

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMJUDO 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg tremelimumab.

Ett hetteglass på 1,25 ml konsentrat inneholder 25 mg tremelimumab.

Ett hetteglass på 15 ml konsentrat inneholder 300 mg tremelimumab.

Tremelimumab er et humant monoklonalt antistoff mot cytotoksisk T-lymfocyt-antigen 4 (CTLA-4) immunoglobulin G2 IgG2a produsert i murine myelomceller ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri eller nesten fri for synlige partikler. Oppløsningen har en pH-verdi på ca. 5,5 og en osmolalitet på ca. 285 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

IMJUDO i kombinasjon med durvalumab er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).

IMJUDO i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) uten sensibiliserende EGFR-mutasjoner eller ALK-positive mutasjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må startes opp og overvåkes av en lege med erfaring i kreftbehandling.

Dosering

Den anbefalte dosen av IMJUDO er vist i tabell 1. IMJUDO administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 1 time.

Når IMJUDO administreres i kombinasjon med andre terapeutiske midler, skal du se preparatomtalen (SmPC) for de terapeutiske midlene for å få mer informasjon.

Tabell 1. Anbefalt dose av IMJUDO

Indikasjon	Anbefalt IMJUDO-dose	Behandlingsvarighet
Avansert eller inoperabel HCC	300 mg ^a IMJUDO som en enkeltdose administrert i kombinasjon med 1500 mg ^a durvalumab på syklus 1/dag 1, etterfulgt av durvalumab monoterapi hver 4. uke.	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Metastatisk NSCLC	<u>Under platinum-kjemoterapi:</u> 75 mg^b i kombinasjon med 1500 mg durvalumab og platinumbasert kjemoterapi hver 3. uke (21 dager) i 4 sykluser (12 uker). <u>Etter platinum-kjemoterapi:</u> 1500 mg durvalumab hver 4. uke og histologibasert pemetreksed vedlikeholdsbehandling^c hver 4. uke. En femte dose med 75 mg^{d,e} IMJUDO bør gis i uke 16 samtidig med durvalumab dose 6.	Opptil maksimalt 5 doser. Pasienter kan gis mindre enn fem doser IMJUDO i kombinasjon med 1500 mg durvalumab og platinumbasert kjemoterapi ved sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

^a For IMJUDO; HCC pasienter med en kroppsvekt på 40 kg eller lavere må gis vektbasert dosering tilsvarende 4 mg/kg IMJUDO til kroppsvekten øker til over 40 kg. For durvalumab; pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må gis vektbasert dosering tilsvarende 20 mg/kg durvalumab til kroppsvekten øker til over 30 kg.

^b For IMJUDO; pasienter med metastatisk NSCLC med en kroppsvekt på 34 kg eller lavere må gis vektbasert dosering tilsvarende 1 mg/kg IMJUDO inntil kroppsvekten øker til over 34 kg. For durvalumab; pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må gis 20 mg/kg durvalumab inntil kroppsvekten øker til over 30 kg.

^c Vurder vedlikeholdsadministrasjon med pemetreksed for ikke-plateepitelpasienter som har fått behandling med pemetreksed og karboplatin/cisplatin i platinumbasert kjemoterapistadiet.

^d I tilfelle doseforsinkelse(r), kan det gis en femte dose IMJUDO etter uke 16, sammen med durvalumab.

^e Hvis pasienter får færre enn 4 sykluser med platinumbasert kjemoterapi, bør de gjenværende syklusene med IMJUDO (opptil totalt 5) gis sammen med durvalumab i fasen etter platinum-kjemoterapi.

Doseøkning eller -reduksjon anbefales ikke under behandling med IMJUDO i kombinasjon med durvalumab. Å holde tilbake dosen eller seponering kan være nødvendig ut fra individuell sikkerhet og toleranse.

Retningslinjer for håndtering av immunmedierte bivirkninger er beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.4, for ytterligere informasjon om behandlingsanbefalinger, overvåking og evaluering). Se også preparatomtalen for durvalumab.

Tabell 2. Behandlingsmodifikasjoner for IMJUDO i kombinasjon med durvalumab

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlingsmodifikasjon
Immunmediert pneumonitt / interstitiell lungesykdom	Grad 2	Hold tilbake dosen ^b

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlings-modifikasjon
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent
Immunmediert hepatitt	ALAT eller ASAT > 3 – ≤ 5 x ULN eller total bilirubin > 1,5 – ≤ 3 x ULN	Hold tilbake dosen ^b
	ALAT eller ASAT > 5 – ≤ 10 x ULN	Hold tilbake durvalumab og seponer IMJUDO permanent (når aktuelt)
	Samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN og total bilirubin > 2 x ULN ^c	Seponer permanent
	ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller total bilirubin > 3 x ULN	
Immunmediert hepatitt ved HCC (eller sekundær tumoraffeksjon av leveren med unormale baseline- verdier) ^d	ALAT eller ASAT > 2,5 – ≤ 5 x BLV og ≤ 20 x ULN	Hold tilbake dosen ^b
	ALAT eller ASAT > 5 – 7 x BLV og ≤ 20 x ULN eller samtidig ALAT eller ASAT 2,5 – 5 x BLV og ≤ 20 x ULN og total bilirubin > 1,5 – < 2 x ULN ^c	Hold tilbake durvalumab og seponer IMJUDO permanent (når aktuelt)
	ALAT eller ASAT > 7 x BLV eller > 20 x ULN, det som inntreffer først, eller bilirubin > 3 x ULN	Seponer permanent
Immunmediert kolitt eller diaré	Grad 2	Hold tilbake dosen ^b
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent ^e
Tarmperforasjon	UANSETT grad	Seponer permanent
Immunmediert hypertyreose, tyreoiditt	Grad 2–4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil
Immunmediert hypotyreose	Grad 2-4	Ingen endringer

Bivirkninger	Alvorlighet^a	Behandlings-modifikasjon
Immunmediert binyrebarksvikt, hypofysitt/ hypopituitarisme	Grad 2–4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil
Immunmediert diabetes mellitus type 1	Grad 2–4	Ingen endringer
Immunmediert nefritt	Grad 2 med serumkreatinin > 1,5 – 3 x (ULN eller baseline)	Hold tilbake dosen ^b
	Grad 3 med serumkreatinin > 3 x baseline eller > 3 – 6 x ULN, Grad 4 med serumkreatinin > 6 x ULN	Seponer permanent
Immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid)	Grad 2 i > 1 uke eller grad 3	Hold tilbake dosen ^b
	Grad 4	Seponer permanent
Immunmediert myokarditt	Grad 2–4	Seponer permanent
Immunmediert myositt/polymyositt/rabdomyolyse	Grad 2 eller 3	Hold tilbake dosen ^{b,f}
	Grad 4	Seponer permanent
Infusjons-relaterte reaksjoner	Grad 1 eller 2	Avbryt infusjonen eller senk infusjonshastigheten
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent
Immunmediert myasthenia gravis	Grad 2–4	Seponer permanent
Immunmediert transvers myelitt	Alle grader	Seponer permanent
Immunmediert meningitt	Grad 2	Hold tilbake dosen ^b
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlings-modifikasjon
Immunmediert encefalitt	Grad 2–4	Seponer permanent
Immunmediert Guillain-Barrés syndrom	Grad 2–4	Seponer permanent
Andre immunmedierte bivirkninger ^g	Grad 2 eller 3	Hold tilbake dosen ^b
	Grad 4	Seponer permanent
Ikke-immunmedierte bivirkninger	Grad 2 og 3	Hold tilbake dosen inntil ≤ grad 1 eller tilbake til baseline
	Grad 4	Seponer permanent ^h

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, versjon 4.03. ALAT: alanin-aminotransferase, ASAT: aspartat-aminotransferase, ULN: øvre normalgrense; BLV: baseline verdi.

^b Etter tilbakeholdelse kan IMJUDO og/eller durvalumab gjenopptas innen 12 uker ved bedring i bivirkningene til ≤ grad 1 og hvis kortikosteroiddosen er blitt redusert til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende per dag. IMJUDO og durvalumab bør seponeres permanent ved tilbakevendende bivirkninger av grad 3, etter behov.

^c For pasienter med annen årsak skal man følge anbefalingene for økning i ASAT eller ALAT uten samtidig økning i bilirubinøkninger.

^d Dersom ASAT og ALAT er mindre enn eller lik ULN ved baseline hos pasienter med leveraffeksjon, må durvalumab holdes tilbake eller seponeres permanent i henhold til anbefalinger for hepatitt uten leveraffeksjon.

^e Seponer IMJUDO permanent ved grad 3. Behandlingen med durvalumab kan imidlertid gjenopptas så snart hendelsen har gått over.

^f Seponer IMJUDO og durvalumab permanent dersom bivirkningen ikke bedres til ≤ grad 1 innen 30 dager eller dersom det er tegn på respirasjonssvikt.

^g Inkluderer immun trombocytopeni, pankreatitt, ikke-infeksiøs cystitt, immunmediert artritt og uveitt.

^h Med unntak av laboratorieavvik av grad 4, der beslutningen om å seponere bør baseres på ledsagende kliniske tegn/symptomer og klinisk vurdering.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2). Data om pasienter i alderen 75 år eller eldre med metastatisk NSCLC er begrenset (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av IMJUDO anbefales hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner om denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av IMJUDO anbefales for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. IMJUDO er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av IMJUDO hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått med hensyn til HCC og NSCLC. Det finnes ingen tilgjengelige data. Utenfor godkjent indikasjon har IMJUDO i kombinasjon med durvalumab blitt studert hos barn i alderen 1 til 17 år med nevroblastom, solid tumor og sarkom, men det var ikke mulig å konkludere med at fordelene ved slik bruk veier opp for risikoene, basert på resultatene av studien. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

IMJUDO er til intravenøs bruk. Det administreres som en intravenøs infusjon etter fortynning, i løpet av 1 time (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

IMJUDO i kombinasjon med durvalumab

Når IMJUDO gis i kombinasjon med durvalumab for avansert eller inoperabel HCC, gis IMJUDO først som separat intravenøs infusjon etterfulgt av durvalumab på samme dag. Se preparatomtale for durvalumab for informasjon om administrering.

IMJUDO i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi

Når IMJUDO gis i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi for NSCLC, gis IMJUDO først etterfulgt av durvalumab og deretter platinumbasert kjemoterapi på doseringsdagen.

Når IMJUDO gis som en femte dose i kombinasjon med durvalumab og pemetreksed vedlikeholdsbehandling i uke 16, skal IMJUDO gis først etterfulgt av durvalumab og deretter pemetreksed vedlikeholdsbehandling på doseringsdagen.

IMJUDO, durvalumab og platinumbasert kjemoterapi administreres som separate intravenøse infusjoner. IMJUDO og durvalumab gis begge i løpet av 1 time. For platinumbasert kjemoterapi, se preparatomtale for administreringsinformasjon. For vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, se preparatomtale for administreringsinformasjon. Det skal brukes separate infusjonsposser og filtre for hver infusjon.

