

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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

Tremelimumab AstraZeneca 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 músunum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær til aðeins ópallýsandi, litlaus til 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

Tremelimumab AstraZeneca 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 skal hefja meðferð með Tremelimumab AstraZeneca og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Tremelimumab AstraZeneca kemur fram í töflu 1.

Tafla 1. Ráðlagður skammtur af Tremelimumab AstraZeneca

Ábending	Ráðlagður skammtur af Tremelimumab AstraZeneca	Meðferðarlengd
Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum	<u>Meðan á krabbameinslyfjameðferð með platínu stendur:</u> 75 mg^a ásamt 1.500 mg^b af durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu^c á 3 vikna fresti (21 dagur) í 4 meðferðarlotur (12 vikur). <u>Að lokinni krabbameinslyfjameðferð með platínu:</u> 1.500 mg^c af durvalumabi á 4 vikna fresti og viðhaldsmeðferð^{c,d} með pemetrexedi sem byggist á vefjafræði á 4 vikna fresti. Gefa skal fimmta skammt af Tremelimumab AstraZeneca 75 mg^{e,f} í viku 16 ásamt 6. skammti af durvalumabi.	Að hámarki 5 skammtar. Sjúklingar fá hugsanlega færri en fimm skammta af Tremelimumab AstraZeneca ásamt 1.500 mg af durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu ef sjúkdómur versnar eða eiturrhrif eru óásættanleg.

^a Fyrir Tremelimumab AstraZeneca, 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 Tremelimumab AstraZeneca 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.

^b Þegar Tremelimumab AstraZeneca er gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu, sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir durvalumabs fyrir upplýsingar varðandi skammta.

^c Þegar Tremelimumab AstraZeneca er gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu, sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir nab-paclitaxel, gemcitabin, pemetrexed og carboplatin eða cisplatin fyrir upplýsingar varðandi skammta.

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

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

^f Ef sjúklingar fá færri en 4 meðferðarlotur af platínukrabbameinslyfi skal gefa þær meðferðarlotur sem eftir eru af Tremelimumab AstraZeneca (allt að 5 samtals) eftir að krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu hefur verið gefin.

Ekki er ráðlagt að stækka eða minnka skammt Tremelimumab AstraZeneca þegar það er gefið ásamt durvalumabi. Hugsanlega þarf að gera hlé á skömmtum eða hætta þeim á grundvelli öryggis einstaklingsins og þolanleika, sjá töflu 2.

Leiðbeiningar um ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðra aukaverkana eru í töflu 2 (sjá kafla 4.4). Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir durvalumab.

Tafla 2. Breytingar á meðferð og ráðlagðar ráðstafanir fyrir Tremelimumab AstraZeneca ásamt durvalumabi

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð	Meðferð með barksterum, nema ef annað er tekið fram ^b
Ónæmismiðluð lungnabólga/ millivefslungnasjúkdómur	Stig 2	Skammtahlé ^c	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið	
Ónæmismiðluð lifrabólga	ALAT eða ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN eða heildarbilirúbín > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Skammtahlé ^c	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	ALAT eða ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Gera hlé á skömmtum durvalumabs og hætta alfarið meðferð Tremelimumab AstraZeneca	
	Samhliða ALAT eða ASAT > 3 x ULN og heildarbilirúbín > 2 x ULN ^d	Hætta alfarið	
	ALAT eða ASAT > 10 x ULN eða heildarbilirúbín > 3 x ULN		
Ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur	Stig 2	Skammtahlé ^c	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið	
Þarmarof	ÖLL stig	Hætta alfarið	Leitið strax ráða hjá skurðlækni ef grunur vaknar um þarmarof
Ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólga	Stig 2-4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt	Meðferð við einkennum, sjá kafla 4.8
Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils	Stig 2-4	Engar breytingar	Hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni eftir klínískum ábendingum
Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta eða heiladingulsbólga/vanvirkni heiladinguls	Stig 2-4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman og

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð	Meðferð með barksterum, nema ef annað er tekið fram ^b
			hormónauppþótarmeðferð eftir klíniskum ábendingum
Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1	Stig 2-4	Engar breytingar	Hefja meðferð með insúlíni eftir klíniskum ábendingum
Ónæmismiðluð nýrnabólga	Stig 2 með kreatínín í sermi > 1,5 - 3 x (ULN eða upphafsgildi)	Skammtahlé ^c	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	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	Skammtahlé ^c	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 3		
	Stig 4	Hætta alfarið	
Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga	Stig 2 - 4	Hætta alfarið	Hefja gjöf á 2 til 4 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman ^c
Ónæmismiðluð vöðvabólga/fjölvöðvabólga	Stig 2 eða 3	Skammtahlé ^{c,f}	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 4	Hætta alfarið	
Innrennslistengd viðbrögð	Stig 1 eða 2	Stöðva eða hægja á innrennsli	Íhuga má lyfjaforgjöf sem forvörn gegn næstu innrennslistengdu viðbrögðum
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið	Meðhöndla skal veruleg innrennslistengd viðbrögð samkvæmt staðbundnum stofnanaleiðbeiningum, viðeigandi klíniskum leiðbeiningum og/eða staðbundnum leiðbeiningum
Sýking	Stig 3 eða 4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt	

