumabs. Áhrif verulegrar skerðingar á lifrastarfsemi (bilirúbín $>$ $3,0 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er) á lyfjahlvörf tremelimumabs eru ekki þekkt. Ekki er hægt að ákvarða hugsanlega þörf á aðlögun skammta. Þó er ekki búist við að breyting á lifrastarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir tremelimumabi vegna þess að aðalútskilnaðarleið IgG einstofna mótefna er ekki um lifur.

Börn

Lyfjahlvörf tremelimumabs ásamt durvalumabi voru metin í rannsókn með 50 sjúklingum á aldrinum 1 til 17 ára í rannsókn D419EC00001. Sjúklingar fengu tremelimumab 1 mg/kg annaðhvort ásamt durvalumabi 20 mg/kg eða ásamt durvalumabi 30 mg/kg á 4 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, fylgt eftir með durvalumab einlyfjameðferð á 4 vikna fresti. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum var altæk útsetning fyrir tremelimumabi hjá börnum ≥ 35 kg sem fengu tremelimumab 1 mg/kg á 4 vikna fresti svipuð útsetningu hjá fullorðnum sem fá 1 mg/kg á 4 vikna fresti, en hjá börnum (<35 kg) var útsetning lægri en hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir á dýr

Í 6 mánaða rannsókn á langvarandi áhrifum á cynomolgus apa tengdist meðferð með tremelimumabi skammtaháðri tíðni þráláts niðurgangs og útbrot, hrúðurs og sára, sem voru skammtatakmarkandi. Þessi klínísku einkenni tengdust einnig minnkaðri matarlyst og líkamsþyngd og bólgu í útlægum eitlum. Vefjameinafræðilegar niðurstöður sem tengjast þeim klínísku niðurstöðum sem komu fram voru m.a. langvarandi bólga í botnrístli og rístli sem gengu til baka, einkjarna frumuiferð í húð og ofvöxtur í eitilvef.

Skammtaháð aukning í tíðni og alvarleika einkjarna frumuíferðar með eða án bólgu í einkjarna frumum kom fram í munnvatnskirtli, briskirtli (þrúgufruma), skjaldkirtli, kalkkirtli, nýrnahettum, hjarta, vélinda, tungu, lifur umhverfis portæðina, beinagrindarvöðva, blöðruhálskirtli, legi, heiladingli, auga (í slímhúð augans, ytri augnknattarvöðvum) og æðuflækju heilans. Engin mörk þess að engar aukaverkanir fundust (no observed adverse effect level, NOAEL) komu fram í þessari rannsókn hjá dýrum sem fengu meðferð með lægsta skammti sem var 5 mg/kg/viku, hins vegar var milliskammturinn 15 mg/kg á viku talinn vera stærsti skammturinn án verulegra aukaverkana (highest non-severely toxic dose (HNSTD)). Skammturinn veitti öryggisbil byggt á útsetningu sem nam 1,77-5,33 fyrir klínískt viðeigandi útsetningu byggt á klínískri skammtaáætlun sem var annaðhvort 300 mg stakur skammtur eða 75 mg á þriggja vikna fresti.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif tremelimumabs og eituráhrif á erfðaeðni hafa ekki verið metin.

Eiturverkun á æxlun

Einkjarna frumuíferð í blöðruhálskirtli og legi kom fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á frjósemi dýra með tremelimumabi er mikilvægi þessara niðurstaðna óþekkt. Í rannsóknum á æxlun var gjöf tremelimumabs hjá ungafullum cynomolgus öpum þegar líffæramyndun á sér stað ekki talin tengjast eituráhrifum á móður eða hafa áhrif á fósturlát, fósturþyngd eða ytri afbrigðileika, afbrigðileika í innnyflum og í beinagrind eða á þyngd tiltekinna líffæra fósturs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidin

Histidin hýdróklóríð einhýdrat

Trehalosi tvíhýdrat

Tvínatríum edetat tvíhýdrat

Polysorbat 80

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

4 ár við 2 °C – 8 °C.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í allt að 28 daga við 2 °C til 8 °C og í allt að 48 klst. við stofuhita (allt að 25 °C) frá því að undirbúningur hefst.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota tilbúnu innrennslislausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru yfirleitt ekki umfram 24 klst. við 2 °C til 8 °C eða 12 klst. við stofuhita (allt að 25 °C) nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát.