Under syklus 1 skal IMJUDO etterfølges av durvalumab med oppstart omtrent 1 time (maksimalt 2 timer) etter at IMJUDO-infusjonen er avsluttet. Platinumbasert kjemoterapiinfusjon bør starte ca. 1 time (maksimalt 2 timer) etter at durvalumab-infusjonen er avsluttet. Hvis det ikke er noen klinisk signifikante bekymringer under syklus 1, kan det gis påfølgende sykluser med durvalumab umiddelbart etter IMJUDO, etter legens vurdering, og tidsperioden mellom durvalumab-infusjonens slutt og starten av kjemoterapi kan reduseres til 30 minutter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Se pkt. 4.2, tabell 2 for å få informasjon om anbefalte behandlingsmodifikasjoner. Ved mistanke om immunmedierte bivirkninger bør adekvat evaluering utføres for å bekrefte etiologi eller for å utelukke alternative etiologier. Basert på bivirkningens alvorlighetsgrad bør IMJUDO i kombinasjon med durvalumab holdes tilbake, og kortikosteroider bør administreres. Ved bedring til $\leq$ grad 1 bør nedtrapping av kortikosteroider initieres og videreføres i minst 1 måned. Vurder å øke kortikosteroid-dosen og/eller bruk av ytterligere systemiske immunsuppressiva ved forverring eller ingen bedring.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Immunmediert pneumonitt

Immunmediert pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som

fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt. Mistenkt pneumonitt bør bekreftes med radiografi for å utelukke andre infeksjøs og sykdomsrelaterte etiologier, og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Ved hendelser av grad 2 bør en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende initieres, etterfulgt av nedtrapping. Ved hendelser av grad 3 eller 4 bør en innledende dose på 2–4 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende initieres, etterfulgt av nedtrapping.

Immunmediert hepatitt

Immunmediert hepatitt, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Før behandlingsstart og før hver påfølgende infusjon, bør nivåene av alanin-aminotransferase, aspartat-aminotransferase, total bilirubin og alkalisk fosfatase overvåkes. Ytterligere overvåking bør vurderes basert på klinisk evaluering. Immunmediert hepatitt bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved alle grader.

Immunmediert kolitt

Immunmediert kolitt eller diaré, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Tarmperforasjon og tykktarmsperforasjon ble rapportert hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på kolitt/diaré og tarmperforasjon og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved grad 2–4. Kontakt umiddelbart kirurg ved mistanke om tarmperforasjon, UANSETT grad.

Immunmedierte endokrinopatii

Immunmediert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt

Immunmediert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi, og hypotyreose kan følge hypertyreose (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for unormale tyreoidfunksjonsprøver forut for og med jevne mellomrom under behandlingen og som indikert ut fra en klinisk evaluering. Immunmediert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Ved immunmediert hypotyreose skal hormonstatningsbehandling med tyreoida initieres som klinisk indisert ved grad 2–4. Ved immunmediert hypertyreose/tyreoiditt kan symptomatisk behandling gis ved grad 2–4.

Immunmediert binyrebarksvikt

Immunmediert binyrebarksvikt har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på binyrebarksvikt. Ved symptomatisk binyrebarksvikt bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping og hormonstatning som klinisk indisert, ved grad 2–4.

Immunmediert diabetes mellitus type 1

Immunmediert diabetes mellitus type 1 som først kan arte seg som diabetisk ketoacidose, som kan være fatal hvis den ikke oppdages tidlig, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på diabetes mellitus type 1. Ved symptomatisk diabetes

mellitus type 1 bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Insulinbehandling kan initieres som klinisk indisert ved grad 2–4.

Immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme

Immunmediert hypofysitt eller hypopituitarisme har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hypofysitt eller hypopituitarisme. Ved symptomatisk hypofysitt eller hypopituitarisme bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping og hormonerstatning som klinisk indisert, ved grad 2–4.

Immunmediert nefritt

Immunmediert nefritt, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for unormale nyrefunksjonsprøver forut for og med jevne mellomrom under behandling og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved grad 2–4.

Immunmediert utslett

Immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid), definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert hos pasienter behandlet med PD-1- og CTLA-4-hemmere. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på utslett eller dermatitt og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved grad 2 i > 1 uke eller grad 3 og 4.

Immunmediert myokarditt

Immunmediert myokarditt, som kan være dødelig, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på immunmediert myokarditt og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 2–4 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved grad 2–4. Dersom ingen bedring innen 2 til 3 dager til tross for bruk av kortikosteroider, bør ytterligere immunsupprimerende behandling startes opp raskt. Ved bedring (grad 0) bør nedtrapping av kortikosteroider initieres og videreføres i minst 1 måned.

Immunmediert pankreatitt

Immunmediert pankreatitt har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på immunmediert pankreatitt og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Andre immunmedierte bivirkninger

Ut fra virkningsmekanismen til tremelimumab i kombinasjon med durvalumab, kan andre potensielle immunmedierte bivirkninger forekomme. Følgende immunrelaterte bivirkninger har blitt observert hos pasienter behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab eller med durvalumab og kjemoterapi: myasthenia gravis, transvers myelitt, myositt, polymyositt, rabdomyolyse, meningitt, encefalitt, Guillain-Barrés syndrom, immunologisk trombocytopeni, ikke-infeksiøs cystitt, immunmediert artritt og uveitt (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer og

håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved grad 2–4.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner har blitt rapportert hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (se pkt. 4.8). Infusjonsrelaterte reaksjoner bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Ved alvorlighetsgrad 1 eller 2 kan premedisinering for profylakse mot senere infusjonsreaksjoner vurderes. Ved grad 3 eller 4 skal alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner håndteres i henhold til lokal standardbehandling, aktuelle retningslinjer for klinisk praksis og/eller nasjonale retningslinjer.

Sykdomsspesifikke forholdsregler

Metastatisk NSCLC

Begrensede data er tilgjengelige hos eldre pasienter (≥ 75 år) behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi (se pkt. 4.8 og 5.1). Det anbefales nøye vurdering av potensielle fordeler/risikoer med dette regimet på individuell basis.

Pasienter som ble ekskludert fra kliniske studier

Avansert eller inoperabel HCC

Pasienter med følgende ble ekskludert fra kliniske studier: Child-Pugh-skår B eller C, hovedportalvenetrombose, levertransplantasjon, ukontrollert hypertensjon, anamnese med, eller nåværende hjernemetastaser, ryggmargskompresjon, samtidig infeksjon med viral hepatitt B og hepatitt C, aktiv eller tidligere dokumentert gastrointestinal (GI) blødning innen 12 måneder, ascites som krever ikke-farmakologisk intervensjon innen 6 måneder, leverencefalopati innen 12 måneder før behandlingsstart, aktive eller tidligere dokumenterte autoimmune eller inflammatoriske lidelser. I fravær av data bør tremelimumab brukes med forsiktighet hos disse populasjonene, etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuelt grunnlag.

Metastatisk NSCLC

Følgende pasienter ble ekskludert fra kliniske studier: aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom, aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser, tidligere immunsvikt, pasienter som er gitt systemisk immunsuppresjon innen 14 dager før oppstart med tremelimumab eller durvalumab, unntatt fysiologiske doser av systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende), ukontrollerte samtidige sykdommer, aktiv tuberkulose eller hepatitt B eller C eller hiv-infeksjon eller pasienter som har fått levende, svekkede vaksiner innen 30 dager før eller etter oppstart med tremelimumab eller durvalumab. I fravær av data bør tremelimumab brukes med forsiktighet hos disse populasjonene, etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuelt grunnlag.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva før oppstart av tremelimumab, med unntak av fysiologisk dose av systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig), er ikke anbefalt på grunn av deres mulige innvirkning på tremelimumabs farmakodynamiske aktivitet og effekt. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes etter oppstart av tremelimumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4).

Ingen formelle farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med tremelimumab. Siden hovedeliminasjonsveiene til tremelimumab er proteinkatabolisme via det retikuloendoteliale systemet eller målmediert disposisjon, forventes ingen metabolske legemiddelinteraksjoner. Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner mellom tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi ble evaluert i POSEIDON-studien og viste ingen klinisk betydningsfulle farmakokinetiske interaksjoner i samtidig behandling med tremelimumab, durvalumab, nab-paklitaksel, gemcitabin, pemetreksed, karboplatin eller cisplatin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/prevensjon

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med tremelimumab og i minst 3 måneder etter den siste dosen med tremelimumab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av tremelimumab hos gravide kvinner. Ut fra virkningsmekanismen og det at humant IgG2 krysser placentabarrieren, har tremelimumab potensiale til å påvirke vedlikehold av graviditet og kan forårsake fosterskade når det gis til en gravid kvinne. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). IMJUDO er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandling og i minst 3 måneder etter siste dose.

Amming

Det finnes ingen informasjon om tilstedeværelsen av tremelimumab i morsmelk, om absorpsjon og effekter på spedbarn som ammes eller effekten på melkeproduksjonen. Det er kjent at humant IgG2 skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med IMJUDO og i minst 3 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende tremelimumabs potensielle effekt på fertilitet hos mennesker eller dyr. Det ble observert mononukleær celleinfiltrasjon i prostata og livmor i toksisitetsstudier ved gjentatte doser (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse funnene for fertilitet er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tremelimumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

IMJUDO i kombinasjon med durvalumab

Sikkerheten til 300 mg tremelimumab som en enkeltdose i kombinasjon med durvalumab er basert på sammenslåtte data fra 462 HCC-pasienter (HCC-pool) fra HIMALAYA-studien og en annen studie med HCC-pasienter, studie 22. De vanligste (> 10 %) bivirkningene var utslett (32,5 %), pruritus (25,5 %), diaré (25,3 %), abdominalsmerter (19,7 %), økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (18,0 %), pyreksi (13,9 %), hypotyreose (13 %), hoste/produktiv hoste (10,8 %) og perifert ødem (10,4 %) (se tabell 3).

De vanligste (> 3 %) alvorlige bivirkningene av NCI CTCAE grad ≥ 3 var økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (8,9 %), økt lipase (7,1 %), økt amylase (4,3 %) og diaré (3,9 %).

De vanligste (> 2 %) alvorlige bivirkningene var kolitt (2,6 %), diaré (2,4%) og pneumoni (2,2 %).

Behandlingen ble avbrutt på grunn av bivirkninger hos 6,5 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var hepatitt (1,5 %) og økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (1,3 %).

IMJUDO i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi

Sikkerheten av tremelimumab gitt i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi er basert på data fra 330 pasienter med metastatisk NSCLC. De vanligste (> 10 %) bivirkningene var anemi (49,7 %), kvalme (41,5 %), nøytropeni (41,2 %), fatigue (36,1 %), redusert appetitt (28,2 %), utslett (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %), diaré (21,5 %), leukopeni (19,4 %), forstoppelse (19,1 %), oppkast (18,2 %), økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (17,6 %), pyreksi (16,1 %), øvre luftveisinfeksjoner (15,5 %), pneumoni (14,8 %), hypotyreose (13,3 %), artralgi (12,4 %), hoste/produktiv hoste (12,1%) og pruritus (10,9 %).

De vanligste (> 3 %) alvorlige bivirkningene av NCI CTCAE grad ≥ 3 var nøytropeni (23,9 %), anemi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), fatigue (5,2 %), økt lipase (3,9 %) og økt amylase (3,6 %).

De vanligste (> 2 %) alvorlige bivirkningene var pneumoni (11,5 %), anemi (5,5 %), trombocytopeni (3 %), kolitt (2,4 %), diaré (2,4 %), pyreksi (2,4 %) og febril nøytropeni (2,1 %).

Tremelimumab ble avbrutt på grunn av bivirkninger hos 4,5 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var pneumoni (1,2 %) og kolitt (0,9 %).

Tremelimumab ble avbrutt på grunn av bivirkninger hos 40,6 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til avbrutt dosering var nøytropeni (13,6 %), trombocytopeni (5,8 %), leukopeni (4,5 %), diaré (3,0 %), pneumoni (2,7 %), økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (2,4 %), fatigue (2,4 %), økt lipase (2,4 %), kolitt (2,1 %), hepatitt (2,1 %) og utslett (2,1 %).

Bivirkningstabell

Med mindre annet er angitt, så viser tabell 3 forekomsten av bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med 300 mg tremelimumab i kombinasjon med durvalumab i HCC-poolen med 462 pasienter og med IMJUDO i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi i POSEIDON-studien, der 330 pasienter fikk tremelimumab. I POSEIDON-studien ble pasientene eksponert for tremelimumab over 20 uker (medianverdi).