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð	Meðferð með barksterum, nema ef annað er tekið fram ^b
Ónæmismiðlað vöðvaslensfár	Stig 2 - 4	Hætta alfarið	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
Ónæmismiðluð heilabólga	Stig 2 - 4	Hætta alfarið	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir ^c	Stig 2 eða 3	Skammtahlé ^d	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 4	Hætta alfarið	
Aukaverkanir sem eru ekki ónæmismiðlaðar	Stig 2 og 3	Skammtahlé þar til ≤ 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 Þegar aukaverkun gengur til baka að ≤ stigi 1 á að draga smám saman úr barksterameðferð og halda því áfram í minnst 1 mánuð. Hafa má í huga að auka skammt barkstera og/eða nota altæk ónæmisbælandi lyf til viðbótar ef aukaverkun versnar eða gengur ekkert til baka.

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

^d Fyrir sjúklinga með hækkun af öðrum orsökum skal fylgja leiðbeiningum fyrir aukningu á ASAT eða ALAT án samhliða aukningar á bilirúbíni.

^e Ef enginn bati verður innan 2 til 3 daga þrátt fyrir barksterameðferð á tafarlaust að hefja ónæmisbælandi viðbótarmeðferð. Ef bati verður (< stig 1) á að draga smám saman úr barksterameðferð og halda því áfram í minnst 1 mánuð.

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

^g Felur í sér ónæmismiðlaða blóðflagnafæð og brisbólgu.

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

Við grun um ónæmismiðlaðar aukaverkanir skal gera fullnægjandi mat til að staðfesta sjúkdómsorsök eða útiloka aðrar orsakir.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tremelimumab AstraZeneca hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2). Upplýsingar fyrir sjúklinga 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun Tremelimumab AstraZeneca er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir næg gögn hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi til að hægt sé að ráðleggja skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Upplýsingar frá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi eru takmarkaðar. Þar sem lifrarstarfsemi á lítinn þátt í úthreinsun tremelimumabs er skammtaaðlögun Tremelimumab AstraZeneca ekki ráðlögð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, því ekki er gert ráð fyrir að útsetning breytist (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Tremelimumab AstraZeneca er til notkunar í bláæð, það er gefið með innrennsli í bláæð eftir þynningu, á 1 klukkustund.

Þegar Tremelimumab AstraZeneca er gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu, á að gefa Tremelimumab AstraZeneca fyrst, því næst durvalumab og síðan krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu á degi lyfjagjafar.

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

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu eru gefin sem aðskilin innrennsli í bláæð. Tremelimumab AstraZeneca 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 innrennislípoka 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 Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca og stytta má tímann milli þess sem innrennsli durvalumabs klárast og krabbameinslyfjameðferð er hafin í 30 mínútur.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti 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 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.

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 og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. óeðlilegra lifrarprófa fyrir meðferð og reglulega meðan á meðferð með tremelimumabi ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð standur, og eins og klínískt mat segir til um. Gera skal ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðar lifrabólgu eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

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 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 og einkenna ristilbólgu/niðurgangs og þarmarofs og grípa til ráðstafana eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

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 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 standur 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.

Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta

Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta kom fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna um vanvirkni nýrnahetta. Gera skal ráðstafanir vegna vanvirkni nýrnahetta með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

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 og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. klínískra teikna og einkenna sykursýki af tegund 1. Gera skal ráðstafanir vegna sykursýki af tegund 1 með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanvirkni heiladinguls

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga eða vanvirkni heiladinguls kom fram hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. klínískra teikna og einkenna heiladingulsbólgu og vanvirkni heiladinguls. Gera skal ráðstafanir vegna heiladingulsbólgu eða vanvirkni heiladinguls með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

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 og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. óeðlilegra nýrnaprófa fyrir meðferð, reglulega meðan á meðferð standur og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

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 og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslosi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með PD-1 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.

Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga

Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga, sem getur verið banvæn, 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 hjartavöðvabólgu og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

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 við gjöf ásamt durvalumabi geta aðrar hugsanlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir komið fram. Eftirtaldir ónæmistengdar aukaverkanir hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með tremelimumabi ásamt durvalumabi: vöðvaslensfár, vöðvabólga, fjölvöðvabólga, mengisbólga, heilabólga, Guillain-Barré heilkenni, ónæmisblóðflagnafæð og blöðrubólga án sýkingar. Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

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 og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Gera á ráðstafanir vegna innrennslistengdra viðbragða eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

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

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 bóluþefni 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 brotthvarfsleiðir tremelimumabs eru próteiníðurbrot innan átfrumukerfis eða marksækin dreifing og brotthvarf, 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 cisplatins 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 verkunarhátta hefur tremelimumab hugsanlega áhrif á að meðgöngu sé viðhaldið og getur valdið fósturskaða þegar það er notað hjá barnshafandi konum. Í æxlunarrannsóknum hjá dýrum var gjöf tremelimumabs hjá cynomolgus öpum með fangi meðan á líffæramyndun í fóstri stóð ekki tengd við skaðleg áhrif hjá móður eða einhver áhrif á að meðgöngu væri viðhaldið eða fósturþroska (sjá kafla 5.3). Vitað er að IgG2 úr mönnum fer yfir fylgjuþróskuld. Tremelimumab 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. IgG2 úr mönnum berst yfir í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana af völdum tremelimumabs hjá börnum sem eru á brjósti er konum með barn á brjósti ráðlagt að gefa barni ekki brjóst meðan á meðferð 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 sást íferð einkjarna frumna í blöðruhálskirtli og legi í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta (sjá kafla 5.3). Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna varðandi frjósemi er ekki þekkt.

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

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 ($> 20\%$) aukaverkanirnar voru blóðleysi (49,7%), ógleði (41,5%), daufkyrningafæð (41,2%), þreyta (36,1%), útbrot (25,8%), blóðflagnafæð (24,5%) og niðurgangur (21,5%). Algengustu ($> 2\%$) aukaverkanirnar af stigi ≥ 3 voru daufkyrningafæð (23,9%), blóðleysi (20,6%), lungnabólga (9,4%), blóðflagnafæð (8,2%), hvítfrumnafæð (5,5%), þreyta (5,2%), aukning lípasa (3,9%), aukning amýlasa (3,6%), daufkyrningafæð með hita (2,4%), ristilbólga (2,1%) og aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (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 AstraZeneca ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu í POSEIDON rannsókninni, þar sem 330 sjúklingar fengu tremelimumab. Miðgildi útsetningar fyrir tremelimumabi var 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 og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu

	Tremelimumab ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu		
Hugtak	Öll stig (%)		Stig 3-4 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Sýkingar í efri hluta öndunarvegara ^a	Mjög algengar	15,5	0,6
Lungnabólga ^b	Mjög algengar	14,8	7,3

	Tremelimumab ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu		
Hugtak	Öll stig (%)		Stig 3-4 (%)
Inflúensa	Algengar	3,3	0
Hvítsveppasýking í munni	Algengar	2,4	0,3
Sýkingar í tönnum og í mjúkvef munnhols ^c	Sjaldgæfar	0,6	0,3
Blóð og eitlar			
Blóðleysi ^d	Mjög algengar	49,7	20,6
Daufkyrningafæð ^{d,e}	Mjög algengar	41,2	23,9
Blóðflagnafæð ^{d,f}	Mjög algengar	24,5	8,2
Hvítfrumnafeð ^{d,g}	Mjög algengar	19,4	5,5
Daufkyrningafæð með hita ^d	Algengar	3,0	2,1
Blóðfrumnafeð ^d	Algengar	1,8	0,6
Ónæmisblóðflagnafæð	Sjaldgæfar	0,3	0
Innkirtlar			
Vanvirkni skjaldkirtils ^h	Mjög algengar	13,3	0
Ofvirkni skjaldkirtils ⁱ	Algengar	6,7	0
Vanvirkni nýrnaheitta	Algengar	2,1	0,6
Heiladingulsbrestur/ heiladingulsbólga	Algengar	1,5	0,3
Skjaldkirtilsbólga ^j	Algengar	1,2	0
Flóðmiga	Sjaldgæfar	0,3	0,3
Sykursýki af tegund 1	Sjaldgæfar	0,3	0,3
Efnaskipti og næring			
Minnkuð matarlyst ^d	Mjög algengar	28,2	1,5
Taugakerfi			
Heilabólga ^k	Sjaldgæfar	0,6	0,6
Vöðvaslensfár ^l	Tíðni ekki þekkt		
Guillain-Barré heilkenni ^l	Tíðni ekki þekkt		
Mengisbólga ^l	Tíðni ekki þekkt		
Hjarta			
Hjartavöðvabólga ^m	Sjaldgæfar	0,3	0
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Hósti/hósti með uppgangi	Mjög algengar	12,1	0
Millivefslungnabólga ⁿ	Algengar	4,2	1,2
Raddtruflun	Algengar	2,4	0
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	0,6	0
Meltingarfæri			
Ógleði ^d	Mjög algengar	41,5	1,8
Niðurgangur	Mjög algengar	21,5	1,5
Hægðatregða ^d	Mjög algengar	19,1	0
Uppköst ^d	Mjög algengar	18,2	1,2
Munnbólga ^{d,o}	Algengar	9,7	0
Aukning amýlasa ^l	Algengar	8,5	3,6
Kviðverkir ^p	Algengar	7,3	0
Aukning lípasa ^l	Algengar	6,4	3,9
Risilbólga ^q	Algengar	5,5	2,1
Brisbólga ^r	Algengar	2,1	0,3
Þarmarof ^l	Tíðni ekki þekkt		
Rof í digurgirni ^l	Tíðni ekki þekkt		
Lifur og gall			
Aukning aspartat amínótransferasa eða aukning alanín amínótransferasa ^s	Mjög algengar	17,6	2,1