Sýnt hefur verið fram á að ekki verði örveruvöxtur í tilbúnu innrennslislausninni í allt að 28 daga við 2 °C til 8 °C og í allt að 48 klst. við stofuhita (allt að 25 °C) frá því að undirbúningur hefst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tvær pakkningastærðir af IMJUDO eru fáanlegar:

- 1,25 ml (samalt 25 mg af tremelimumabi) af þykkni í hettuglasi úr gleri, gerð 1, með mjúkum gúmmítappa og fjólubláu álinnsigli sem fletta má af. Pakkningastærð er 1 stakskammta hettuglas.
- 15 ml (samalt 300 mg af tremelimumabi) þykkni í hettuglasi úr gleri, gerð 1, með mjúkum gúmmítappa og dökkbláu álinnsigli sem fletta má af. Pakkningastærð er 1 stakskammta hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur lausnar

IMJUDO kemur í stakskammta hettuglasi, inniheldur engin rotvarnarefni og viðhafa skal smitgát.

- Skoðið lyfið til að athuga hvort það innihaldi agnir eða hvort litur hefur breyst. IMJUDO er tær til aðeins ópallýsandi, litlaus til aðeins gul lausn. Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, er mislit eða ef agnir eru sjáanlegar. Ekki má hrista hettuglasið.
- Dragið upp það rúmmál af IMJUDO sem þarf úr hettuglasinu/hettuglösunum og færið í innrennslispoka fyrir bláæð sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar eða glúkósa 50 mg/ml (5%) lausn til inndælingar. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa henni varlega nokkrum sinnum. Endanlegur styrkleiki blönduðu lausnarinnar á að vera á milli 0,1 mg/ml og 10 mg/ml. Má ekki frjósa og ekki má hrista lausnina.
- Gæta skal varúðar til að tryggja að tilbúna lausnin sé sæfð.
- Ekki má stinga aftur í hettuglasið eftir að lyfið hefur verið dregið úr því.
- Fargið öllum leifum sem eftir eru í hettuglasinu.

Lyfjagjöf

- Gefið innrennslislausnina í bláæð á 60 mínútum með bláæðaslöngu með sæfðri 0,2 eða 0,22 míkron slöngusíu með litla próteinbindingu.
- Ekki gefa önnur lyf samhliða með sömu innrennslislöngunni.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. febrúar 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en IMJUDO er sett á markað í hverju aðildarríki fyrir sig skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi við þar til bært yfirvald á hverjum stað um innihald og framsetningu áætlunar um fræðsluefni þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og aðra þætti áætlunarinnar. Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu miða að því að auka vitund og veita upplýsingar um einkenni ónæmismiðlaðra aukaverkana.

Markaðsleyfishafi á að tryggja að í hverju aðildarríki þar sem IMJUDO er markaðssett hafi allir læknar sem búist er við að noti IMJUDO aðgang að/verði afhent eftirfarandi til að geta afhent sjúklingum:

Sjúklingakort

Á sjúklingakortinu eru eftirfarandi lykilskilaboð:

- Varnaðarorð um að ónæmismiðlaðar aukaverkanir (á einföldu máli) geti komið fram og að þær geti verið alvarlegar.
- Lýsing á einkennum ónæmismiðlaðra aukaverkana.
- Áminning um að hafa strax samband við heilbrigðisstarfsfólk til að ræða teikn og einkenni.
- Auður reitur fyrir upplýsingar um hvernig er hægt að komast í samband við þann sem ávísar lyfinu.
- Áminning um að bera kortið ávallt á sér.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

IMJUDO 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
tremelimumab

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af þykkni inniheldur 20 mg af tremelimumabi.
Eitt 1,25 ml hettuglas af þykkni inniheldur 25 mg af tremelimumabi.
Eitt 15 ml hettuglas af þykkni inniheldur 300 mg af tremelimumabi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidin, histidin hýdróklóríð einhýdrat, trehalosi tvíhýdrat, tvínatríum edetat tvíhýdrat, polysorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

IMJUDO 20 mg/ml sæft þykkni
tremelimumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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

6. ANNÐ

AstraZeneca

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

IMJUDO 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn tremelimumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IMJUDO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa IMJUDO
3. Hvernig gefa á IMJUDO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IMJUDO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um IMJUDO og við hverju það er notað

IMJUDO er lyf við krabbameini. Það inniheldur virka efnið tremelimumab, sem er tegund lyfs sem kallast einstofna mótefni. Lyfið er hannað til að greina sérstakt markefni í líkamanum. IMJUDO verkar með því að hjálpa ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameininu.