Bivirkninger er ført opp i henhold til MedDRAs organklasser. Innen hvert organklasser er bivirkningene presentert med avtagende hyppighet. De korresponderende frekvenskategoriene for hver bivirkning er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Bivirkninger hos pasienter behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab

75 mg tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi		300 mg tremelimumab i kombinasjon med durvalumab	
Enhver grad (%)	Grad 3–4 (%)	Enhver grad (%)	Grad 3–4 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			

	75 mg tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi			300 mg tremelimumab i kombinasjon med durvalumab		
	Enhver grad (%)		Grad 3–4 (%)	Enhver grad (%)		Grad 3–4 (%)
Øvre luftveisinfeksjoner ^a	Svært vanlige	15,5	0,6	Vanlige	8,4	0
Pneumoni ^b	Svært vanlige	14,8	7,3	Vanlige	4,3	1,3
Influenza	Vanlige	3,3	0	Vanlige	2,2	0
Oral candidiasis	Vanlige	2,4	0,3	Mindre vanlige	0,6	0
Infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^c	Mindre vanlige	0,6	0,3	Vanlige	1,3	0
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						
Anemi ^d	Svært vanlige	49,7	20,6			
Nøytropeni ^{d,e}	Svært vanlige	41,2	23,9			
Trombocytopeni ^{d,f}	Svært vanlige	24,5	8,2			
Leukopeni ^{d,g}	Svært vanlige	19,4	5,5			
Febril nøytropeni ^d	Vanlige	3,0	2,1			
Pancytopeni ^d	Vanlige	1,8	0,6			
Immunologisk trombocytopeni	Mindre vanlige	0,3	0	Mindre vanlige ^h	0,3	0
Endokrine sykdommer						
Hypotyreose ⁱ	Svært vanlige	13,3	0	Svært vanlige	13,0	0
Hypertyreose ^j	Vanlige	6,7	0	Vanlige	9,5	0,2
Binyrebarksvikt	Vanlige	2,1	0,6	Vanlige	1,3	0,2
Hypopituitarisme/ hypofysitt	Vanlige	1,5	0,3	Mindre vanlige	0,9	0
Tyreoiditt ^k	Vanlige	1,2	0	Vanlige	1,7	0
Diabetes insipidus	Mindre vanlige	0,3	0,3	Sjeldne ^l	< 0,1	0
Diabetes mellitus type 1	Mindre vanlige	0,3	0,3	Mindre vanlige ^l	0,3	< 0,1
Øyesykdommer						
Uveitt	Mindre vanlige	0,3	0	Sjeldne ^l	< 0,1	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						
Redusert appetitt ^d	Svært vanlige	28,2	1,5			
Nevrologiske sykdommer						
Perifer nevropati ^{d,m}	Vanlige	6,4	0			
Encefalitt ⁿ	Mindre vanlige	0,6	0,6	Sjeldne ^l	< 0,1	0
Myasthenia gravis	Sjeldne ^o	< 0,1	< 0,1	Mindre vanlige	0,4	0
Guillain-Barrés syndrom	Sjeldne ^p	< 0,1	0	Sjeldne ^p	< 0,1	0
Meningitt	Sjeldne ^o	0,1	0	Mindre vanlige	0,2	0,2
Transvers myelitt ^q	Ikke kjent	-	-	Ikke kjent	-	-
Hjertesykdommer						
Myokarditt ^r	Mindre vanlige	0,3	0	Mindre vanlige	0,4	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum						
Hoste/produktiv hoste	Svært vanlige	12,1	0	Svært vanlige	10,8	0,2
Pneumonitt ^s	Vanlige	4,2	1,2	Vanlige	2,4	0,2
Dysfoni	Vanlige	2,4	0	Mindre vanlige	0,9	0
Interstitiell lungesykdom	Mindre vanlige	0,6	0	Mindre vanlige	0,2	0
Gastrointestinale sykdommer						
Kvalme ^d	Svært vanlige	41,5	1,8			
Diaré	Svært vanlige	21,5	1,5	Svært vanlige	25,3	3,9

	75 mg tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi			300 mg tremelimumab i kombinasjon med durvalumab		
	Enhver grad (%)		Grad 3–4 (%)	Enhver grad (%)		Grad 3–4 (%)
Forstoppelse ^d	Svært vanlige	19,1	0			
Oppkast ^d	Svært vanlige	18,2	1,2			
Stomatitt ^{d,t}	Vanlige	9,7	0			
Økt amylase	Vanlige ^o	8,5	3,6	Vanlige	8,9	4,3
Abdominalsmarter ^u	Vanlige	7,3	0	Svært vanlige	19,7	2,2
Økt lipase	Vanlige ^o	6,4	3,9	Vanlige	10,0	7,1
Kolitt ^v	Vanlige	5,5	2,1	Vanlige	3,5	2,6
Pankreatitt ^w	Vanlige	2,1	0,3	Vanlige	1,3	0,6
Tarmperforasjon	Sjeldne ^p	< 0,1	< 0,1	Sjeldne ^p	< 0,1	< 0,1
Tykkertarmperforasjon	Mindre vanlige ^p	0,1	< 0,1	Mindre vanlige ^p	0,1	< 0,1
Cøliaki	Sjeldne ^p	0,03	0,03	Sjeldne ^p	0,03	0,03
Sykdommer i lever og galleveier						
Økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase ^x	Svært vanlige	17,6	2,1	Svært vanlige	18,0	8,9
Hepatitt ^y	Vanlige	3,9	0,9	Vanlige	5,0	1,7
Hud- og underhudssykdommer						
Alopesi ^d	Svært vanlige	10,0	0			
Utslett ^z	Svært vanlige	25,8	1,5	Svært vanlige	32,5	3,0
Pruritus	Svært vanlige	10,9	0	Svært vanlige	25,5	0
Dermatitt ^{aa}	Mindre vanlige	0,6	0	Vanlige	1,3	0
Nattesvette	Mindre vanlige	0,6	0	Vanlige	1,3	0
Pemfigoid	Mindre vanlige	0,3	0,3	Mindre vanlige	0,2	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett						
Artralgi	Svært vanlige	12,4	0,3			
Myalgi	Vanlige	4,2	0	Vanlige	3,5	0,2
Myositt ^{bb}	Mindre vanlige	0,3	0,3	Mindre vanlige	0,6	0,2
Polymyositt ^{bb}	Mindre vanlige	0,3	0,3	Mindre vanlige	0,2	0,2
Immunmediert artritt	Mindre vanlige ^o	0,2	0	Mindre vanlige	0,6	0
Sykdommer i nyre og urinveier						
Økt blodkreatinin	Vanlige	6,4	0,3	Vanlige	4,5	0,4
Dysuri	Vanlige	1,5	0	Vanlige	1,5	0
Nefritt ^{cc}	Mindre vanlige	0,6	0	Mindre vanlige	0,6	0,4
Ikke-infeksiøs cystitt	Mindre vanlige	0,3	0	Sjeldne ^l	< 0,1	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet						
Fatigue ^d	Svært vanlige	36,1	5,2			
Pyreksi	Svært vanlige	16,1	0	Svært vanlige	13,9	0,2
Perifert ødem ^{dd}	Vanlige	8,5	0	Svært vanlige	10,4	0,4
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer						
Infusjonsrelatert reaksjon ^{ee}	Vanlige	3,9	0,3	Vanlige	1,3	0

^a Inkluderer laryngitt, nasofaryngitt, faryngitt, rhinitt, sinusitt, tonsillitt, trakeobronkitt og øvre luftveisinfeksjon.

^b Inkluderer pneumocystis jirovecii-pneumoni, pneumoni og bakteriell pneumoni.

^c Inkluderer periodontitt, pulpitt, tannabscess og tanninfeksjon.

^d Bivirkningen gjelder kun bivirkninger forbundet med kjemoterapi i POSEIDON-studien.

^e Inkluderer nøytropeni og redusert antall nøytrofile.

- ^f Inkluderer redusert antall blodplater og trombocytopeni.
- ^g Inkluderer leukopeni og redusert antall hvite blodlegemer.
- ^h Rapportert i studier utenfor HCC-poolen. Frekvensen er basert på POSEIDON-studien.
- ⁱ Inkluderer økt thyreoideastimulerende hormon i blod, hypotyreose og immunmediert hypotyreose.
- ^j Inkluderer nedsatt thyreoideastimulerende hormon i blod og hypertyreose.
- ^k Inkluderer autoimmun tyreoiditt, immunmediert tyreoiditt, tyreoiditt og subakutt tyreoiditt.
- ^l Rapportert i studier utenfor HCC-poolen. Frekvensen er basert på et sett med sammenslåtte data for pasienter behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab.
- ^m Inkluderer perifer nevropati, parastesi og perifer sensorisk nevropati.
- ⁿ Inkluderer encefalitt og autoimmun encefalitt.
- ^o Rapportert i studier utenfor POSEIDON-studien. Frekvensen er basert på et sett med sammenslåtte data for pasienter behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab.
- ^p Rapportert i studier utenfor POSEIDON-studien og HCC-poolen. Frekvensen er basert på et sett med sammenslåtte data for pasienter behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab.
- ^q Rapportert i studier utenfor POSEIDON-studien og HCC-poolen.
- ^r Inkluderer autoimmun myokarditt.
- ^s Inkluderer immunmediert pneumonitt og pneumonitt.
- ^t Inkluderer slimhinnebetennelse og stomatitt.
- ^u Inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og flanksmerter.
- ^v Inkluderer kolitt, enteritt og enterokolitt.
- ^w Inkluderer autoimmun pankreatitt, pankreatitt og akutt pankreatitt.
- ^x Inkluderer økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økt leverenzym og økte transaminaser.
- ^y Inkluderer autoimmun hepatitt, hepatitt, hepatocellulær skade, levertoksisitet, akutt hepatitt og immunmediert hepatitt.
- ^z Inkluderer eksem, erytem, utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett og pustuløst utslett.
- ^{aa} Inkluderer dermatitt og immunmediert dermatitt.
- ^{bb} Inkluderer rabdomyolyse, myositt og polymyositt.
- ^{cc} Inkluderer autoimmun nefritt og immunmediert nefritt.
- ^{dd} Inkluderer perifert ødem og perifer hevelse.
- ^{ee} Inkluderer infusionsrelatert reaksjon og urtikaria.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tremelimumab er forbundet med immunmedierte bivirkninger. De fleste av disse, inkludert alvorlige bivirkninger, gikk over etter oppstart av egnet medisinsk behandling eller seponering av tremelimumab. Dataene for følgende immunmedierte bivirkninger bygger på 2280 pasienter fra ni studier på tvers av ulike tumortyper, som fikk 75 mg tremelimumab hver 4. uke eller 1 mg/kg hver 4. uke i kombinasjon med 1500 mg durvalumab hver 4. uke, 20 mg/kg hver 4. uke eller 10 mg/kg hver 2. uke. Dette kombinerte sikkerhetsdatasettet omfatter ikke POSEIDON-studien (og pasienter behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi). Opplysninger rundt signifikante bivirkninger av tremelimumab når gitt i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi fremkommer dersom det ble funnet klinisk relevante forskjeller sammenlignet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab.

Dataene nedenfor gjenspeiler også informasjon om signifikante bivirkninger for 300 mg tremelimumab i kombinasjon med durvalumab i HCC-poolen (n=462).

Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Immunmediert pneumonitt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom immunmediert pneumonitt hos 86 (3,8 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 30 (1,3 %) pasienter, grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient, og grad 5 (dødelig) hos 7 (0,3 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 57 dager (intervall: 8–912 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider

og 79 av de 86 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Syv pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 39 pasienter. Bedring forekom hos 51 pasienter.