	Tremelimumab ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu		
Hugtak	Öll stig (%)		Stig 3-4 (%)
Lifrabólga ^t	Algengar	3,9	0,9
Húð og undirhúð			
Hárlos ^d	Mjög algengar	10,0	0
Útbrot ^u	Mjög algengar	26,1	1,5
Kláði	Mjög algengar	10,9	0
Húðbólga	Sjaldgæfar	0,6	0
Nætursviti	Sjaldgæfar	0,6	0
Blöðrusóttarlíki	Sjaldgæfar	0,3	0,3
Stoðkerfi og bandvefur			
Vöðvaverkir	Algengar	4,2	0
Vöðvabólga	Sjaldgæfar	0,3	0,3
Fjölvöðvabólga	Sjaldgæfar	0,3	0,3
Liðverkur	Mjög algengar	12,4	0,3
Nýru og þvágfæri			
Hækkað kreatínín í blóði	Algengar	6,4	0,3
Þvaglátstregða	Algengar	1,5	0
Nýrnabólga	Sjaldgæfar	0,6	0
Blöðrubólga án sýkingar	Sjaldgæfar	0,3	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Þreyta ^d	Mjög algengar	36,1	5,2
Hiti	Mjög algengar	16,1	0
Bjúgur á útlimum ^v	Algengar	8,5	0
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			
Innrennslistengd viðbrögð ^w	Algengar	3,9	0,3

^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 tannigerða (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 hvíttra blóðkorna.

^h Nær til aukningar á skjaldkirtilsörvandi hormóni í blóði og vanvirkni skjaldkirtils.

ⁱ Nær til minnkunar á skjaldkirtilsörvandi hormóni í blóði og ofvirkni skjaldkirtils.

^j Nær til sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólgu og skjaldkirtilsbólgu.

^k Nær til heilabólgu og sjálfsnæmisheilabólgu.

^l Aukaverkun kom ekki fram í POSEIDON rannsókninni en hefur verið greint frá hjá sjúklingum sem fá durvalumab eða tremelimumab + durvalumab í klínískum rannsóknum öðrum en POSEIDON.

^m Nær til hjartavöðvabólgu vegna sjálfsnæmis.

ⁿ Nær til ónæmismíðlaðrar millivefslungnabólgu og millivefslungnabólgu.

^o Nær til bólgu í slímhúð og munnbólgu.

^p Nær til kyðverkja, verkja í neðri hluta kviðar, verkja í efri hluta kviðar og verkja á hliðarsvæði kviðar.

^q Nær til ristilbólgu, garnabólgu og garna- og ristilbólgu.

^r Nær til sjálfsnæmisbrislbólgu og brislbólgu.

^s Nær til aukningar á alanín aminótransferasa, aukningar á aspartat aminótransferasa, aukningar á lifrarentímum og aukningar á transaminösum.

^t Nær til sjálfsnæmislifrabólgu, lifrabólgu, bráðrar lifrabólgu, eiturvekunar á lifur og ónæmismiðlaðrar lifrabólgu.

^u Nær til exems, roðapots, útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot og útbrot með graftarbólum.

^v Nær til bjúgs á útlimum og þrota á útlimum.

^w 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 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. Nákvæm lýsing á marktækum aukaverkunum fyrir tremelimumab, þegar það var gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platinu, er gefin ef klínískt mikilvægur munur samanborið við tremelimumab ásamt durvalumabi sást. Leiðbeiningum um ráðstafanir vegna þessara aukaverkana er lýst í kafla 4.4.

Ónæmismiðluð millivefslungnabólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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.

Ónæmismiðluð ristilbólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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.

Sjaldgæft var að greint væri frá þarmarofi og rofi í digurgirni hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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.

Ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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). Átján 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.

Ónæmismiðluð skjaldkirtilsbólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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.

Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi kom ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta 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.

Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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.

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanstarfsemi heiladinguls

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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.

Ónæmismiðluð útbrot

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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.

Innrennslistengd viðbrögð

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni varðandi tremelimumab ásamt durvalumabi 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, 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 kreatínins 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%.