IMJUDO ásamt durvalumabi er notað til að meðhöndla tegund lifrarkrabbameins, sem kallast langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein (HCC). Það er notað þegar lifrarfrumukrabbameinið:

- er ekki hægt að fjarlægja með skurðaðgerð (óskurðtækt), og
- gæti hafa dreifst innan lifrar eða til annarra hluta líkamans.

IMJUDO er notað til að meðhöndla fullorðna með tegund lungnakrabbameins sem kallast langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Það verður notað ásamt öðrum lyfjum við krabbameini (durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð).

Vegna þess að IMJUDO verður gefið ásamt öðrum lyfjum við krabbameini er mikilvægt að þú lesir einnig fylgiseðla þeirra lyfja. Ef þú ert með spurningar um þau lyf skaltu spyrja lækinn.

2. Áður en byrjað er að gefa IMJUDO

Ekki má gefa IMJUDO

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tremelimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Talaðu við lækinn ef þú ert í vafa.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en IMJUDO er gefið ef:

- þú ert með sjálfsnæmissjúkdóm (sjúkdóm þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst á eigin frumur)
- þú hefur fengið líffæraígræðslu
- þú ert með lungna- eða öndunarvandamál

- þú ert með lifrarvandamál.

Ef eitthvað af ofangreindu gæti átt við þig skaltu **tala við lækinn** áður en þú færð IMJUDO.

Þegar þú færð IMJUDO getur þú fengið **alvarlegar aukaverkanir**.

Læknirinn gæti gefið þér önnur lyf sem fyrirbyggja alvarlegri fylgikvilla og til að draga úr einkennum. Læknirinn gæti seinkað næsta skammti af IMJUDO eða stöðvað meðferðina með IMJUDO. Ef þú færð einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum skaltu **tafarlaust tala við lækinn**:

- nýr eða versnandi hósti, mæði, verkir fyrir brjósti (geta verið einkenni bólgu í **lungum**)
- ógleði eða uppköst, minni matarlyst, verkur í hægri hluta kviðar, gulnun húðar og hvítu augnanna, syfja, dökkt þvag eða meiri tilhneiging til að fá blæðingu eða marbletti en eðlilegt er (geta verið einkenni bólgu í **lifur**)
- niðurgangur eða hægðabörf oftast en venjulega, hægðir sem eru svartar, tjörulíkar eða klísturkenndar með blóði eða slími, miklir kviðverkir eða eymsli (geta verið einkenni bólgu í **þörmum**, eða rofs í þörmum)
- hraður hjartsláttur, mjög mikil þreyta, þyngdarakning eða þyngdartap, sundl eða yfirlið, hárlos, kuldatilfinning, hægðatregða, höfuðverkir sem hverfa ekki eða óvenjulegir höfuðverkir (geta verið einkenni bólgu í **kirtlum**, sérstaklega í skjaldkirtli, nýrnahettum, heiladingli og briskirtli)
- meiri svengdartilfinning eða þorsti en venjulega, tíðari þvaglát en venjulega, há gildi blóðsykurs, hröð og djúp öndun, ringlun, sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita (geta verið einkenni **sykursýki**)
- minna þvag við þvaglát (geta verið einkenni bólgu í **nýrum**)
- útbrot, kláði, blöðrur á húð eða sár í munni eða öðrum slímhimnum (geta verið einkenni bólgu í **húð**)
- verkur fyrir brjósti, mæði, óreglulegur hjartsláttur (geta verið einkenni bólgu í **hjärtavöðva**)
- vöðvaverkir, stífleiki eða máttleysi eða skyndileg vöðvaþreyta (geta verið einkenni bólgu eða annarra kvilla í **vöðvum**)
- kuldahrollur eða skjálfti, kláði eða útbrot, andlitsroði, mæði eða blísturshljóð við öndun, sundl eða hiti (geta verið einkenni **innrennslistengdra viðbragða**)
- flog, stífur háls, höfuðverkur, hiti, kuldahrollur, uppköst, ljósnæmi í auga, ringlun og syfja (geta verið einkenni bólgu í **heila** eða í himnu utan um heila og **mænu**)
- **bólga í mænu** (þverrofsmænubólga): einkenni geta verið verkur, dofi, náladofi eða þróttleysi í hand- og fótleggjum, kvillar í þvagblöðru eða þörmum þ.m.t. tíðari þvaglát, þvagleki, erfiðleikar við þvaglát og hægðatregða.
- verkur, máttleysi og lömun í útlimum (geta verið einkenni bólgu í **taugum**, Guillain-Barré heilkenni)
- liðverkur, bólga og/eða stífleiki (geta verið einkenni bólgu í **liðum**, ónæmismiðlaðrar liðbólgu)
- roði í augum, verkur í augum, ljósnæmi og/eða breytingar á sjón (geta verið einkenni bólgu í **augum**, æðahjúpsbólgu)
- blæðing (úr nefi eða gómi) og/eða mar (geta verið einkenni **lítills fjölda blóðflagna**).

Ef þú færð eitthvert af ofangreindum einkennum skaltu **tala við lækinn tafarlaust**.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára IMJUDO vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða IMJUDO

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga og frjósemi

Notkun lyfsins er **ekki ráðlögð á meðgöngu**. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður þú að nota

örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með IMJUDO stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Brjóstagjöf

Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort IMJUDO berst í brjóstamjólk. Læknirinn gæti ráðlagt þér að hafa ekki barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að IMJUDO hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó skal sýna varkárni við akstur og notkun véla ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á einbeitingu og viðbragðsflýti.

IMJUDO inniheldur lítið magn natríums

IMJUDO inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

IMJUDO inniheldur pólýsorbát

Lyfið inniheldur 0,3 mg af pólýsorbati 80 í hverju 1,25 ml hettuglasi, eða 3 mg af pólýsorbati 80 í hverju 15 ml hettuglasi, sem jafngildir 0,2 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækni um frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig gefa á IMJUDO

Þér verður gefið IMJUDO á sjúkrahúsi eða á læknastöð undir eftirliti reynds læknis. Læknirinn mun gefa þér IMJUDO með dreypi í bláæð (innrennsli) sem stendur yfir í um það bil 1 klukkustund.

Lyfið er gefið ásamt durvalumabi við lifrarkrabbameini.

Ráðlagður skammtur er:

- Ef líkamsþyngd er 40 kg eða meira er skammturinn 300 mg sem stakur skammtur einu sinni.
- Ef líkamsþyngd er undir 40 kg er skammturinn 4 mg á hvert kg líkamsþyngdar.

Þegar IMJUDO er gefið ásamt durvalumabi við lifrarkrabbameininu, færðu IMJUDO fyrst og svo durvalumab.

Lyfið er gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð við lungnakrabbameini.

Ráðlagður skammtur er:

- Ef líkamsþyngd er 34 kg eða meira er skammturinn 75 mg á 3 vikna fresti.
- Ef líkamsþyngd er undir 34 kg er skammturinn 1 mg á hvert kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti.

Yfirleitt færðu samtals 5 skammta af IMJUDO. Fyrstu 4 skammtarnir eru gefnir í viku 1, 4, 7 og 10. Fimmti skammturinn er yfirleitt gefinn 6 vikum síðar, í viku 16. Læknirinn ákveður hve margar meðferðir þú þarft.

Þegar IMJUDO er gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð færðu IMJUDO fyrst, svo durvalumab og síðan krabbameinslyfjameðferð.

Ef þú gleymir að mæta í gjöf

Mjög mikilvægt er að þú gleymir ekki neinum skammti af þessu lyfi. **Hringdu strax í lækinn** og fáðu nýjan tíma ef þú gleymir að mæta í gjöf.

Spurðu lækinn ef þú hefur frekari spurningar um meðferðina.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú færð IMJUDO getur þú fengið alvarlegar aukaverkanir. Sjá ítarlegan lista yfir þessar aukaverkanir í **kafla 2**.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum, sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMJUDO ásamt durvalumabi.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fá IMJUDO ásamt durvalumabi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- vanvirkur skjaldkirtill sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- hósti
- niðurgangur
- kviðverkir
- óeðlileg lifrarpróf (aukning amínótransferasa; aukning alanín amínótransferasa)
- útbrot
- kláði
- hiti
- þroti í fótleggjum (bjúgur í útlimum)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í efri hluta öndunarvegna
- sýking í lungum (lungnabólga)
- flensulík veikindi
- tannsykingar og sýkingar í mjúkvef munnhols
- ofvirkur skjaldkirtill sem getur valdið hröðum hjartslætti eða þyngdartapi
- bólga í skjaldkirtli (skjaldkirtilsbólga)
- minni seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum sem getur valdið þreytu
- lungnabólga
- óeðlilegar niðurstöður prófa á starfsemi brissins
- bólga í görn eða þörmum (ristilbólga)
- brisbólga
- lifrabólga
- bólga í húð
- nætursviti
- vöðvaverkir
- óeðlileg nýrnapróf (aukið kreatínín í blóði)
- sársaukafull þvaglát (þvaglátstregða)
- viðbrögð við innrennsli lyfsins sem getur valdið hita eða andlitsroða

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- sveppasýking í munni
- lítill fjöldi blóðflagna með einkennum mikillar blæðingar og mars (ónæmisblóðflagnafæði)
- vanstarfsemi heiladinguls, bólga í heiladingli
- sykursýki af tegund 1
- ástand sem einkennist af vöðvamáttleysi og skyndilegri vöðvapreytu (vöðvaslensfár)
- bólga í himnu sem liggur utan um mænu og heila (heilahimnubólga)
- bólga í hjarta (hjartavöðvabólga)
- hás rödd (raddtruflun)
- örmyndun í lungnavef
- blöðrumyndun í húð
- vöðvabólga

- bólga í vöðvum og æðum
- nýrnabólga, getur dregið úr þvagmagni
- bólga í liðum (ónæmismiðluð liðbólga)
- bólga í vöðvum sem veldur verkjum eða stífleika (fjölköðvagit)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- flóðmiga
- bólga í augum (æðahjúpsbólga)
- heilabólga
- bólga í taugum (Guillain-Barré heilkenni)
- rof í þörmum
- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)
- blöðrubólga. Einkenni geta verið tíð og/eða sársaukafull þvaglát, knýjandi þvaglátaþörf, blóð í þvagi, verkur eða þrýstingur í neðri hluta kviðarholis

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- bólga í hluta af mænu (þverrofsmænubólga)
- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í braskirtli (vanstarfsemi í braskirtilsútseytingu)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMJUDO ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í efri hluta öndunarvegna
- sýking í lungum (lungnabólga)
- fá rauð blóðkorn
- fá hvít blóðkorn
- fáar blóðflögur
- vanvirkur skjaldkirtill sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- minnkuð matarlyst
- hósti
- ógleði
- niðurgangur
- uppköst
- hægðatregða
- óeðlileg lifrarpróf (aukinn aspartat amínótransferasi; aukinn alanín amínótransferasi)
- hárlos
- útbrot
- kláði
- liðverkir
- þreyta eða þróttleysi
- hiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- flensulík veikindi
- sveppasýking í munni
- fá hvít blóðkorn ásamt hita
- fá rauð blóðkorn, hvít blóðkorn og blóðflögur (blóðfrumnafæð)
- ofvirkur skjaldkirtill sem getur valdið hröðum hjartslætti eða þyngdartapi
- minni seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum sem getur valdið þreytu
- vanstarfsemi heiladinguls, heiladingulsbólga
- skjaldkirtilsbólga

- bólga í taugum sem veldur dofa, slappleika, náladofa eða brunatilfinningu í hand- og fótleggjum (útlægur taugakvilli)
- bólga í lungum (millivefslungnabólga)
- hás rödd (raddtruflun)
- bólga í munni eða vörum
- óeðlileg próf á brisstarfsemi
- kviðverkur
- bólga í görn eða þörmum (ristilbólga)
- brisbólga
- lifrabólga sem getur valdið ógleði eða minni svengdartilfinningu
- vöðvaverkir
- óeðlileg nýrnapróf (aukið kreatínín í blóði)
- sársaukafull þvaglát (þvaglátstregða)
- þroti í fótleggjum (bjúgur í útlimum)
- viðbrögð við innrennsli lyfsins sem getur valdið hita eða andlitsroða

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- tannskýkingar og sýkingar í mjúkvef munnhols
- fáar blóðflögur með einkennum mikillar blæðingar og mars (ónæmisblóðflagnafæð)
- flóðmiga
- sykursýki af tegund 1
- heilabólga
- bólga í hjarta (hjartavöðvabólga)
- örmyndun í lungnavef
- blöðrumyndun í húð
- nætursviti
- húðbólga
- vöðvabólga
- bólga í vöðvum og æðum
- nýrnabólga, getur dregið úr þvagmagni
- blöðrubólga. Einkenni geta verið tíð og/eða sársaukafull þvaglát, knýjandi þvaglátaþörf, blóð í þvagi, verkur eða þrýstingur í neðra kviðarholi
- bólga í augum (æðahjúpsbólga)
- bólga í liðum (ónæmismiðluð liðbólga)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ástand sem einkennist af vöðvamáttleysi og skyndilegri vöðvaþreytu (vöðvaslensfár)
- bólga í taugum (Guillain-Barré heilkenni)
- bólga í himnu sem liggur utan um mænu og heila (heilahimnubólga)
- rof í þörmum
- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- bólga í hluta af mænu (þverrofsmænubólga)
- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)
- bólga í vöðvum sem veldur verkjum eða stífleika (fjölvöðvagigt)

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einhverjar aukaverkananna sem taldar eru upp hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á IMJUDO

IMJUDO verður gefið á sjúkrahúsi eða á læknastofu og heilbrigðisstarfsmaður ber ábyrgð á geymslu þess.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má nota lyfið ef það er skýjað, hefur mislitast eða inniheldur sjáanlegar agnir.

Ekki má geyma ónotaðan skammt af innrennslislausninni til nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

IMJUDO inniheldur

Virka innihaldsefnið er tremelimumab.

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 20 mg af tremelimumabi.

Eitt hettuglas inniheldur annaðhvort 300 mg af tremelimumabi í 15 ml af þykkni eða 25 mg af tremelimumabi í 1,25 ml af þykkni.

Önnur innihaldsefni eru: histidin, histidin hýdróklóríð einhýdrat, trehalosi tvíhýdrat, tvínatríum edetat tvíhýdrat (sjá kafla 2 „IMJUDO inniheldur lítið magn natríums“), polysorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti IMJUDO og pakkningastærðir

IMJUDO innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni), er rotvarnarlaus, tær til aðeins ópallýsandi, litlaus til aðeins gul lausn, án sjáanlegra agna.

Lyfið er fáanlegt í pakkningum sem innihalda annaðhvort 1 hettuglas úr gleri með 1,25 ml af þykkni eða 1 hettuglas úr gleri með 15 ml af þykkni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
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 00704500

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Blöndun og gjöf innrennslisins:

- Innrennslislyf skal skoða fyrir gjöf til að athuga hvort það innihaldi agnir eða hvort litur hefur breyst. Þykknið er tær eða ópallýsandi, litlaus eða aðeins gul lausn, laus við sjáanlegar agnir. Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, hefur mislitast eða ef agnir eru sjáanlegar.
- Ekki má hrista hettuglasið.
- Dragið upp það rúmmál af þykkni sem þarf úr hettuglasinu/hettuglösunum og færið í innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar eða glúkósa 50 mg/ml (5%) lausn til inndælingar, til að búa til þynnta lausn með endanlegan styrkleika á milli 0,1 mg/ml og 10 mg/ml. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa innrennslispokanum varlega nokkrum sinnum.
- Þegar búið er að þynna lyfið skal nota það strax. Þynnta lausnin má ekki frjósa. Ef lausnin er ekki notuð strax á heildartíminn frá því að gat er gert á hettuglasið og þar til lyfjagjöf hefst ekki að vera umfram 24 klst. við 2 °C til 8 °C eða 12 klst. við stofuhita (allt að 25 °C). Ef lausnin er sett í kæli verða innrennslispokarnir að ná stofuhita fyrir notkun. Gefið innrennslislausnina í bláæð á 1 klukkustund um sæfða 0,2 eða 0,22 míkron slöngusíu með litla próteinbindingu.
- Ekki má gefa önnur lyf samtímis um sömu innrennslisslönguna.
- IMJUDO inniheldur stakan skammt. Fargið ónotuðum skammti sem eftir er í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tremelimumab eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljós fyrirliggjandi gagna um fjölvöðvagigt telur PRAC að orsakasamband milli tremelimumabs ásamt durvalumabi og fjölvöðvagigtar sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skyldi lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda tremelimumab í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tremelimumab telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda tremelimumab sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.