I HCC-poolen (n=462) forekom immunmediert pneumonitt hos 6 (1,3 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 1 (0,2 %) pasient og grad 5 (dødelig) hos 1 (0,2 %) pasient. Median tid til første hendelse var 29 dager (intervall: 5–774 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 5 av de 6 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Én pasient fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 2 pasienter. Bedring forekom hos 3 pasienter.

Immunmediert hepatitt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom immunmediert hepatitt hos 80 (3,5 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 48 (2,1 %) pasienter, grad 4 hos 8 (0,4 %) pasienter og grad 5 (dødelig) hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 36 dager (intervall: 1–533 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 68 av de 80 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Åtte pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 27 pasienter. Bedring forekom hos 47 pasienter.

I HCC-poolen (n=462) forekom immunmediert hepatitt hos 34 (7,4 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 20 (4,3 %) pasienter, grad 4 hos 1 (0,2 %) pasient og grad 5 (dødelig) hos 3 (0,6 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 29 dager (intervall: 13–313 dager). Alle pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 32 av de 34 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Ni pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 10 pasienter. Bedring forekom hos 13 pasienter.

Immunmediert kolitt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom immunmediert kolitt eller diaré hos 167 (7,3 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 76 (3,3 %) pasienter og grad 4 hos 3 (0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 57 dager (intervall: 3–906 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 151 av de 167 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Tjueto pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 54 pasienter. Bedring forekom hos 141 pasienter.

I HCC-poolen (n=462) forekom immunmediert kolitt eller diaré hos 31 (6,7 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 17 (3,7 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 23 dager (intervall: 2–479 dager). Alle pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 28 av de 31 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Fire pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 5 pasienter. Bedring forekom hos 29 pasienter.

Tarmperforasjon ble sett hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (sjelden) i studier utenfor HCC-poolen.

Immunmedierte endokrinopati

Immunmediert hypotyreose

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280) forekom immunmediert hypotyreose hos 209 (9,2 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 6 (0,3 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 85 dager (intervall: 1–624 dager). Tretten pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 8 av de 13 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos 3 pasienter. Bedring

forekom hos 52 pasienter. Forløperen for immunmediert hypotyreose var immunmediert hypertyreose hos 25 pasienter eller immunmediert tyreoiditt hos 2 pasienter.

I HCC-poolen (n=462) forekom immunmediert hypotyreose hos 46 (10,0 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 85 dager (intervall: 26–763 dager). Én pasient fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Alle pasientene trengte annen behandling inkludert hormonstatningsbehandling. Bedring forekom hos 6 pasienter. Forløperen for immunmediert hypotyreose var immunmediert hypertyreose hos 4 pasienter.

Immunmediert hypertyreose

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom immunmediert hypertyreose hos 62 (2,7 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 5 (0,2 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 33 dager (intervall: 4–176 dager). 18 pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 11 av de 18 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Femtetre pasienter trengte annen behandling (tiazolol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalsiumkanalblokkere eller betablokkere). Behandlingen ble seponert hos én pasient grunnet hypertyreose. Bedring forekom hos 47 pasienter.

I HCC-poolen (n=462) forekom immunmediert hypertyreose hos 21 (4,5 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 1 (0,2 %) pasient. Median tid til første hendelse var 30 dager (intervall: 13–60 dager). Fire pasienter fikk systemiske kortikosteroider og alle disse 4 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Tjue pasienter trengte annen behandling (tiazolol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalsiumkanalblokkere eller betablokkere). Behandlingen ble seponert hos én pasient grunnet hypertyreose. Bedring forekom hos 17 pasienter.

Immunmediert tyreoiditt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom immunmediert tyreoiditt hos 15 (0,7 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Median tid til første hendelse var 57 dager (intervall: 22–141 dager). Fem pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 2 av de 5 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Tretten pasienter trengte annen behandling inkludert hormonstatningsbehandling, tiazolol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalsiumkanalblokkere eller betablokkere. Behandlingen ble ikke seponert hos noen pasienter grunnet immunmediert tyreoiditt. Bedring forekom hos 5 pasienter.

I HCC-poolen (n=462) forekom immunmediert tyreoiditt hos 6 (1,3 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 56 dager (intervall: 7–84 dager). To pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 1 av disse 2 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Alle pasientene trengte annen behandling inkludert hormonstatningsbehandling. Bedring forekom hos 2 pasienter.

Immunmediert binyrebarksvikt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom immunmediert binyrebarksvikt hos 33 (1,4 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 16 (0,7 %) pasienter og grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Median tid til første hendelse var 105 dager (intervall: 20–428 dager). Trettito pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 10 av de 32 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos én pasient. Bedring forekom hos 11 pasienter.

I HCC-poolen (n=462) forekom immunmediert binyrebarksvikt hos 6 (1,3 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 1 (0,2 %) pasient. Median tid til første hendelse var 64 dager (intervall: 43–504 dager). Alle pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 1 av disse 6 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Bedring forekom hos 2 pasienter.

Immunmediert diabetes mellitus type 1

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom immunmediert diabetes mellitus type 1 hos 6 (0,3 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 1 (< 0,1 %) pasient og grad 4 hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 58 dager (intervall: 7–220 dager). Alle pasienter trengte insulin. Behandlingen ble seponert hos 1 pasient. Bedring forekom hos 1 pasient.

Immunmediert diabetes mellitus type 1 ble sett hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (uvanlig) i studier utenfor HCC-poolen.

Immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme hos 16 (0,7 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 8 (0,4 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 123 dager (intervall: 63–388 dager). Alle pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 8 av de 16 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Fire pasienter trengte også endokrin behandling. Behandlingen ble seponert hos 2 pasienter. Bedring forekom hos 7 pasienter.

I HCC-poolen (n=462) forekom immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme hos 5 (1,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 149 dager (intervall: 27–242 dager). Fire pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 1 av disse 4 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Tre pasienter trengte også endokrin behandling. Bedring forekom hos 2 pasienter.

Immunmediert nefritt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom immunmediert nefritt hos 9 (0,4 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Median tid til første hendelse var 79 dager (intervall: 39–183 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 7 pasienter fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos 3 pasienter. Bedring forekom hos 5 pasienter.

I HCC-poolen (n=462) forekom immunmediert nefritt hos 4 (0,9 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 2 (0,4 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 53 dager (intervall: 26–242 dager). Alle pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 3 av disse 4 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos 2 pasienter. Bedring forekom hos 3 pasienter.

Immunmediert utslett

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid) hos 112 (4,9 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 17 (0,7 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 35 dager (intervall: 1–778 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 57 av de 112 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos 10 pasienter. Bedring forekom hos 65 pasienter.

I HCC-poolen (n=462) forekom immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid) hos 26 (5,6 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 9 (1,9 %) pasienter og grad 4 hos 1 (0,2 %) pasient. Median tid til første hendelse var 25 dager (intervall: 2–933 dager). Alle pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 14 av disse 26 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Én pasient fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 3 pasienter. Bedring forekom hos 19 pasienter.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (n=2280), forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hos 45 (2,0 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Det forekom ingen hendelser av grad 4 eller 5.

Unormale laboratoriefunn

Hos pasienter behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi i POSEIDON-studien (n=330), var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til grad 3 eller 4 av unormale laboratoriefunn som følger: 6,2 % for økt alanin-aminotransferase, 5,2 % for økt aspartat-aminotransferase, 4,0 % for økt blodkreatinin, 9,4 % for økt amylase og 13,6 % for økt lipase. Andelen pasienter som opplevde en endring i TSH fra baseline som var $\leq$ ULN til $>$ ULN var 24,8 % og en endring i TSH fra baseline som var $\geq$ LLN til $<$ LLN var 32,9 %.

Klasseeffekter av immunsjekkpunkthemmere

Tilfeller av følgende bivirkning(er) har vært rapportert under behandling med andre immunsjekkpunkthemmere, som også kan oppstå under behandling med tremelimumab: eksokrin pankreasinsuffisiens.

Immunogenitet

Som med alle terapeutiske proteiner, er det et potensial for immunogenisitet. Immunogeniteten til tremelimumab er basert på kombinerte data fra 2 075 pasienter som ble behandlet med tremelimumab 75 mg eller 1 mg/kg og som kunne vurderes for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet («anti-drug antibodies»). 252 pasienter (12,1 %) testet positivt for behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet. Nøytraliserende antistoffer mot tremelimumab ble påvist hos 10,0 % (208/2 075) av pasientene. Tilstedeværelsen av antistoffer mot legemidlet påvirket ikke tremelimumabs farmakokinetikk og det var ingen tilsynelatende effekt på sikkerheten.

I HIMALAYA-studien testet 20 (11,0 %) pasienter av de 182 pasientene som ble behandlet med 300 mg tremelimumab som enkeltdose i kombinasjon med durvalumab og som kunne vurderes for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet, positivt for behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet. Nøytraliserende antistoffer mot tremelimumab ble påvist hos 4,4 % (8/182) av pasientene. Tilstedeværelsen av antistoffer mot legemidlet hadde tilsynelatende ingen effekt på farmakokinetikk eller sikkerhet.

I POSEIDON-studien, testet 38 (13,7 %) pasienter av de 278 pasientene som ble behandlet med 75 mg tremelimumab i kombinasjon med 1500 mg durvalumab hver 3. uke og platinumbasert kjemoterapi og som kunne vurderes for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet, positivt for behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet. Nøytraliserende antistoffer mot tremelimumab ble påvist hos 11,2 % (31/278) av pasientene. Tilstedeværelsen av antistoffer mot legemidlet hadde tilsynelatende ingen effekt på farmakokinetikk eller sikkerhet.

Eldre

Det er begrenset data om HCC-pasienter i alderen 75 år og eldre.

I POSEIDON-studien ble det rapportert noen forskjeller i sikkerhet mellom eldre ($\geq$ 65 år) og yngre pasienter hos pasienter behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi. Sikkerhetsdata fra pasienter 75 år eller eldre er begrenset til totalt 74 pasienter. Det var en høyere frekvens av alvorlige bivirkninger og seponering av enhver studiebehandling på grunn av bivirkninger hos 35 pasienter i alderen 75 år eller eldre behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi (henholdsvis 45,7 % og 28,6 %) i forhold til 39 pasienter i alderen 75 år eller eldre som kun fikk platinumbasert kjemoterapi (henholdsvis 35,9 % og 20,5 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen informasjon vedrørende overdosering med tremelimumab. Ved overdose bør pasienter overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling bør igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre monoklonale antistoffer og legemiddel-antistoffkonjugater. ATC-kode: L01FX20

Virkningsmekanisme

Primær ekspresjon av cytotoksisk T-lymfocyt-assosiert antigen (CTLA-4) er på overflaten av T-lymfocytter. Interaksjon av CTLA-4 med dets ligander, CD80 og CD86, begrenser effektor-T-celleaktivering gjennom en rekke potensielle mekanismer, men først og fremst ved å begrense co-stimulerende signalering gjennom CD28.

Tremelimumab er et selektivt humant IgG2 antistoff som blokkerer CTLA-4-interaksjonen med CD80 og CD86, og som dermed forsterker T-celle-aktivering og -proliferasjon, og resulterer i økt T-celle-mangfold og forsterker antitumoraktivitet.

Kombinasjonen av tremelimumab, en CTLA-4-hemmer, og durvalumab, en PD-L1-hemmer, resulterte i forbedret antitumor respons hos metastatisk ikke-småcellet lungekreft og hepatocellulært karsinom.

Klinisk effekt

HCC - HIMALAYA-studien

Effekten av 300 mg IMJUDO som enkeltdose i kombinasjon med durvalumab ble evaluert i HIMALAYA-studien, en randomisert, åpen, multisenterstudie på pasienter med bekreftet inoperabel HCC som ikke tidligere har fått systemisk behandling for HCC. Studien inkluderte pasienter med «Barcelona Clinic Liver Cancer» (BCLC) Stadium C eller B (ikke kvalifisert for lokoregional terapi) og Child-Pugh-skår Klasse A.