Mótefnamyndun

Eins og á við um öll lyfjaprótein er hætta á mótefnamyndun. Mótefnamyndun með tremelimumabi byggist á sameinuðum gögnum hjá 1.337 sjúklingum sem fengu tremelimumab sem nam 75 mg eða 1 mg/kg og hægt er að mæla lyfjamótefni hjá. Hundrað fjórtíu og þrír sjúklingar (10,7%) mældust jákvæðir fyrir meðferðartengdu lyfjamótefni. Hlutleysandi mótefni gegn tremelimumabi greindust hjá 8,9% (119/1.337) sjúklinga. Tilvist lyfjamótefnis hafði ekki áhrif á lyfjahvörf tremelimumabs og engin sýnileg áhrif á öryggi sást.

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

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 fyrirliggjandi 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.

Samliðagið tremelimumabs, sem er CTLA-4 hemill, og durvalumabs sem er PD-L1 hemill, leiðir af sér aukna svörun gegn æxlum í lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum. Í æxlislikönunum hjá einsgena músun leiddi tvöföld blokkun PD-L1 og CTLA-4 til aukinnar virkni gegn æxlum.

Verkun og öryggi

NSCLC – POSEIDON rannsókn

POSEIDON var rannsókn sem var hönnuð til að meta verkun durvalumabs með eða án Tremelimumab AstraZeneca 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 frávíka 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 Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca og/eða durvalumabs (sjá kafla 4.4).

Slembiröðun var lagskipt m.t.t. PD-L1 tjáningar æxlisfruma (TC) ($TC \geq 50\%$ 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 Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca 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 (samtsals 6 lotur eftir slembiröðun), samkvæmt klínisku 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 carboplatíni sem nam AUC 5-6 eða cisplatíni 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 cisplatíni sem nam 75 mg/m² eða carboplatíni 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 carboplatíni sem nam AUC 5-6 á degi 1 á 3 vikna fresti.

Gefnir voru allt að 5 skammtar af Tremelimumab AstraZeneca 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 versunar 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 versunar sjúkdóms og heildarlifun fyrir Tremelimumab AstraZeneca + 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 versunar 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 færnis skor 0 (33,4%), WHO/ECOG færnis skor 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 Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (hópur 1) samanborið við eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (hópur 3). Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu sýndi tölfræðilega marktækan ávinning varðandi lifun án versunar sjúkdóms samanborið við eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu. Niðurstöður eru teknar saman hér á eftir.

Tafla 4. Niðurstöður verkunar í POSEIDON rannsókninni

	Hópur 1: Tremelimumab AstraZeneca+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}		
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.

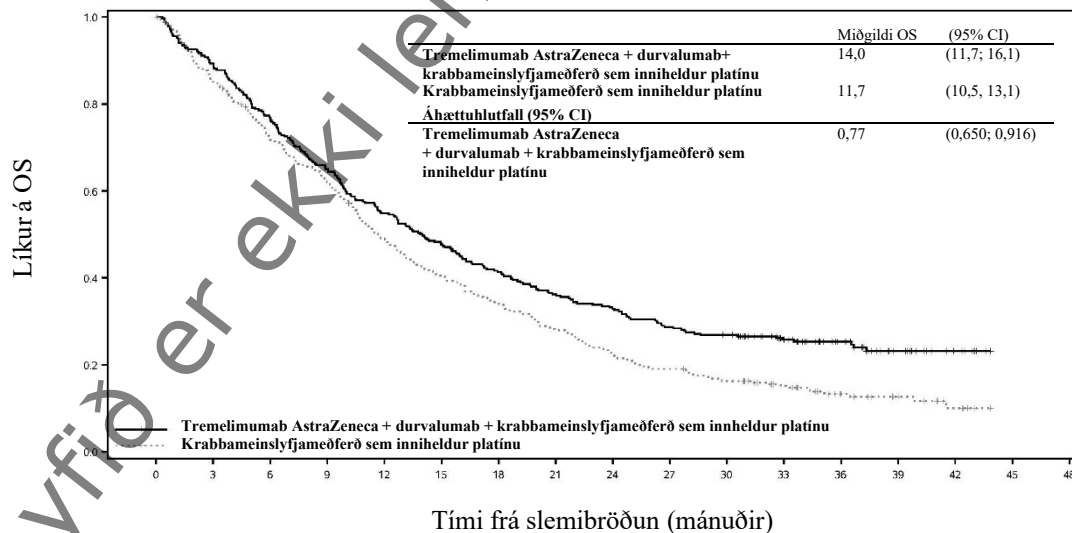
^c 2-hliða p-gildi byggt á log-rank prófi sem er lagskipt eftir PD-L1, vefjafræði og sjúkdómsstigi.

^d Staðfest hlutlægt svörun.

^e Eftirágreining (Post-hoc analysis)

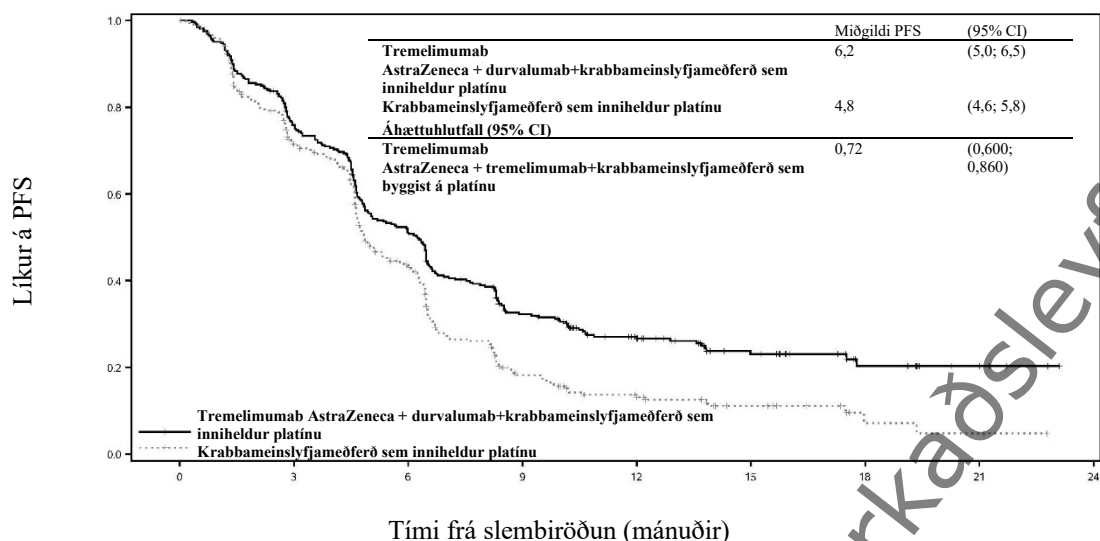
NR=Ekki náð, CI=Öryggisbil

Mynd 1. 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
Tremelimumab AstraZeneca + 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 2. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar (PFS)

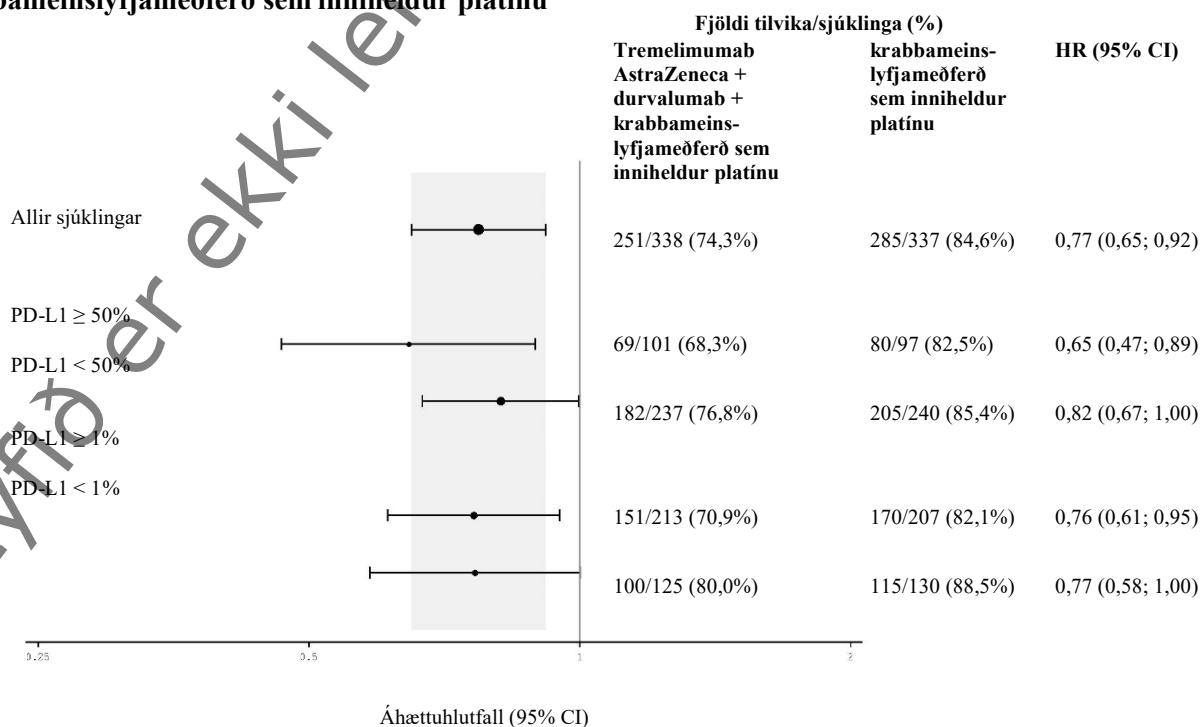


Fjöldi sjúklinga í hættu

Mánuðir	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + 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 3 eru teknar saman verkunarniðurstöður heildarlifunar m.t.t. PD-L1 tjáningar í æxli í fyrirfram skilgreindum greiningum á undirhópum.