Studien ekskluderte pasienter med hjernemetastaser eller en anamnese med hjernemetastaser, samtidig infeksjon av viral hepatitt B og hepatitt C, aktiv eller tidligere dokumentert gastrointestinal (GI) blødning innen 12 måneder, ascites som krevde ikke-farmakologisk intervensjon innen 6 måneder, hepatisk encefalopati innen 12 måneder før behandlingsstart, aktive eller tidligere dokumenterte autoimmune eller inflammatoriske lidelser.

Pasienter med øsofagusvaricer ble inkludert bortsett fra de med aktiv eller tidligere dokumentert GI-blødning innen 12 måneder før studiestart.

Randomisering ble stratifisert etter makrovaskulær invasjon (MVI) (ja vs. nei), etiologi av leversykdom (bekreftet hepatitt B-virus vs. bekreftet hepatitt C-virus vs. andre) og ECOG-ytelsesstatus (0 vs. 1). HIMALAYA-studien randomiserte 1171 pasienter 1:1:1 til å få:

- 1500 mg durvalumab hver 4. uke
- 300 mg IMJUDO som enkeltdose + 1500 mg durvalumab, etterfulgt av 1500 mg durvalumab hver 4. uke
- 400 mg sorafenib to ganger daglig

Tumorevalueringer ble utført hver 8. uke de første 12 månedene og hver 12. uke deretter. Overlevelsesvurderinger ble utført hver måned de første 3 månedene etter seponering av behandlingen og deretter annenhver måned.

Primærendepunktet var totaloverlevelse («Overall Survival», OS) for sammenligningen av IMJUDO 300 mg som enkeltdose i kombinasjon med durvalumab vs. sorafenib. Sekundære endepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse («Progression-Free Survival», PFS), utprøvert objektiv responsrate («Objective Response Rate», ORR) og responsens varighet («Duration of Response», DoR) i henhold til RECIST v1.1.

Demografi og baseline sykdomscharakteristika var godt balansert mellom studiearmene. Baseline demografi av total studiepopulasjon var som følger: menn (83,7 %), alder < 65 år (50,4 %) personer med hvit hudfarge (44,6 %), personer av asiatisk avstamning (50,7 %), afrikansk eller afrikansk-amerikansk avstamning (1,7 %), andre etnisiteter (2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %); Child-Pugh-klasse-skår A (99,5 %), makrovaskulær invasjon (25,2 %), ekstrahepatisk spredning (53,4 %), baseline AFP < 400 ng/ml (63,7 %), baseline AFP ≥ 400 ng/ml (34,5 %), viral etiologi; hepatitt B (30,6 %), hepatitt C (27,2 %), ikke-infiserte (42,2 %), evaluerbare PD-L1 data (86,3 %), PD-L1 «Tumour area positivity» (TAP) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [Ventana PD-L1 (SP263)-analyse].

Resultatene presenteres i tabell 4 og figur 1.

Tabell 4. Effekresultater for HIMALAYA-studien for 300 mg IMJUDO i kombinasjon med durvalumab vs. sorafenib

	300 mg IMJUDO + durvalumab (n = 393)	Sorafenib (n = 389)
Oppfølgingsvarighet		
Median oppfølging (måneder) ^a	33,2	32,2
OS		
Antall dødsfall (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Median OS (måneder) (95 % KI)	16,4 (14,2 - 19,6)	13,8 (12,3 - 16,1)
HR (95 % KI)	0,78 (0,66, 0,92)	
p-verdi ^b	0,0035	
PFS		
Antall hendelser (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	3,78 (3,68 - 5,32)	4,07 (3,75 - 5,49)
HR (95 % KI)	0,90 (0,77, 1,05)	
ORR		
ORR n (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Komplett respons n (%)	12 (3,1)	0
Delvis respons n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Median DoR (måneder)	22,3	18,4

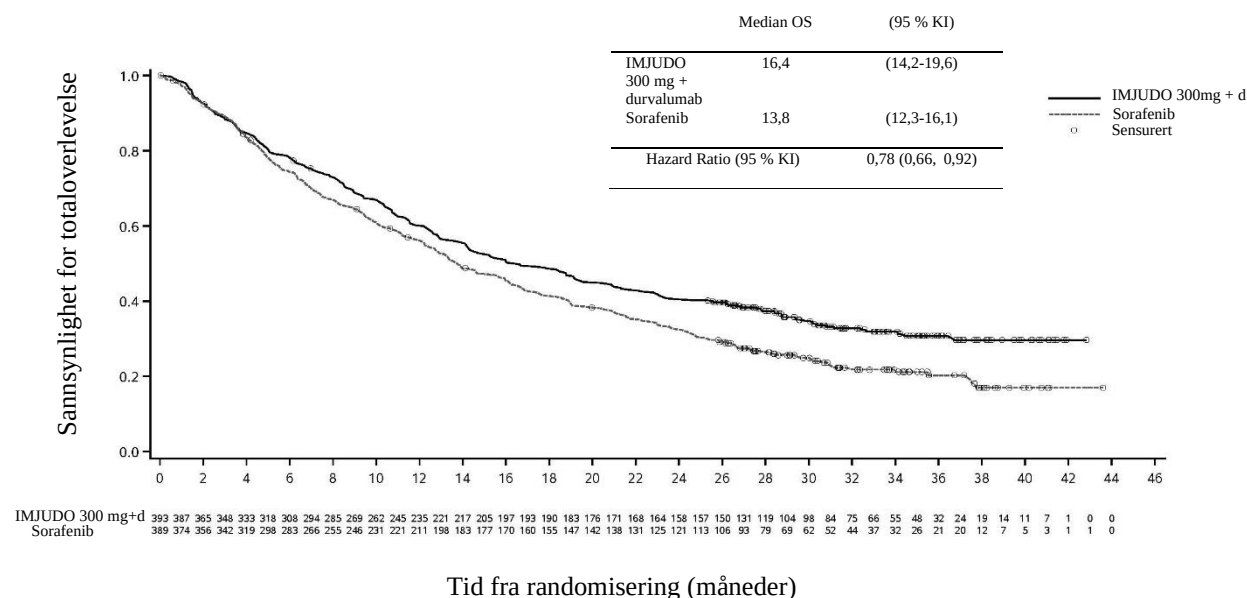
^a Beregnet med omvendt Kaplan-Meier-teknikk (med omvendt sensurindikator).

^b Basert på en Lan-DeMets «alpha spending function» med O'Brien Fleming type grense og det faktiske antall hendelser observert, grense for erklæring av statistisk signifikans for 300 mg IMJUDO + durvalumab vs. sorafenib var 0,0398 (Lan^oand^oDeMets 1983).

^c Bekreftet komplett respons.

KI=Konfidensintervall

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for OS



NSCLC – POSEIDON-studien

POSEIDON var en studie designet for å evaluere effekten av durvalumab med eller uten IMJUDO i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi. POSEIDON var en randomisert, åpen, multisenterstudie med 1013 pasienter med metastaserende NSCLC uten sensibiliserende epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-mutasjon eller genomiske tumoravvik i anaplastisk lymfomkinase (ALK). Pasienter med histologisk eller cytologisk dokumentert metastatisk NSCLC var kvalifisert for deltakelse. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi eller annen systemisk behandling for metastatisk NSCLC. Før randomisering fikk pasientene tumor PD L1-status bekreftet ved bruk av Ventana PD-L1 (SP263)-analysen. Pasientene hadde en ytelsesstatus per Verdens helseorganisasjon (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1 ved registrering.

Studien ekskluderte pasienter med aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom, aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser, tidligere immunsvikt, administrering av systemisk immunsuppresjon innen 14 dager før oppstart av IMJUDO eller durvalumab (bortsett fra fysiologiske doser av systemiske kortikosteroider), aktiv tuberkulose eller hepatitt B eller C eller hiv-infeksjon, eller pasienter som får levende svekket vaksine innen 30 dager før eller etter oppstart av IMJUDO og/eller durvalumab (se pkt. 4.4).

Randomisering ble stratifisert etter tumorceller (TC) PD-L1-ekspresjon ($TC \geq 50\%$ vs. $TC < 50\%$), sykdomsstadium (stadium IVA vs. stadium IVB, i henhold til 8. utgave av American Joint Committee on Cancer) og histologi (ikke-plateepitel vs. plateepitel).

Pasientene ble randomisert 1:1:1 til å få:

- Arm 1: 75 mg IMJUDO med 1500 mg durvalumab og platinumbasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1500 mg durvalumab hver 4. uke som monoterapi. En femte dose med 75 mg IMJUDO ble gitt i uke 16 sammen med durvalumab-dose nr. 6.
- Arm 2: 1500 mg durvalumab og platinumbasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1500 mg durvalumab hver 4. uke som monoterapi.

- Arm 3: Platinumbasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser. Pasientene kunne få 2 ekstra sykluser (totalt 6 sykluser etter randomisering), iht. klinisk indikasjon, etter utprøvers skjønn.

Pasientene fikk ett av følgende platinumbaserte kjemoterapiregimer:

- Ikke-plateepitel NSCLC
 - 500 mg/m² pemetreksed med karboplatin AUC 5-6 eller 75 mg/m² cisplatin hver 3. uke. Med mindre det er kontraindisert av utprøver, kunne pemetreksed-vedlikeholdsbehandling gis.
- Plateepitel NSCLC
 - 1000 eller 1250 mg/m² gemcitabin på dag 1 og 8 med 75 mg/m² cisplatin eller karboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uke.
- Ikke-plateepitel eller plateepitel NSCLC
 - 100 mg/m² nab-paklitaxel på dag 1, 8 og 15 med karboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uke.

IMJUDO ble gitt i opptil maksimalt 5 doser med mindre det var sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Durvalumab og histologibasert vedlikeholdsbehandling med pemetreksed (når aktuelt) ble fortsatt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Tumorevalueringer ble utført i uke 6 og 12 fra randomiseringsdato, og deretter hver 8. uke til bekreftet objektiv sykdomsprogresjon. Overlevelsesvurderinger ble utført annenhver måned etter seponering av behandlingen.

De doble primære endepunktene i studien var progresjonsfri overlevelse («progression-free survival», PFS) og total overlevelse («overall survival», OS) for durvalumab + platinumbasert kjemoterapi (arm 2) vs. platinumbasert kjemoterapi alene (arm 3). De viktigste sekundære endepunktene i studien var PFS og OS for IMJUDO + durvalumab + platinumbasert kjemoterapi (arm 1) og platinumbasert kjemoterapi alene (arm 3). De sekundære endepunktene inkluderte objektiv responsrate («objective response rate», ORR) og responsens varighet («duration of response», DoR). PFS, ORR og DoR ble vurdert ved bruk av «Blinded Independent Central Review» (BICR) i henhold til RECIST v1.1.

Demografi og baseline sykdomskarakteristika var godt balansert mellom studiearmene. Baseline demografi av total studiepopulasjon var som følger: menn (76,0 %), alder ≥ 65 år (47,1 %), alder ≥ 75 år (11,3 %) median alder 64 år (intervall: 27 til 87 år), personer med hvit hudfarge (55,9 %), personer av asiatisk avstamning (34,6 %), afrikansk eller afrikansk-amerikansk avstamning (2,0 %) andre (7,6 %), ikke-hispanisk eller -latino bakgrunn (84,2 %), nåværende eller tidligere røyker (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %) og WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Sykdomskarakteristika var som følger: stadium IVA (50,0 %), stadium IVB (49,6 %), histologiske undergrupper av plateepitel (36,9 %), ikke-plateepitel (62,9 %), hjernemetastaser (10,5 %) PD-L1 ekspresjons-TC ≥ 50 % (28,8 %), PD-L1 ekspresjons-TC < 50 % (71,1 %).

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS med IMJUDO + durvalumab + platinumbasert kjemoterapi (arm 1) vs. platinumbasert kjemoterapi alene (arm 3). IMJUDO + durvalumab + platinumbasert kjemoterapi viste en statistisk signifikant forbedring i PFS vs. platinumbasert kjemoterapi alene. Resultatene er oppsummert nedenfor.

Tabell 5. Effekresultater for POSEIDON-studien

	Arm 1: IMJUDO+durvalumab+ platinumbasert kjemoterapi (n=338)	Arm 3: Platinumbasert kjemoterapi (n=337)
OS^a		
Antall dødsfall (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Median OS (måneder) (95 % KI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)

HR (95 % KI) ^b	0,77 (0,650, 0,916)	
p-verdi ^c	0,00304	
PFS^a		
Antall hendelser (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95 % KI) ^b	0,72 (0,600, 0,860)	
p-verdi ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Komplett respons n (%)	2 (0,6)	0
Delvis respons n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Median DoR (måneder) (95 % KI)^{d,e}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^a Analyse av PFS ved «data cut off» 24. juli 2019 (median oppfølging 10,15 måneder). Analyse av OS ved «data cut off» 12. mars 2021 (median oppfølging 34,86 måneder). Grensene for å definere effekt (arm 1 vs. arm 3: PFS 0,00735, OS 0,00797, 2-sidig) ble bestemt ved en Lan-DeMets «alpha spending function» som bruker en O'Brien Fleming-tilnærming. PFS ble bestemt ved BICR i henhold til RECIST v1.1.

^b HR er beregnet med en Cox pH modell stratifisert etter PD-L1, histologi og sykdomsstadium.

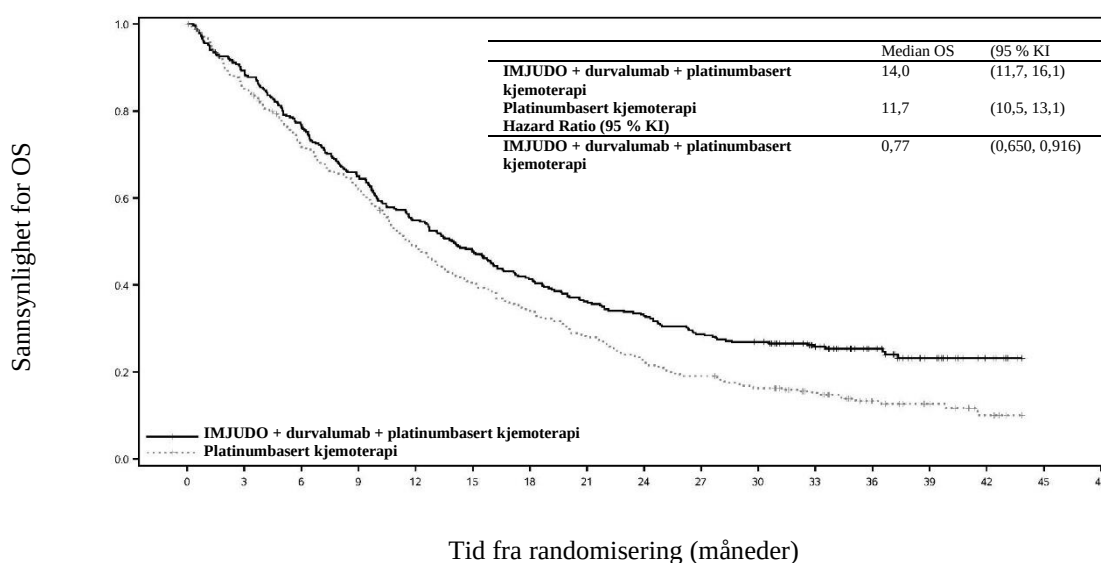
^c 2-sidig p-verdi basert på en log-rank-test stratifisert etter PD-L1, histologi og sykdomsstadium.

^d Bekreftet objektiv respons.

^e Post-hoc-analyse

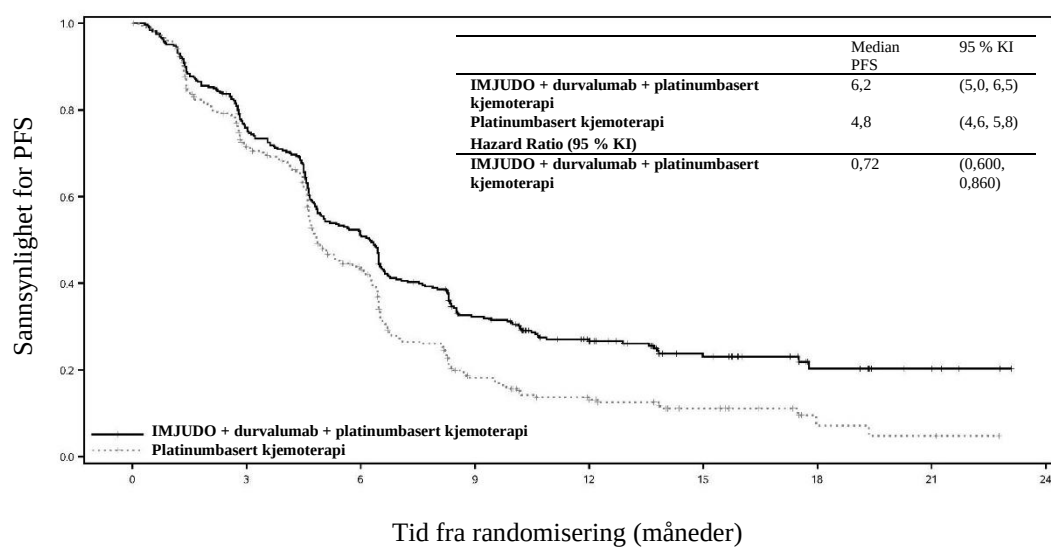
NR=Ikke oppnådd, KI=Konfidensintervall

Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for OS



Antall pasienter med risiko															
Måneder	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
IMJUDO + durvalumab + platinumbasert kjemoterapi	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9
Platinumbasert kjemoterapi	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6

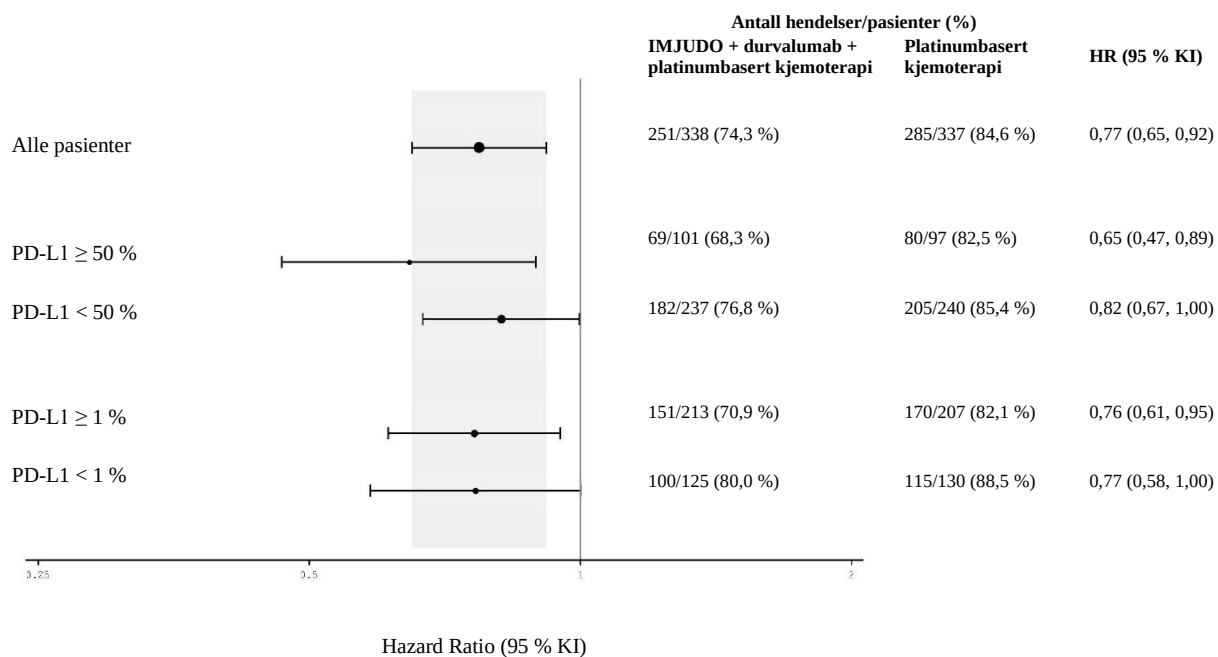
Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for PFS



Antall pasienter med risiko									
Måneder	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + platinumbasert kjemoterapi	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinumbasert kjemoterapi	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figur 4 oppsummerer effektresultatene til OS etter tumor PD-L1-ekspresjon i forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser.

Figur 4. Balansediagram («Forest plot») av OS etter PD-L1-ekspresjon for IMJUDO + durvalumab + platinumbasert kjemoterapi vs. platinumbasert kjemoterapi



Eldre

Totalt 75 pasienter i alderen ≥ 75 år ble inkludert i i POSEIDON-studien med IMJUDO i kombinasjon med durvalumab og platinabasert kjemoterapi (n=35) og kun platinumbasert kjemoterapi (n=40). En eksplorativ HR på 1,05 (95 % KI: 0,64, 1,71) for OS ble observert for IMJUDO i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi vs. platinumbasert kjemoterapi innenfor denne studieundergruppen. Det kan ikke trekkes endelige konklusjoner fra denne undergruppen basert på resultatene fra analysen da det er behov for mer data, men det anbefales å utvise forsiktighet når man vurderer dette regimet for eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av IMJUDO i kombinasjon med durvalumab hos barn og ungdom i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Studien D419EC00001 var en åpen dosefinnende og dose-ekspanderende multisenterstudie der sikkerheten, den foreløpige effekten og farmakokinetikken til IMJUDO i kombinasjon med durvalumab etterfulgt av durvalumab som monoterapi ble evaluert hos pediatriske pasienter som hadde avanserte maligne solide tumorer (unntatt primærtumorer i sentralnervesystemet) med sykdomsprogresjon, og som det ikke var forelå noen standardbehandling for. 50 pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år ble inkludert i studien og hadde følgende kategorier av primærtumorer: nevroblastom, solid tumor og sarkom. Pasientene fikk IMJUDO 1 mg/kg i kombinasjon med enten durvalumab 20 mg/kg eller durvalumab 30 mg/kg hver 4. uke i 4 sykluser, etterfulgt av durvalumab som monoterapi hver 4. uke. I den dosefinnende fasen ble det gitt en enkelt syklus med durvalumab før IMJUDO i kombinasjon med durvalumab. 8 pasienter i denne fasen avbrøt imidlertid behandlingen før de fikk IMJUDO. Av de 50 pasientene som ble inkludert i studien, fikk 42 IMJUDO i kombinasjon med durvalumab, og 8 fikk durvalumab alene. I den dose-ekspanderende fasen ble det rapportert en ORR på 5,0 % (1/20 pasienter) i det respons-evaluerbare analysesettet. Det ble ikke observert noen nye sikkerhetssignaler i forhold til den kjente sikkerhetsprofilen for IMJUDO og durvalumab hos voksne. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til tremelimumab ble evaluert for tremelimumab som monoterapi, i kombinasjon med durvalumab og i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi.

Farmakokinetikken til tremelimumab ble undersøkt hos pasienter med doser fra 75 mg til 750 mg eller 10 mg/kg administrert intravenøst hver 4. eller 12. uke som monoterapi, eller som enkeltdose på 300 mg. PK-eksponering økte doseproporsjonalt (lineær PK) ved doser ≥ 75 mg. Steady-state ble oppnådd etter ca. 12 uker. Basert på populasjons-PK-analyse som inkluderte pasienter (n=1605) som fikk tremelimumab som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemiddelprodukter i doseområdet ≥ 75 mg (eller 1 mg/kg) hver 3. eller 4. uke, var estimert clearance (CL) og distribusjonsvolum (Vd) til tremelimumab på henholdsvis 0,309 l/daglig og 6,33 l. Terminal halveringstid var ca. 14,2 dager. De primære eliminasjonsveiene for tremelimumab er proteinkatabolisme via retikuloendotelsystemet eller målmediert disposisjon.

Spesielle populasjoner

Alder (18–87 år), kroppsvekt (34–149 kg), kjønn, positiv anti-legemiddel-antistoff (ADA)-status, albuminnivåer, LDH-nivåer, kreatininnivåer, tumortype, etnisitet eller ECOG/WHO-status hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til tremelimumab.

Nedsatt nyrefunksjon

Mild (kreatinin-clearance (CrCL) 60 til 89 ml/min) og moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance (CrCL) 30 til 59 ml/min) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til tremelimumab. Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 15 til 29 ml/min) på farmakokinetikken til tremelimumab er ukjent; det er ikke mulig å bestemme det potensielle behovet

for dosejustering. Siden IgG monoklonale antistoffer ikke primært fjernes via nyrene, er det imidlertid ikke forventet at en endring i nyrefunksjon vil påvirke eksponeringen for tremelimumab.

Nedsatt leverfunksjon

Mildt nedsatt leverfunksjon (bilirubin $\leq$ ULN og AST $>$ ULN eller bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN uansett ASAT-verdi) og moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN uansett ASAT) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til tremelimumab. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin $> 3,0 \times$ ULN uansett ASAT) på farmakokinetikken til tremelimumab er ukjent; det er ikke mulig å bestemme det potensielle behovet for dosejustering. Siden IgG monoklonale antistoffer ikke primært fjernes via lever, er det imidlertid ikke forventet at en endring i leverfunksjon vil påvirke eksponeringen for tremelimumab.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til tremelimumab i kombinasjon med durvalumab ble evaluert i en undersøkelse av 50 pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år i studien D419EC00001. Pasientene fikk tremelimumab 1 mg/kg i kombinasjon med enten durvalumab 20 mg/kg eller durvalumab 30 mg/kg hver 4. uke i 4 sykluser, etterfulgt av durvalumab som monoterapi hver 4. uke. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var den systemiske eksponeringen for tremelimumab hos pediatriske pasienter ≥ 35 kg som fikk tremelimumab 1 mg/kg hver 4. uke, lik eksponeringen hos voksne som fikk 1 mg/kg hver 4. uke, mens hos pediatriske pasienter < 35 kg var eksponeringen lavere enn hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi hos dyr

I den langvarige 6-måneders studien på cynomolgus-aper var behandling med tremelimumab assosiert med doserelatert forekomst av vedvarende diaré og hudutslett, skorper og åpne sår, som var dosebegrensende. Disse kliniske symptomene var også assosiert med redusert appetitt og kroppsvekt og hevelse i perifere lymfeknuder. Histopatologiske funn som korrelerer med observerte kliniske tegn inkluderte reversibel kronisk betennelse i blindtarmen og tykktarmen, og mononukleær celleinfiltrasjon i hud og hyperplasi i lymfevev.

En doseavhengig økning i forekomsten og alvorlighetsgraden av mononukleær celleinfiltrasjon med eller uten mononukleær cellebetennelse ble observert i spyttkjertelen, bukspyttkjertelen (acinar), skjoldbruskkjertelen, biskjoldbruskkjertelen, binyrene, hjerte, spiserør, tunge, periportale leverområde, skjelettmuskulatur, prostata, livmor, hypofyse, øye (konjunktiva, ekstra okulære muskler) og choroid plexus i hjernen. Ingen NOAEL ble funnet i denne studien med dyr behandlet med den laveste dosen på 5 mg/kg/uke. Mellomdosen på 15 mg/kg uke ble ansett som den høyeste ikke-alvorlig toksiske dosen (HNSTD). Denne dosen ga en eksponeringsbasert sikkerhetsmargin på 1,77–5,33 til klinisk relevant eksponering, basert på det kliniske doseringsregimet med enten en 300 mg enkeltdose eller 75 mg hver tredje uke.

Karsinogenitet og mutagenitet

Karsinogent og gentoksisk potensial for tremelimumab har ikke blitt evaluert.

Reproduksjonstoksikologi

Mononukleær celleinfiltrasjon i prostata og livmor ble observert i toksisitetsstudier med gjentatte doser. Siden det ikke er utført fertilitetsstudier på dyr med tremelimumab, er relevansen av disse funnene for fertilitet ikke kjent. I reproduksjonsstudier var administrering av tremelimumab til drektige cynomolgus-aper i løpet av organogeneseperioden ikke assosiert med maternell toksisitet eller effekter på svangerskapstap, fostervekt eller eksterne, viscerale, skjelettrelaterte avvik eller vekt på utvalgte føtale organer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Dinatriumedetatdihydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år ved 2 °C - 8 °C.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i opptil 28 dager ved 2 °C til 8 °C og i opptil 48 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C), fra tidspunktet for klargjøring.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis ikke brukt umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser frem til bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C), med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Det er påvist at det ikke er mikrobiell vekst i den tilberedte infusjonsoppløsningen i opptil 28 dager ved 2 °C til 8 °C og i opptil 48 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C) fra tidspunktet for klargjøring.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

To pakningsstørrelser av IMJUDO er tilgjengelige:

- 1,25 ml (totalt 25 mg tremelimumab) konsentrat i type 1 hetteglass med elastomerisk propp og fiolett flip-off aluminiumsforsegling. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass med enkeltdose.
- 15 ml (totalt 300 mg tremelimumab) konsentrat i type 1 hetteglass med elastomerisk propp og mørkeblå flip-off aluminiumsforsegling. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass med enkeltdose.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av oppløsningen

IMJUDO kommer som endose hetteglass og inneholder ingen konserveringsmidler. Aseptisk teknikk må brukes.

- Inspiser legemidlet visuelt for partikler og misfarging. IMJUDO er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller partikler er synlige. Ikke rist hetteglasset.
- Trekk opp det nødvendige volumet fra hetteglasset(ene) med IMJUDO og overfør til en intravenøs pose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland den fortynnede oppløsningen ved å forsiktig snu den opp-ned. Sluttkonsentrasjonen av den fortynnede oppløsningen bør være mellom 0,1 mg/ml og 10 mg/ml. Ikke frys eller rist oppløsningen.
- Det må utvises forsiktighet for å sikre steriliteten til den klargjorte løsningen.
- Ikke stikk nålen i hetteglasset på nytt etter at legemidlet er trukket opp.
- Destruer eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.

Administrering

- Gi infusjonsoppløsningen intravenøst i løpet av 60 minutter gjennom en intravenøs slange med et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron in-line-filter med lav proteinbindingsgrad.
- Ikke gi andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. februar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE
OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal diskutere innholdet og formatet til utdanningsmaterialet (inkl. kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter ved materialet) med den

nasjonale kompetente myndigheten før lanseringen av IMJUDO i hvert medlemsland. Dette ekstra risikominimeringstiltaket er for å øke bevisstheten og gi informasjon om symptomene på immunmedierte bivirkninger.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland der IMJUDO markedsføres, har alle leger som forventes å bruke IMJUDO tilgang til følgende for å gi til pasientene sine:

Pasientkort

Viktige elementer i pasientkortet inkluderer:

- En advarsel om at immunmedierte bivirkninger (i vanlig terminologi) kan forekomme og at de kan være alvorlige.
- En beskrivelse av symptomene på immunmedierte bivirkninger.
- En påminnelse om å kontakte helsepersonell umiddelbart for å diskutere tegn og symptomer.
- Plass for kontaklinformasjon til forskriver.
- En påminnelse om å bære kortet til enhver tid.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

IMJUDO 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tremelimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml konsentrat inneholder 20 mg tremelimumab.
Ett hetteglass på 1,25 ml konsentrat inneholder 25 mg tremelimumab.
Ett hetteglass på 15 ml konsentrat inneholder 300 mg tremelimumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat, dinatriumedetatdihydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

AstraZeneca

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

IMJUDO 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tremelimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva IMJUDO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis IMJUDO
3. Hvordan du gis IMJUDO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer IMJUDO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva IMJUDO er og hva det brukes mot

IMJUDO er et legemiddel mot kreft. Det inneholder virkestoffet tremelimumab, som er et type legemiddel som kalles *monoklonalt antistoff*. Dette legemidlet er laget for å gjenkjenne et spesifikt målstoff i kroppen. IMJUDO virker ved å hjelpe immunsystemet ditt med å bekjempe kreften.

IMJUDO i kombinasjon med durvalumab brukes til å behandle en type leverkreft kalt avansert eller inoperabelt hepatocellulært karsinom (HCC). Det brukes når din HCC:

- ikke kan fjernes ved kirurgi (er inoperabel), og
- kan ha spredt seg i leveren din eller til andre deler av kroppen.

IMJUDO brukes til å behandle en type lungekreft (utbredt ikke-småcellet lungekreft) hos voksne. Det vil brukes i kombinasjon med andre legemidler mot kreft (durvalumab og kjemoterapi).

Siden IMJUDO blir gitt i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, er det viktig at du også leser pakningsvedleggene for disse andre legemidlene. Snakk med lege dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du gis IMJUDO

Du skal ikke bli gitt IMJUDO

dersom du er allergisk overfor tremelimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du gis IMJUDO dersom:

- du har en autoimmun sykdom (en sykdom der kroppens immunsystem angriper sine egne celler)
- du har hatt en organtransplantasjon

- du har lunge- eller pusteproblemer
- du har leverproblemer.

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg, **snakk med legen** før du blir gitt IMJUDO.

Når du gis IMJUDO kan du få noen **alvorlige bivirkninger**.

Det kan hende at legen gir deg andre legemidler som forhindrer mer alvorlige komplikasjoner, og for å hjelpe med å redusere symptomene dine. Det kan hende at legen venter med neste dose av IMJUDO eller avbryter behandlingen din med IMJUDO. **Kontakt legen umiddelbart** dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- nylig oppstått eller forverret hoste, kortpustethet, brystmerter (kan være tegn på **lungebetennelse**)
- kvalme eller oppkast, nedsatt sultfølelse, smerter på høyre siden av magen, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, søvnighet, mørk urin eller blødninger og blåmerker som oppstår lettere enn normalt (kan være tegn på **leverbetennelse**)
- diaré eller mer tarmbevegelse enn normalt eller avføring som er svart, tjæret eller klissete med blod eller slim, kraftige magesmerter eller ømhet (kan være tegn på **tarmbetennelse** eller hull i tarmen)
- rask hjerterytme, ekstrem trøtthet, vektøkning eller vekttap, svimmelhet eller besvimelse, håravfall, kuldefølelse, forstoppelse, hodepine som ikke går over eller uvanlige hodepiner (kan være tegn på betennelse i **kjertler**, særlig skjoldbruskkjertelen, binyrene, hypofysen eller bukspyttkjertelen)
- økt følelse av sult eller tørste, urinerer hyppigere enn normalt, høyt blodsukker, rask og dyp pust, forvirring, en søtlig lukt av pusten, søtlig eller metallsmak i munnen, eller endret lukt av urin eller svette (kan være tegn på **diabetes**)
- redusert urinmengde (kan være tegn på **nyrebetennelse**)
- utslett, kløe, blemmer i huden eller sår i munnen eller på andre fuktige overflater (kan være tegn på betennelse i **huden**)
- brystmerter, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme (kan være tegn på betennelse i **hjertermuskulaturen**)
- muskelsmerter eller -svakhet eller rask utmattelse av muskulaturen (kan være tegn på betennelse eller andre plager i **muskulaturen**)
- frysninger eller skjelvinger, kløe eller utslett, rødme, kortpustethet eller hvesende pust, svimmelhet eller feber (kan være tegn på **infusjonsrelaterte reaksjoner**)
- krampeanfall, nakkestivhet, hodepine, feber, frysninger, oppkast, lyssensitivitet, forvirring og søvnighet (kan være tegn på **hjernebetennelse** eller betennelse i hinnen rundt hjernen og **ryggmargen**)
- **betennelse i ryggmargen** (transvers myelitt): symptomer kan være smerter, nummenhet, kribling eller svakhet i armer eller ben, blære- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, ufrivillig vannlating, vannlatingsvansker og forstoppelse
- smerter, svakhet og lammelser i hender, føtter eller armer (kan være tegn på betennelse i **nervene**, Guillain-Barrés syndrom)
- smerter, hevelse og/eller stivhet i leddene (kan være tegn på betennelse i **leddene**, immunmediert artritt)
- rødhet i øyet, øyesmerter, lysfølsomhet og/eller synsendringer (kan være tegn og symptomer på betennelse i **øyet**, uveitt)
- blødning (neseblod eller blødning i tannkjøttet) og/eller blåmerker (kan være tegn på **lavt antall blodplater**).

Dersom du har noen av symptomene listet ovenfor, **kontakt legen umiddelbart**.

Barn og ungdom

IMJUDO skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år da det ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og IMJUDO

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer plantebaserte legemidler og reseptfrie legemidler.

Graviditet og fertilitet

Dette legemidlet **anbefales ikke under graviditet**. Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du er under behandling med IMJUDO og i minst 3 måneder etter din siste dose.

Amming

Snakk med lege dersom du ammer. Det er ikke kjent om IMJUDO skilles ut i morsmelk hos mennesker. Du kan bli anbefalt å ikke amme under behandlingen og i minst 3 måneder etter siste dose.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at IMJUDO har noen påvirkning på din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du får bivirkninger som kan påvirke din konsentrasjons- og reaksjonsevne må du imidlertid utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner.

IMJUDO har lavt natriuminnhold

IMJUDO inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

IMJUDO inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 0,3 mg polysorbat 80 i hvert 1,25 ml hetteglass eller 3 mg polysorbat 80 i hvert 15 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,2 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du gis IMJUDO

IMJUDO vil bli gitt mens du er på et sykehus eller klinikk under overvåkning av en erfaren lege. Legen vil gi deg IMJUDO via en infusjon (drypp) i en blodåre over omtrent 1 time.

Det blir gitt i kombinasjon med durvalumab for leverkreft.

Anbefalt dose

- Dersom du veier 40 kg eller mer, er dosen 300 mg som én enkeltdose.
- Dersom du veier mindre enn 40 kg, er dosen 4 mg per kg kroppsvekt.

Når IMJUDO gis i kombinasjon med durvalumab for leverkreft, får du IMJUDO først, deretter durvalumab.

Det blir gitt i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi for lungekreft.

Anbefalt dose:

- Dersom du veier 34 kg eller mer, er dosen 75 mg hver 3. uke.
- Dersom du veier mindre enn 34 kg, er dosen 1 mg per kg kroppsvekt hver 3. uke.

Du vil vanligvis få totalt 5 doser av IMJUDO. De første 4 dosene gis i uke 1, 4, 7 og 10. Den femte dosen gis vanligvis 6 uker senere, i uke 16. Legen din bestemmer hvor mange behandlinger du trenger.

Når IMJUDO gis i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi, får du IMJUDO først, så durvalumab og deretter kjemoterapi.

Dersom du glemmer en legetime

Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose av dette legemidlet. **Kontakt legen din umiddelbart** for å avtale et nytt tidspunkt, dersom du går glipp av en avtale.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av behandlingen.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når du blir gitt IMJUDO, kan du få noen alvorlige bivirkninger. **Se avsnitt 2** for en detaljert liste over disse.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger, som har blitt rapportert i en klinisk studie med pasienter som fikk IMJUDO i kombinasjon med durvalumab.

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier hos pasienter som tar IMJUDO i kombinasjon med durvalumab:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- underaktiv skjoldbruskkjertel som kan føre til trøtthet eller vektøkning
- hoste
- diaré
- magesmerter
- unormale leverprøver (økt aspartat-aminotransferase, økt alanin-aminotransferase)
- hudutslett
- kløe
- feber
- hevelse i bena (perifert ødem)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- infeksjoner i øvre luftveier
- lungebetennelse (pneumoni)
- influensalignende sykdom
- infeksjoner i tenner og bløtvev i munnen
- overaktiv skjoldbruskkjertel som kan føre til rask puls eller vekttap
- betennelse i skjoldbruskkjertelen (tyreoiditt)
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres av binyrene som kan føre til trøtthet
- betennelse i lungene (pneumonitt)
- unormale bukspyttkjerteltester
- betennelse i mage eller tarm (kolitt)
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i leveren (hepatitt)
- betennelse i huden
- nattesvette
- muskelsmerter (myalgi)
- unormale nyrefunksjonsprøver (økt blodkreatinin)
- smertefull urinering (dysuri)
- reaksjon på infusjonen av legemidlet som kan føre til feber og rødme (flushing)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- soppinfeksjon i munnen

- lavt antall blodplater med økt blødningstendens og dannelse av blåmerker (immunologisk trombocytopeni)
- underaktiv hypofysefunksjon, betennelse i hypofysen
- diabetes mellitus type 1
- en tilstand der muskulaturen blir svak og det er en rask utmattelse av muskulaturen (myasthenia gravis)
- betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt)
- betennelse i hjertet (myokarditt)
- hes stemme (dysfoni)
- arrdannelse i lungevevet
- blemmedannelse i huden
- betennelse i muskulaturen (myositt)
- betennelse i muskulatur og blodkar
- betennelse i nyrene (nefritt) som kan redusere urinmengden
- betennelse i leddene (immunmediert artritt)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- diabetes insipidus
- betennelse i øyet (uveitt)
- betennelse i hjernen (encefalitt)
- betennelse i nervene (Guillain-Barrés syndrom)
- tarmperforasjon
- cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)
- blærekatarr (cystitt). Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerter eller trykk i nedre del av magen

Andre bivirkninger som er rapportert med ikke kjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- betennelse i en del av ryggmargen (transvers myelitt)
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)

Følgende bivirkninger, som har blitt rapportert i kliniske studier med pasienter som fikk IMJUDO i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- infeksjoner i øvre luftveier
- lungeinfeksjon (lungebetennelse)
- lavt antall røde blodlegemer
- lavt antall hvite blodlegemer
- lavt antall blodplater
- underaktiv skjoldbruskkjertel som kan føre til trøtthet eller vektøkning
- redusert appetitt
- hoste
- kvalme
- diaré
- oppkast
- forstoppelse
- unormale leverprøver (økt aspartat-aminotransferase, økt alanin-aminotransferase)
- hårtap
- hudutslett
- kløe
- leddsmerter (artralgia)
- føler seg trøtt eller svak
- feber

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- influensalignende sykdom
- soppinfeksjon i munnen
- lavt antall hvite blodlegemer med tegn på feber
- lavt antall røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater (pancytopeni)
- overaktiv skjoldbruskkjertel som kan forårsake rask puls eller vekttap
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres av binyrene, som kan føre til trøtthet
- underaktiv hypofysefunksjon, betennelse i hypofysen
- betennelse i skjoldbruskkjertelen (tyreoiditt)
- betennelse i nervene som forårsaker nummenhet, svakhet, prikking eller en sviende smerte i armene og bena (perifer nevropati)
- betennelse i lungene (pneumonitt)
- hes stemme (dysfoni)
- betennelse i munnen eller leppene
- unormale funksjonstester av bukspyttkjertel
- magesmerter
- betennelse i mage eller tarm (kolitt)
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i leveren som kan føre til kvalme eller nedsatt sultfølelse (hepatitt)
- muskelsmerter (myalgi)
- unormale nyrefunksjonsprøver (økt blodkreatinin)
- smertefull urinering (dysuri)
- hevelse i bena (perifert ødem)
- reaksjon på infusjonen av legemidlet som kan føre til feber og rødme (flushing)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- infeksjoner i tenner og bløtvev i munnen
- lavt antall blodplater med tegn på overdreven blødning og dannelse av blåmerker (immunologisk trombocytopeni)
- diabetes insipidus
- diabetes mellitus type 1
- betennelse i hjernen (encefalitt)
- betennelse i hjertet (myokarditt)
- arrdannelse i lungevevet

- blemmedannelse i huden
- nattesvette
- betennelse i huden
- betennelse i muskulaturen (myositt)
- betennelse i muskulatur og blodkar
- betennelse i nyrene (nephritt) som kan redusere urinmengden
- blærekatarr (cystitt). Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerter eller trykk i nedre del av magen
- betennelse i øyet (uveitt)
- betennelse i leddene (immunmediert artritt)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- en tilstand der muskulaturen blir svak og det er en rask utmattelse av muskulaturen (myasthenia gravis)
- betennelse i nervene (Guillain-Barrés syndrom)
- betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt)
- tarmperforasjon (hull i tarmen)
- cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Andre bivirkninger som er rapportert med ikke kjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- betennelse i en del av ryggmargen (transvers myelitt)
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)

Snakk med lege umiddelbart dersom du får noen av bivirkningene listet ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer IMJUDO

IMJUDO vil bli gitt til deg på sykehus eller klinikk, og helsepersonell er ansvarlig for oppbevaringen.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglass etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet dersom oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler.

Ubrukt oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av IMJUDO

Virkestoff er tremelimumab.

Én ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg tremelimumab.

Ett hetteglass inneholder enten 300 mg tremelimumab i 15 ml konsentrat eller 25 mg tremelimumab i 1,25 ml konsentrat.

Andre innholdsstoffer er: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat, dinatriumedetatdihydrat (se avsnitt 2 «IMJUDO har lavt natriuminnhold»), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan IMJUDO ser ut og innholdet i pakningen

IMJUDO konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en steril, klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for synlige partikler og uten konserveringsmidler.

Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder enten 1 hetteglass på 1,25 ml konsentrat eller 1 hetteglass på 15 ml konsentrat.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrering av infusjonen:

- Parenterale legemidler bør undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Konsentratet er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for synlige partikler. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller partikler er synlige.
- Ikke rist hetteglasset.

- Trekk opp det nødvendige volumet fra hetteglasset(ene) og overfør til en intravenøs pose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å klargjøre en fortynnet oppløsning med en sluttkonsentrasjon fra 0,1 til 10 mg/ml. Bland den fortynnete oppløsningen ved å forsiktig snu den opp-ned.
- Etter fortynning skal legemidlet brukes umiddelbart. Den fortynnete oppløsningen skal ikke fryses. Hvis den ikke brukes umiddelbart, bør total tid fra punktering av hetteglass til start av administrering ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C). Ved oppbevaring av intravenøse poser i kjøleskap, må de oppnå romtemperatur før de kan brukes. Administrer infusjonsoppløsningen intravenøst i løpet av 1 time med et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron in-line-filter med lav proteinbindingsgrad.
- Ikke administrer andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.
- IMJUDO er en enkeltdose. Destruer eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for tremelimumab har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

Med hensyn til tilgjengelige data om transvers myelitt anser PRAC en årsakssammenheng mellom tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og transvers myelitt som i det minste en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder tremelimumab bør endres i samsvar med dette.

Med hensyn til tilgjengelige data om rabdomyolyse fra litteraturen og spontanrapporter anser PRAC en årsakssammenheng mellom tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og rabdomyolyse som i det minste en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder tremelimumab bør endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for tremelimumab mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder tremelimumab er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).