Mynd 3. Forest graf fyrir heildarlifun m.t.t. PD-L1 tjáningar fyrir Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu samanborið við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu



Aldraðir

Alls voru 75 sjúklingar 75 ára og eldri í hópnum sem fengu Tremelimumab AstraZeneca 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 heildarlífun sást fyrir Tremelimumab AstraZeneca 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

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Tremelimumab AstraZeneca hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á illkynja æxlum (nema æxlum í miðtaugakerfi, æxlum í blóðmyndandi vef og eitilfrumnavef). Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tremelimumabs voru metin fyrir bæði einlyfjameðferð og ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu.

Lyfjahvörf 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. Lyfjahvarfaútsetning jókst í hlutfalli við skammta (línuleg lyfjahvörf) sem námu ≥ 75 mg. Jafnvægi var náð eftir um það bil 12 vikur. Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum sem tók til 1.605 sjúklinga sem fengu tremelimumab sem einlyfjameðferð eða ásamt durvalumabi með eða án krabbameinslyfjameðferðar á skammtabilinu ≥ 75 mg (eða 1 mg/kg) á 3 eða 4 vikna fresti var margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi (V_{ss}) 6,33 l. Úthreinsun tremelimumabs (CL) minnkaði með tímanum þegar það var gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem leiddi til að margfeldismeðaltal úthreinsunar við jafnvægi (CL_{ss}) var 0,309 l/sólarhring; minnkun CL_{ss} var ekki talin skipta klínískt máli. Margfeldismeðaltals lokahelmingunartíminn var um það bil 14,2 dagar. Aðalbrotthvarfsleiðir tremelimumabs eru próteinniðurbrot innan átfrumukerfis eða marksækin dreifing og brotthvarf.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn, kynþáttur

Aldur (22 – 97 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 lyfjahvörf 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 lyfjahvörf tremelimumabs. Áhrif verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi ($CrCl$ 15 til 29 ml/mín.) á lyfjahvörf 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) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf tremelimumabs.

Áhrif miðlungsmikillar skerðingar á lifrarstarfsemi (bilirúbín > 1,5 til 3 x ULN og hvaða ASAT sem er) eða verulegrar skerðingar á lifrarstarfsemi (bilirúbín > 3,0 x ULN og hvað ASAT sem er) á lyfjahvörf 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 lifur er ekki gert ráð fyrir að breyting á lifrarstarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir tremelimumabi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðileg áhrif hjá dýrum

Í 6 mánaða rannsókninni á langvarandi áhrifum á cynomolgus apa tengdist meðferð með tremelimumabi skammtaháðri tíðni þráláts niðurgangs og útbrot, hrúðurs og opinna sára, sem voru skammtatakmarkandi. Þessi klínísku teikn tengdust einnig minnkaðri matarlyst og líkamspyngd og bólgu í útlægum eitlum. Vefjameinafræðilegar niðurstöður sem tengjast þeim klínísku niðurstöðum sem komu fram voru m.a. langvarandi bólga í botnristli og ristli sem gengu til baka, einkjarna frumuíferð 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 og þurftu stuðningsmeðferð. Skammturinn veitti öryggisbil byggt á útsetningu sem nam 3 fyrir klínískt viðeigandi útsetningu (að teknu tilliti til mismunandi virkni milli tegunda).

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif tremelimumabs og eituráhrif á erfðaeefni 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 klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir frjósemi 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-hydroklóríð 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

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 fláts og innihald

1,25 ml af þykkni í 2 ml hettuglasi úr gleri, gerð 1, með mjúkum gúmmítappa og fjólubláu álinnsigli sem fletta má af inniheldur 25 mg af tremelimumabi. Pakkningastærð er 1 hettuglas.

15 ml af þykkni í 20 ml hettuglasi úr gleri, gerð 1, með mjúkum gúmmítappa og dökkbláu álinnsigli sem fletta má af inniheldur 300 mg af tremelimumabi. Pakkningastærð er 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur lausnar

Tremelimumab AstraZeneca 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.
Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca sem þarf úr hettuglasinu/hettuglösunum og færið í innrennslispoka fyrir bláæð (i.v.) 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 lausnir séu sæfðar.
- Ekki má stinga aftur í hettuglasið eftir að lyfið hefur verið dregið úr því.
- Fargið öllum leifum sem eftir eru í hettuglasinu.

Lyfjagjöf

- Gefið innrennislíslausnina 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 innrennisslöngunni.

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

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 ABYRGIR 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 Tremelimumab AstraZeneca 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 fræðslufni 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 Tremelimumab AstraZeneca er markaðssett hafi allir læknar sem búist er við að noti Tremelimumab AstraZeneca 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 ráða 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.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
tremelimumab

2. VIRK(T) EFNIR

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. HJÁLPAREFNIR

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/1/22/1712/001 25 mg hettuglas

EU/1/22/1712/002 300 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

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tremelimumab AstraZeneca 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. ANNAD

AstraZeneca

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tremelimumab AstraZeneca 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 lækninn 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 Tremelimumab AstraZeneca og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Tremelimumab AstraZeneca
3. Hvernig gefa á Tremelimumab AstraZeneca
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tremelimumab AstraZeneca
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tremelimumab AstraZeneca og við hverju það er notað

Tremelimumab AstraZeneca 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. Tremelimumab AstraZeneca verkar með því að hjálpa ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameininu.

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

Vegna þess að Tremelimumab AstraZeneca verður gefið ásamt öðrum lyfjum við krabbameini er mikilvægt að þú lesir einnig fylgiseðla þeirra lyfja. Ef þú ert með spurningar um hvernig Tremelimumab AstraZeneca verkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað lyfinu skaltu spyrja lækninn eða lyfjafræðing.

2. Áður en byrjað er að gefa Tremelimumab AstraZeneca

Ekki má gefa Tremelimumab AstraZeneca

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður Tremelimumab AstraZeneca er gefið ef:

- þú ert með sjálfsofnæmissjúkdóm (sjúkdóm þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst á eigin frumur).
- þú hefur fengið líffæraígræðslu.
- þú ert með lungnavandamál eða öndunarvandamál.
- þú ert með lifrарvandamál.

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

Þegar þú færð Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca eða stöðvað meðferðina með Tremelimumab AstraZeneca. 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 oftar 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, þyngdaráukning 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, sætt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita (geta verið einkenni **sykursyki**)
- 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 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**)
- verkur, máttleysi og lömun í utlimum (geta verið einkenni bólgu í **taugum**, Guillain-Barré heilkenni)
- 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 má nota Tremelimumab AstraZeneca hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tremelimumab AstraZeneca

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 Tremelimumab AstraZeneca stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Brjóstagið

Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort Tremelimumab AstraZeneca berst í brjóstamjólki.

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 Tremelimumab AstraZeneca hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó skaltu sýna varkárni við akstur og notkun véla ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á einbeitingu og viðbragðsflýti.

Tremelimumab AstraZeneca inniheldur lítið magn natríums

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

3. Hvernig gefa á Tremelimumab AstraZeneca

Þér verður gefið Tremelimumab AstraZeneca á sjúkrahúsi eða á læknastöð undir eftirliti reynds læknis.

Lyfið er gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð.

Ráðlagður skammtur er:

- Ef líkamspýngd er 34 kg eða meira er skammturinn 75 mg á 3 vikna fresti
- Ef líkamspýngd er undir 34 kg er skammturinn 1 mg á hvert kg líkamspýngdar á 3 vikna fresti

Læknirinn mun gefa þér Tremelimumab AstraZeneca með dreypi í bláæð (innrennsli) sem stendur yfir í um það bil 1 klukkustund.

Yfirleitt færðu samtals 5 skammta af Tremelimumab AstraZeneca. 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 Tremelimumab AstraZeneca er gefið ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð færðu Tremelimumab AstraZeneca fyrst, svo durvalumab og síðan krabbameinslyfjameðferð.

Ef þú gleymir að mæta í gjöf Tremelimumab AstraZeneca

Mjög mikilvægt er að þú gleymir ekki neinum skammti af þessu lyfi. **Hringdu strax í lækinn** og fæðu 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 Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð:

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 (blóðfrumnaþæði)
- 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 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 (þjúgur í útlimum)
- viðbrögð við innrennsli lyfsins sem getur valdið hita eða andlitsroða

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

- tannsykingar og sýkingar í mjúkvef munnhols
- fáar blóðflögur með einkennum mikillar blæðingar og mars (ónæmisblóðflagnafæði)
- 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.

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

- 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

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 Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca verður gefið á sjúkrahúsi eða á læknaðstöfu 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

Tremelimumab AstraZeneca inniheldur

Virka innihaldsefnið er tremelimumab.

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

Hvert 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 „Tremelimumab AstraZeneca inniheldur lítið magn natríums“), polysorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Tremelimumab AstraZeneca og pakkningastærðir

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

Lyfið er fánlegt 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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

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 skóðað fyrir gjöf til að athuga hvort það innihaldi agnir eða hvort litur hefur breyst. Þykknið er tær til ópallýsandi, litlaus til 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.
- Tremelimumab AstraZeneca inniheldur stakan skammt. Fargið ónotuðum skammti sem eftir er í hettuglasinu.

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi