

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

En injektionsflaska med 15 ml koncentrat innehåller 300 mg tremelimumab.

Tremelimumab är en human monoklonal antikropp av typen IgG2a, riktad mot cytotoxiskt T-lymfocytantigen 4 (CTLA-4) och produceras i murina myelomceller med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

IMJUDO i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna med metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) utan sensibiliserande EGFR-mutationer eller ALK-positiva mutationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

När IMJUDO administreras i kombination med andra läkemedel, se produktresumén för läkemedlen i fråga för ytterligare information.

Tabell 1. Rekommenderad dos av IMJUDO

Indikation	Rekommenderad dos av IMJUDO	Varaktighet av behandlingen
Avancerad eller icke-resektabel HCC	IMJUDO 300 mg ^a som en engångsdos administrerad i kombination med durvalumab 1500 mg ^a i cykel 1 under dag 1, följt av durvalumab var fjärde vecka som monoterapi.	Fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.
Metastaserad NSCLC	<u>Under platinakemoterapi:</u> 75 mg^b i kombination med durvalumab 1 500 mg och platinabaserad kemoterapi var tredje vecka (med 21 dagars mellanrum) i 4 cykler (12 veckor). <u>Efter platinakemoterapi:</u> Durvalumab 1 500 mg var 4:e vecka och histologibaserad underhållsbehandling med pemetrexed^c var 4:e vecka. En femte dos av IMJUDO 75 mg^{d,e} ska ges vid vecka 16 tillsammans med sjätte dosen av durvalumab.	Upp till maximalt 5 doser. Patienter kan få färre än fem doser av IMJUDO i kombination med durvalumab 1 500 mg och platinabaserad kemoterapi vid sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

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

^b För IMJUDO; patienter med metastaserad NSCLC med en kroppsvikt på 34 kg eller lägre måste få viktbaserad dos, motsvarande IMJUDO 1 mg/kg tills vikten ökat till över 34 kg. För durvalumab; patienter med en kroppsvikt på 30 kg eller lägre måste få viktbaserad dos, motsvarande durvalumab 20 mg/kg tills vikten ökat till över 30 kg.

^c Överväg underhållsadministrering av pemetrexed för patienter med icke-skvamösa tumörer som fick behandling med pemetrexed och karboplatin/cisplatin under stadiet med platinabaserad kemoterapi.

^d Vid dosfördröjning(ar) kan en femte dos av IMJUDO ges efter vecka 16 tillsammans med durvalumab.

^e Om patienter får färre än 4 cykler platinabaserad kemoterapi ska de återstående cyklerna av IMJUDO (upp till totalt 5) tillsammans med durvalumab ges under fasen efter platinakemoterapi.

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

Riktlinjer för hantering av immunmedierade biverkningar beskrivs i tabell 2 (se avsnitt 4.4 för ytterligare hanteringsrekommendationer, information om övervakning och utvärdering). Se även produktresumén för durvalumab.

Tabell 2. Behandlingsmodifieringar för IMJUDO i kombination med durvalumab

Biverkningar	Svårighetsgrad ^a	Behandlingsmodifiering
Immunmedierad pneumonit/interstitiell lungsjukdom	Grad 2	Doseringsuppehåll ^b
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent
Immunmedierad hepatit	ALAT eller ASAT > 3 – ≤ 5 x ULN eller totalt bilirubin > 1,5 – ≤ 3 x ULN	Doseringsuppehåll ^b
	ALAT eller ASAT > 5 – ≤ 10 x ULN	Uppehåll i doseringen av durvalumab och permanent utsättning av IMJUDO (i tillämpliga fall)
	Samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN och totalt bilirubin > 2 x ULN ^c	Sätt ut permanent
	ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller totalt bilirubin > 3 x ULN	
Immunmedierad hepatit vid HCC (eller sekundärt tumörengagemang i levern med avvikande baslinjevärden) ^d	ALAT eller ASAT > 2,5 – ≤ 5 x baslinjevärde och ≤ 20 x ULN	Doseringsuppehåll ^b
	ALAT eller ASAT > 5 – 7 x baslinjevärde och ≤ 20 x ULN eller samtidig ALAT eller ASAT 2,5 – 5 x baslinjevärde och ≤ 20 x ULN och totalt bilirubin > 1,5 – < 2 x ULN ^c	Uppehåll i doseringen av durvalumab och permanent utsättning av IMJUDO (i tillämpliga fall)
	ALAT eller ASAT > 7 x baslinjevärde eller > 20 x ULN beroende på vilket som inträffar först eller bilirubin > 3 x ULN	Sätt ut permanent
Immunmedierad kolit eller diarré	Grad 2	Doseringsuppehåll ^b
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent ^e

Biverkningar	Svårighetsgrad^a	Behandlingsmodifiering
Tarmperforation	ALLA GRADER	Sätt ut permanent
Immunmedierad hypertyreoidism, tyreoidit	Grad 2–4	Doseringsuppehåll tills klinisk stabilitet uppnåts
Immunmedierad hypotyreoidism	Grad 2–4	Inga förändringar
Immunmedierad binjurebarksvikt, hypofysit/hypopituitarism	Grad 2–4	Doseringsuppehåll tills klinisk stabilitet uppnåts
Immunmedierad diabetes mellitus typ 1	Grad 2–4	Inga förändringar
Immunmedierad nefrit	Grad 2 med serumkreatinin > 1,5–3 x (ULN eller baslinje)	Doseringsuppehåll ^b
	Grad 3 med serumkreatinin > 3 x baslinje eller > 3–6 x ULN; grad 4 med serumkreatinin > 6 x ULN	Sätt ut permanent
Immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid)	Grad 2 i > 1 vecka eller grad 3	Doseringsuppehåll ^b
	Grad 4	Sätt ut permanent
Immunmedierad myokardit	Grad 2–4	Sätt ut permanent
Immunmedierad myosit/polymyosit/rabdomyolys	Grad 2 eller 3	Doseringsuppehåll ^{b,f}
	Grad 4	Sätt ut permanent
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 1 eller 2	Avbryt eller sakta ned infusionshastigheten
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent

Biverkningar	Svårighetsgrad ^a	Behandlingsmodifiering
Immunmedierad myasthenia gravis	Grad 2–4	Sätt ut permanent
Immunmedierad transversell myelit	Alla grader	Sätt ut permanent
Immunmedierad meningit	Grad 2	Doseringsuppehåll ^b
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent
Immunmedierad encefalit	Grad 2–4	Sätt ut permanent
Immunmedierad Guillain-Barrés syndrom	Grad 2–4	Sätt ut permanent
Övriga immunmedierade biverkningar ^g	Grad 2 eller 3	Doseringsuppehåll ^b
	Grad 4	Sätt ut permanent
Icke-immunmedierade biverkningar	Grad 2 och 3	Doseringsuppehåll tills ≤ grad 1 eller återgång till baslinjen
	Grad 4	Sätt ut permanent ^h

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

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

^c För patienter med annan orsak, följ rekommendationerna för ASAT- eller ALAT-ökningar utan samtidiga bilirubinförhöjningar.

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

^e Sätt ut IMJUDO permanent vid grad 3. Behandlingen med durvalumab kan dock återinsättas efter utläkning.

^f Sätt ut IMJUDO och durvalumab permanent om biverkningen inte mildrats till ≤ grad 1 inom 30 dagar eller om det finns tecken på andningssvikt.

^g Inkluderar immunologisk trombocytopeni, pankreatit, icke-infektiös cystit, immunmedierad artrit, uveit och polymyalgia reumatika.

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2). Det finns begränsade data från patienter som är 75 år eller äldre med metastaserad NSCLC (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för IMJUDO för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts avseende HCC och NSCLC. Inga data finns tillgängliga. Utanför de godkända indikationerna för IMJUDO, har IMJUDO i kombination med durvalumab studerats hos barn i åldern 1–17 år med neuroblastom, solid tumör och sarkom, men inga slutsatser om att fördelarna med sådan användning överväger riskerna kunde dras från resultaten av studien. För närvarande tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

IMJUDO är avsett för intravenös användning. Det administreras som intravenös infusion efter spädning, under 1 timme (se avsnitt 6.6).

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

IMJUDO i kombination med durvalumab

Vid avancerad eller icke-resektabel HCC, när IMJUDO ges i kombination med durvalumab ges IMJUDO som en separat intravenös infusion före durvalumab samma dag. Se produktresumén för durvalumab för administreringsinformation.

IMJUDO i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi

Vid NSCLC, när IMJUDO ges i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi, ges IMJUDO först, följt av durvalumab och sedan platinabaserad kemoterapi på doseringsdagen.

När IMJUDO ges som en femte dos i kombination med durvalumab och pemetrexed underhållsbehandling vid vecka 16 ges IMJUDO först, följt av durvalumab och sedan pemetrexed underhållsbehandling på doseringsdagen.

IMJUDO, durvalumab och platinabaserad kemoterapi administreras som separata intravenösa infusioner. IMJUDO och durvalumab ges under loppet av 1 timme vardera. För platinabaserad kemoterapi, se produktresumén för administreringsinformation. För underhållsbehandling med pemetrexed, se produktresumén för administreringsinformation. Separata infusionspåsar och filter ska användas för varje infusion.

Under cykel 1 ska IMJUDO ges först, följt av durvalumab med start cirka 1 timme (max 2 timmar) efter avslutad infusion av IMJUDO. Infusion av platinabaserad kemoterapi ska påbörjas cirka 1 timme (max 2 timmar) efter avslutad infusion av durvalumab. Om det inte finns några kliniskt signifikanta problem under cykel 1 kan efterföljande cykler av durvalumab enligt läkarens bedömning ges omedelbart efter IMJUDO och tidsperioden mellan avslutad infusion av durvalumab och påbörjad kemoterapi kan förkortas till 30 minuter.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Se avsnitt 4.2, tabell 2 för rekommenderade behandlingsmodifieringar. Biverkningar som misstänks vara immunmedierade bör utvärderas adekvat för att bekräfta etiologi eller utesluta alternativa etiologier. Baserat på svårighetsgraden av biverkningen ska dosuppehåll med IMJUDO i kombination med durvalumab göras och kortikosteroider administreras. Vid förbättring till $\leq$ grad 1 ska nedtrappning av kortikosteroider inledas och fortsättas under minst en månad. Ökning av dosen av kortikosteroider och/eller användning av ytterligare systemiska immunsuppressiva läkemedel ska övervägas vid försämring eller utebliven förbättring.

Spårbarhet

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

Immunmedierad pneumonit

Immunmedierad pneumonit eller interstitiell lungsjukdom, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på pneumonit. Misstänkt pneumonit ska bekräftas med röntgenavbildning och andra infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier uteslutas, och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid biverkningar av grad 2 ska en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande inledas följt av en nedtrappning. Vid biverkningar av grad 3 eller 4 ska en initial dos på 2–4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande inledas följt av en nedtrappning.

Immunmedierad hepatit

Immunmedierad hepatit, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Nivåerna av alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, totalt bilirubin och alkaliskt fosfat ska övervakas innan behandlingen sätts in och före varje efterföljande infusion. Utökad övervakning ska övervägas baserat på klinisk utvärdering. Immunmedierad hepatit ska behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid alla grader ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning.

Immunmedierad kolit

Immunmedierad kolit eller diarré, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Tarmperforation och tjocktarmsperforation rapporterades hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på kolit/diarré och tarmperforation och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning. En kirurg ska omedelbart konsulteras vid misstanke om tarmperforation av ALLA grader.

Immunmedierade endokrinopatier

Immunmedierad hypotyroidism, hypertyroidism och tyreoidit

Immunmedierad hypotyroidism, hypertyroidism och tyreoidit uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab och kemoterapi, och hypotyroidism kan förekomma till följd av hypertyroidism (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende avvikande tyreoidfunktionstester före och regelbundet under behandling och såsom är

indicerat baserat på klinisk utvärdering. Immunmedierad hypotyreoidism, hypertyreoidism och tyreoidit ska behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid immunmedierad hypotyreoidism av grad 2–4 ska tyreoidhormonersättning sättas in enligt klinisk indikation. Vid immunmedierad hypertyreoidism/tyreoidit av grad 2–4 kan symtomatisk behandling ges.

Immunmedierad binjurebarksvikt

Immunmedierad binjurebarksvikt uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på binjurebarksvikt. Vid symtomatisk binjurebarksvikt ska patienter behandlas såsom anges i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning. Hormonersättning ges enligt klinisk indikation.

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1, vilken först kan visa sig som diabetesketoacidosis som kan vara dödlig om den inte upptäcks tidigt, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på diabetes mellitus typ 1. Vid symtomatisk diabetes mellitus typ 1 ska patienter behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 kan behandling med insulin inledas enligt klinisk indikation.

Immunmedierad hypofysit/hypopituitarism

Immunmedierad hypofysit eller hypopituitarism uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på hypofysit eller hypopituitarism. Vid symtomatisk hypofysit eller hypopituitarism ska patienter behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning. Hormonersättning ges enligt klinisk indikation.

Immunmedierad nefrit

Immunmedierad nefrit, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende avvikande njurfunktionstester före och regelbundet under behandling och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning.

Immunmedierat hudutslag

Immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid), definierat som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Fall av Stevens–Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare och CTLA-4-hämmare. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på hudutslag eller dermatit och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grad 2 > 1 vecka eller grad 3 och 4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning.

Immunmedierad myokardit

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

rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 2–4 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning. Om ingen förbättring sker inom 2 till 3 dagar trots kortikosteroider, ska ytterligare immunsuppressiv behandling inledas omedelbart. Efter utläkning (grad 0) ska nedtrappning av kortikosteroider inledas och fortsättas under minst en månad.

Immunmedierad pankreatit

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

Övriga immunmedierade biverkningar

Med tanke på verkningsmekanismen hos tremelimumab i kombination med durvalumab kan andra potentiella immunmedierade biverkningar uppkomma. Följande immunrelaterade biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab och kemoterapi: myasthenia gravis, transversell myelit, myosit, polymyosit, rabdomyolys, meningit, encefalit, Guillain-Barrés syndrom, immunologisk trombocytopeni, icke-infektiös cystit, immunmedierad artrit, uveit och polymyalgia reumatika (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom och behandlas enligt rekommendationerna som ges i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning.

Infusionsrelaterade reaktioner

Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner. Svåra infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats för patienter som fått tremelimumab i kombination med durvalumab (se avsnitt 4.8). Infusionsrelaterade reaktioner ska behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2. Vid svårighetsgrad av 1 eller 2 ska eventuell premedicinering för profylax av påföljande infusionsreaktioner övervägas. Svåra infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller 4 ska hanteras enligt institutionell standard, lämpliga riktlinjer för klinisk praxis och/eller samhällsriktlinjer.

Sjukdomsspecifik försiktighetsåtgärd

Metastaserad NSCLC

Begränsade data finns tillgängliga från äldre patienter (≥ 75 år) som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 4.8 och 5.1). Noggrant övervägande av den potentiella nyttan/risken med denna behandling för den enskilda patienten rekommenderas.

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Avancerad eller icke-resektabel HCC

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

Metastaserad NSCLC

Patienter med följande exkluderades från kliniska studier: aktiv eller tidigare dokumenterad autoimmun sjukdom; aktiva och/eller obehandlade hjärnmetastaser; immunbrist i anamnesen; administrering av systemisk immunsuppression inom 14 dagar före behandlingsstart med tremelimumab eller durvalumab, förutom fysiologisk dos av systemiska kortikosteroider (≤ 10 mg/dag av prednison eller motsvarande); okontrollerad, samtidig sjukdom; aktiv tuberkulos eller hepatit B eller C eller hiv-infektion eller patienter som fått levande försvagat vaccin inom 30 dagar före eller efter behandlingsstart med tremelimumab eller durvalumab. I avsaknad av data ska tremelimumab användas med försiktighet i dessa populationer efter noggrant övervägande av den potentiella nyttan/risken för den enskilda patienten.

Natriuminnehåll

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Inga formella farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med tremelimumab. Eftersom de primära elimineringsvägarna för tremelimumab är proteinkatabolism via retikuloendoteliala systemet eller målmedierad disposition, förväntas inga metaboliska läkemedelsinteraktioner. Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner mellan tremelimumab i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi utvärderades i POSEIDON-studien och visade inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan tremelimumab, durvalumab, nab-paklitaxel, gemcitabin, pemetrexed, karboplatin eller cisplatin vid samtidig behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/graviditetsprevention

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

Graviditet

Det saknas information om användning av tremelimumab hos gravida kvinnor. Baserat på dess verkningsmekanism och överföring av humant IgG2 via placentan, har tremelimumab potential att påverka graviditetens fortskridande och kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). IMJUDO rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod under behandling och i minst 3 månader efter den sista dosen.

Amning

Det finns ingen information om utsöndringen av tremelimumab i bröstmjolk, om absorptionen och om effekten på det ammade spädbarnet eller effekten på mjölkproduktionen. Det är känt att humant IgG2 utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandlingen med IMJUDO och under minst 3 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

IMJUDO i kombination med durvalumab

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

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

De vanligaste (> 2 %) allvarliga biverkningarna var kolit (2,6 %), diarré (2,4 %) och pneumoni (2,2 %).

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

IMJUDO i kombination med durvalumab och kemoterapi

Säkerhetsprofilen för tremelimumab som ges i kombination med durvalumab och kemoterapi är baserad på data från 330 patienter med metastaserad NSCLC. De vanligaste (> 10 %) biverkningarna var anemi (49,7 %), illamående (41,5 %), neutropeni (41,2 %), trötthet (36,1 %), minskad aptit (28,2 %), hudutslag (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %), diarré (21,5 %), leukopeni (19,4 %), förstoppning (19,1 %), kräkning (18,2 %), förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (17,6 %), pyrexia (16,1 %), övre luftvägsinfektioner (15,5 %), pneumoni (14,8 %), hypotyreoidism (13,3 %), artralgi (12,4 %), hosta/produktiv hosta (12,1 %) och pruritus (10,9 %).

De vanligaste (> 3 %) allvarliga biverkningarna (NCI CTCAE grad ≥ 3) var neutropeni (23,9 %), anemi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), trötthet (5,2 %), ökat lipas (3,9 %) och ökat amylas (3,6 %).

De vanligaste (> 2 %) allvarliga biverkningarna var pneumoni (11,5 %), anemi (5,5 %), trombocytopeni (3 %), kolit (2,4 %), diarré (2,4 %), pyrexia (2,4 %) och febril neutropeni (2,1 %).

Tremelimumab sattes ut på grund av biverkningar hos 4,5 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till att behandlingen sattes ut var pneumoni (1,2 %) och kolit (0,9 %).

Tremelimumab avbröts på grund av biverkningar hos 40,6 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till doseringsavbrott var neutropeni (13,6 %), trombocytopeni (5,8 %),

leukopeni (4,5 %), diarré (3,0 %), pneumoni (2,7 %), förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (2,4 %), trötthet (2,4 %), ökat lipas (2,4 %), kolit (2,1 %), hepatit (2,1 %) och hudutslag (2,1 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Om inte annat anges, listar tabell 3 incidensen av biverkningar hos patienter som behandlats med tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab i HCC-poolen med 462 patienter och IMJUDO i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi i POSEIDON-studien, i vilken 330 patienter behandlades med tremelimumab. I POSEIDON-studien exponerades patienterna för tremelimumab under en mediantid på 20 veckor.

Biverkningar listas enligt organsystemklass i MedDRA. Inom varje organsystemklass presenteras biverkningarna i fallande ordning efter frekvens. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Tabell 3. Biverkningar hos patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab

	Tremelimumab 75 mg i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi			Tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab		
	Alla grader (%)		Grad 3-4 (%)	Alla grader (%)		Grad 3-4 (%)
Infektioner och infestationer						
Övre luftvägsinfektioner ^a	Mycket vanliga	15,5	0,6	Vanliga	8,4	0
Pneumoni ^b	Mycket vanliga	14,8	7,3	Vanliga	4,3	1,3
Influensa	Vanliga	3,3	0	Vanliga	2,2	0
Oral candidiasis	Vanliga	2,4	0,3	Mindre vanliga	0,6	0
Infektioner i dental och oral mjukvävnad ^c	Mindre vanliga	0,6	0,3	Vanliga	1,3	0
Blodet och lymfsystemet						
Anemi ^d	Mycket vanliga	49,7	20,6			
Neutropeni ^{d,e}	Mycket vanliga	41,2	23,9			
Trombocytopeni ^{d,f}	Mycket vanliga	24,5	8,2			
Leukopeni ^{d,g}	Mycket vanliga	19,4	5,5			
Febril neutropeni ^d	Vanliga	3,0	2,1			
Pancytopeni ^d	Vanliga	1,8	0,6			
Immunologisk trombocytopeni	Mindre vanliga	0,3	0	Mindre vanliga ^h	0,3	0
Endokrina systemet						
Hypotyroidism ⁱ	Mycket vanliga	13,3	0	Mycket vanliga	13,0	0
Hypertyroidism ^j	Vanliga	6,7	0	Vanliga	9,5	0,2
Binjurebarksvikt	Vanliga	2,1	0,6	Vanliga	1,3	0,2
Hypopituitarism/Hypofysit	Vanliga	1,5	0,3	Mindre vanliga	0,9	0
Tyreoidit ^k	Vanliga	1,2	0	Vanliga	1,7	0
Diabetes insipidus	Mindre vanliga	0,3	0,3	Sällsynta ^l	< 0,1	0
Typ 1 diabetes mellitus	Mindre vanliga	0,3	0,3	Mindre vanliga ^l	0,3	< 0,1
Ögon						
Uveit	Mindre vanliga	0,3	0	Sällsynta ^l	< 0,1	0
Metabolism och nutrition						

	Tremelimumab 75 mg i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi			Tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab		
	Alla grader (%)		Grad 3-4 (%)	Alla grader (%)		Grad 3-4 (%)
Minskad aptit ^d	Mycket vanliga	28,2	1,5			
Centrala och perifera nervsystemet						
Perifer neuropati ^{d,m}	Vanliga	6,4	0			
Encefalit ⁿ	Mindre vanliga	0,6	0,6	Sällsynta ^l	< 0,1	0
Myasthenia gravis	Sällsynta ^o	< 0,1	< 0,1	Mindre vanliga	0,4	0
Guillain-Barrés syndrom	Sällsynta ^p	< 0,1	0	Sällsynta ^p	< 0,1	0
Meningit	Sällsynta ^o	0,1	0	Mindre vanliga	0,2	0,2
Transversell myelit ^q	Ingen känd frekvens	-	-	Ingen känd frekvens	-	-
Hjärtat						
Myokardit ^r	Mindre vanliga	0,3	0	Mindre vanliga	0,4	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum						
Hosta/produktiv hosta	Mycket vanliga	12,1	0	Mycket vanliga	10,8	0,2
Pneumonit ^s	Vanliga	4,2	1,2	Vanliga	2,4	0,2
Dysfoni	Vanliga	2,4	0	Mindre vanliga	0,9	0
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	0,6	0	Mindre vanliga	0,2	0
Magtarmkanalen						
Illamående ^d	Mycket vanliga	41,5	1,8			
Diarré	Mycket vanliga	21,5	1,5	Mycket vanliga	25,3	3,9
Förstoppning ^d	Mycket vanliga	19,1	0			
Kräkningar ^d	Mycket vanliga	18,2	1,2			
Stomatit ^{d,t}	Vanliga	9,7	0			
Ökning av amylas	Vanliga ^o	8,5	3,6	Vanliga	8,9	4,3
Buksmärta ^u	Vanliga	7,3	0	Mycket vanliga	19,7	2,2
Ökning av lipas	Vanliga ^o	6,4	3,9	Vanliga	10,0	7,1
Kolit ^v	Vanliga	5,5	2,1	Vanliga	3,5	2,6
Pankreatit ^w	Vanliga	2,1	0,3	Vanliga	1,3	0,6
Tarmperforation	Sällsynta ^p	< 0,1	< 0,1	Sällsynta ^p	< 0,1	< 0,1
Tjocktarmsperforation	Mindre vanliga ^p	0,1	< 0,1	Mindre vanliga ^p	0,1	< 0,1
Celiaki	Sällsynta ^p	0,03	0,03	Sällsynta ^p	0,03	0,03
Lever och gallvägar						
Förhöjt aspartataminotransferas /alaninaminotransferas ^x	Mycket vanliga	17,6	2,1	Mycket vanliga	18,0	8,9
Hepatit ^y	Vanliga	3,9	0,9	Vanliga	5,0	1,7
Hud och subkutan vävnad						
Alopeci ^d	Mycket vanliga	10,0	0			
Hudutslag ^z	Mycket vanliga	25,8	1,5	Mycket vanliga	32,5	3,0
Klåda	Mycket vanliga	10,9	0	Mycket vanliga	25,5	0
Dermatit ^{aa}	Mindre vanliga	0,6	0	Vanliga	1,3	0
Nattliga svettningar	Mindre vanliga	0,6	0	Vanliga	1,3	0
Pemfigoid	Mindre vanliga	0,3	0,3	Mindre vanliga	0,2	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv						
Artralgi	Mycket vanliga	12,4	0,3			
Myalgi	Vanliga	4,2	0	Vanliga	3,5	0,2
Myosit ^{bb}	Mindre vanliga	0,3	0,3	Mindre vanliga	0,6	0,2

	Tremelimumab 75 mg i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi			Tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab		
	Alla grader (%)		Grad 3-4 (%)	Alla grader (%)		Grad 3-4 (%)
Polymyosit ^{bb}	Mindre vanliga	0,3	0,3	Mindre vanliga	0,2	0,2
Immunmedierad artrit	Mindre vanliga ^o	0,2	0	Mindre vanliga	0,6	0
Polymyalgia reumatika	Ingen känd frekvens ^{cc}	-	-	Mindre vanliga	0,6	0,2
Njurar och urinvägar						
Ökat blodkreatinin	Vanliga	6,4	0,3	Vanliga	4,5	0,4
Dysuri	Vanliga	1,5	0	Vanliga	1,5	0
Nefrit ^{dd}	Mindre vanliga	0,6	0	Mindre vanliga	0,6	0,4
Icke-infektiös cystit	Mindre vanliga	0,3	0	Sällsynta ^l	< 0,1	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället						
Trötthet ^d	Mycket vanliga	36,1	5,2			
Pyrexia	Mycket vanliga	16,1	0	Mycket vanliga	13,9	0,2
Perifert ödem ^{ee}	Vanliga	8,5	0	Mycket vanliga	10,4	0,4
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer						
Infusionsrelaterad reaktion ^{ff}	Vanliga	3,9	0,3	Vanliga	1,3	0

^a Inkluderar laryngit, nasofaryngit, faryngit, rinit, sinusit, tonsillit, trakeobronkit och övre luftvägsinfektion.

^b Inkluderar *pneumocystis jirovecii*-pneumoni, pneumoni och bakteriell pneumoni.

^c Inkluderar periodontit, inflammation i pulpan, tandabscess och tandinfektion.

^d Biverkningen förknippas enbart med biverkningar av kemoterapi i POSEIDON-studien.

^e Inkluderar neutropeni och minskat antal neutrofiler.

^f Inkluderar minskat antal trombocyter och trombocytopeni.

^g Inkluderar leukopeni och minskat antal vita blodkroppar.

^h Rapporterats i studier utanför HCC-poolen. Frekvensen baseras på POSEIDON-studien.

ⁱ Inkluderar förhöjt tyreoidastimulerande hormon i blodet, hypotyreoidism och immunmedierad hypotyreoidism.

^j Inkluderar minskat tyreoidastimulerande hormon i blodet samt hypertyreoidism.

^k Inkluderar autoimmun tyreoidit, immunmedierad tyreoidit, tyreoidit och subakut tyreoidit.

^l Rapporterats i studier utanför HCC-poolen. Frekvensen baseras på poolade data från patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab.

^m Inkluderar perifer neuropati, parestesi och perifer sensorisk neuropati.

ⁿ Inkluderar encefalit och autoimmun encefalit.

^o Rapporterats i studier utanför POSEIDON-studien. Frekvensen baseras på poolade data från patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab.

^p Rapporterats i studier utanför POSEIDON-studien och HCC-poolen. Frekvensen baseras på poolade data från patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab.

^q Rapporterats i studier utanför POSEIDON-studien och HCC-poolen.

^r Inkluderar autoimmun myokardit.

^s Inkluderar immunmedierad pneumonit och pneumonit.

^t Inkluderar mukosal inflammation och stomatit.

^u Inkluderar buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken och flanksmärta.

^v Inkluderar kolit, enterit och enterokolit.

^w Inkluderar autoimmun pankreatit, pankreatit och akut pankreatit.

^x Inkluderar förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda leverenzymerna och förhöjda transaminaser.

^y Inkluderar autoimmun hepatit, hepatit, hepatocellulär skada, levertoxicitet, akut hepatit och immunmedierad hepatit.

^z Inkluderar eksem, erytem, hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag, pruritiskt hudutslag och pustulärt hudutslag.

^{aa} Inkluderar dermatit och immunmedierad dermatit.

^{bb} Inkluderar rabdomyolys, myosit och polymyosit.

^{cc} Biverkningen observerades inte i POSEIDON-studien men rapporterades hos patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab i kliniska studier utanför POSEIDON-datasetet.

^{dd} Inkluderar autoimmun nefrit och immunmedierad nefrit.

^{ee} Inkluderar perifert ödem och perifer svullnad.

^{ff} Inkluderar infusionsrelaterad reaktion och urtikaria.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tremelimumab är förknippat med immunmedierade biverkningar. De flesta av dessa, inklusive allvarliga reaktioner, försvann efter insättning av lämplig medicinsk behandling eller utsättning av tremelimumab. Data för följande immunmedierade biverkningar är baserade på 2 280 patienter från nio studier avseende flera olika typer av tumörer som fick tremelimumab 75 mg var fjärde vecka eller 1 mg/kg var fjärde vecka i kombination med durvalumab 1 500 mg var fjärde vecka, 20 mg/kg var fjärde vecka eller 10 mg/kg varannan vecka. Detta kombinerade dataset inkluderar inte POSEIDON-studien (och patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi). Detaljer för de signifikanta biverkningarna för tremelimumab i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi presenteras om kliniskt relevanta skillnader noterades i jämförelse med tremelimumab i kombination med durvalumab.

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

Riktlinjerna för behandling av dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.4.

Immunmedierad pneumonit

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierad pneumonit hos 86 (3,8 %) patienter, inklusive grad 3 hos 30 (1,3 %) patienter, grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient och grad 5 (med dödlig utgång) hos 7 (0,3 %) patienter. Mediantiden för debut var 57 dagar (intervall: 8 – 912 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 79 av de 86 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Sju patienter fick också andra immunsuppressiva medel. Behandlingen avbröts hos 39 patienter. Utläkning inträffade hos 51 patienter.

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

Immunmedierad hepatit

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierad hepatit hos 80 (3,5 %) patienter, inklusive grad 3 hos 48 (2,1 %) patienter, grad 4 hos 8 (0,4 %) patienter och grad 5 (med dödlig utgång) hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden för debut var 36 dagar (intervall: 1 – 533 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 68 av de 80 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Åtta patienter fick även andra immunsuppressiva medel. Behandlingen avbröts hos 27 patienter. Utläkning inträffade hos 47 patienter.

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

Immunmedierad kolit

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierad kolit eller diarré hos 167 (7,3 %) patienter, inklusive grad 3 hos 76 (3,3 %) patienter och grad 4 hos 3 (0,1 %) patienter. Mediantiden för debut var 57 dagar (intervall: 3 – 906 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 151 av de 167 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Tjugotvå patienter fick också andra immunsuppressiva medel. Behandlingen avbröts hos 54 patienter. Utläkning inträffade hos 141 patienter.

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

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

Immunmedierade endokrinopatier

Immunmedierad hypotyroidism

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierad hypotyroidism hos 209 (9,2 %) patienter, inklusive grad 3 hos 6 (0,3 %) patienter. Mediantiden för debut var 85 dagar (intervall: 1 – 624 dagar). Tretton patienter fick systemiska kortikosteroider och 8 av dessa 13 fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Behandlingen avbröts hos 3 patienter. Utläkning inträffade hos 52 patienter. Immunmedierad hypotyroidism föregicks av immunmedierad hypertyroidism hos 25 patienter eller immunmedierad tyreoidit hos 2 patienter.

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

Immunmedierad hypertyroidism

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierad hypertyroidism hos 62 (2,7 %) patienter, inklusive grad 3 hos 5 (0,2 %) patienter. Mediantiden för debut var 33 dagar (intervall: 4 – 176 dagar). Arton patienter fick systemiska kortikosteroider och 11 av de 18 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Femtotre patienter behövde annan behandling (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalciumkanalblockerare eller betablockerare), en patient avbröt behandlingen på grund av hypertyroidism. Utläkning inträffade hos 47 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad hypertyroidism hos 21 (4,5 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden för debut var 30 dagar (intervall: 13–60 dagar). Fyra patienter fick systemiska kortikosteroider och alla 4 patienter fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Tjugo patienter behövde annan

behandling (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalciumkanalblockerare eller betablockerare). En patient avbröt behandlingen på grund av hypertyreoidism. Utläkning skedde hos 17 patienter.

Immunmedierad tyreoidit

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierad tyreoidit hos 15 (0,7 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden för debut var 57 dagar (intervall: 22 – 141 dagar). Fem patienter fick systemiska kortikosteroider och 2 av de 5 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Tretton patienter behövde annan behandling inklusive hormonersättningsbehandling, tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalciumkanalblockerare eller betablockerare. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av immunmedierad tyreoidit. Utläkning inträffade hos 5 patienter.

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

Immunmedierad binjurebarksvikt

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierad binjurebarksvikt hos 33 (1,4 %) patienter, inklusive grad 3 hos 16 (0,7 %) patienter och grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden för debut var 105 dagar (intervall: 20–428 dagar). Trettio två patienter fick systemiska kortikosteroider och 10 av de 32 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Behandlingen avbröts hos en patient. Utläkning inträffade hos 11 patienter.

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

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierad diabetes mellitus typ 1 hos 6 (0,3 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient och grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden för debut var 58 dagar (intervall: 7–220 dagar). Alla patienter behövde insulin. Behandlingen avbröts för 1 patient. Utläkning inträffade hos 1 patient.

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

Immunmedierad hypofysit/hypopituitarism

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierad hypofysit/hypopituitarism hos 16 (0,7 %) patienter, inklusive grad 3 hos 8 (0,4 %) patienter. Mediantiden för debut av biverkningarna var 123 dagar (intervall: 63–388 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 8 av de 16 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Fyra patienter behövde också endokrin behandling. Behandlingen avbröts hos 2 patienter. Utläkning inträffade hos 7 patienter.

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

Immunmedierad nefrit

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierad nefrit hos 9 (0,4 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden för debut var 79 dagar (intervall: 39–183 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 7 patienter fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Behandlingen avbröts hos 3 patienter. Utläkning inträffade hos 5 patienter.

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

Immunmedierat hudutslag

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid) hos 112 (4,9 %) patienter, inklusive grad 3 hos 17 (0,7 %) patienter. Mediantiden för debut var 35 dagar (intervall: 1 – 778 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 57 av de 112 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Behandlingen avbröts hos 10 patienter. Utläkning inträffade hos 65 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid) hos 26 (5,6 %) patienter, inklusive grad 3 hos 9 (1,9 %) patienter och grad 4 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden för debut var 25 dagar (intervall: 2–933 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 14 av de 26 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). En patient fick andra immunsuppressiva medel. Behandlingen avbröts hos 3 patienter. Utläkning skedde hos 19 patienter.

Infusionsrelaterade reaktioner

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab (n = 2280) förekom infusionsrelaterade reaktioner hos 45 (2,0 %) patienter, inklusive grad 3 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Det förekom inga händelser av grad 4 eller 5.

Laboratorieavvikelser

Hos patienter som behandlades med tremelimumab i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi i POSEIDON-studien (n = 330) förändrades graden av laboratorieavvikelsen till grad 3 eller 4 från baslinjen hos följande andel patienter: hos 6,2 % förhöjt alaninaminotransferas, hos 5,2 % förhöjt aspartataminotransferas, hos 4,0 % förhöjt blodkreatinin, hos 9,4 % förhöjt amylas och hos 13,6 % förhöjt lipas. Andelen patienter hos vilka förändringen av TSH från baslinjen var $\leq$ ULN till $>$ ULN var 24,8 % och andelen patienter hos vilka förändringen av TSH från baslinjen var $\geq$ LLN till $<$ LLN var 32,9 %.

Klasseffekter av immunchekpointhämmare

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med andra immunchekpointhämmare och kan eventuellt uppträda även vid användning av tremelimumab för behandling av exokrin pankreasinsufficiens.

Immunogenicitet

Som med alla terapeutiska proteiner finns det potential för immunogenicitet. Immunogeniciteten för tremelimumab är baserad på poolade data från 2075 patienter som behandlades med tremelimumab

75 mg eller 1 mg/kg och var utvärderingsbara avseende förekomst av anti-läkemedelsantikroppar (ADA). Tvåhundrafemtio två patienter (12,1 %) testade positivt för behandlingsutlösta ADA. Neutraliserande antikroppar (nAb) mot tremelimumab detekterades hos 10,0 % (208/2075) av patienterna. Förekomsten av ADA påverkade inte farmakokinetiken hos tremelimumab och hade ingen märkbar inverkan på säkerhet.

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

Av de 278 patienter som i POSEIDON-studien behandlades med tremelimumab 75 mg i kombination med durvalumab 1 500 mg var tredje vecka och platinabaserad kemoterapi, samt var utvärderingsbara avseende förekomst av ADA, testade 38 patienter (13,7 %) positivt för behandlingsutlösta ADA. Neutraliserande antikroppar (nAb) mot tremelimumab detekterades hos 11,2 % (31/278) av patienterna. Förekomsten av ADA hade ingen märkbar effekt på farmakokinetik eller säkerhet.

Äldre

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

I POSEIDON-studien på patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi rapporterades några skillnader i säkerheten mellan äldre (≥ 65 år) och yngre patienter. Säkerhetsdata från patienter som är 75 år eller äldre är begränsade till totalt 74 patienter. Frekvensen av allvarliga biverkningar och andelen patienter som avbröt någon studiebehandling på grund av biverkningar var högre hos 35 patienter i åldern 75 år eller äldre som behandlades med tremelimumab i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi (45,7 %, respektive 28,6 %) jämfört med 39 patienter i åldern 75 år eller äldre som fick enbart platinabaserad kemoterapi (35,9 %, respektive 20,5 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Kombinationen av tremelimumab, en CTLA-4-hämmare, och durvalumab, en PD-L1-hämmare, resulterar i bättre antitumörsvär vid metastaserad icke-småcellig lungcancer och hepatocellulärt karcinom.

Klinisk effekt

HCC – HIMALAYA-studie

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

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

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

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

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

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

Det primära effektmåttet var total överlevnad (Overall Survival, OS) för jämförelse av IMJUDO 300 mg som en engångsdos i kombination med durvalumab jämfört med sorafenib. De sekundära effektmåttin inkluderade progressionsfri överlevnad (Progression-Free Survival, PFS), prövarbedömd objektiv svarsfrekvens (Objective Response Rate, ORR) och svarstid (Duration of Response, DoR) enligt RECIST v1.1.

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

Resultaten presenteras i tabell 4 och figur 1.

Tabell 4. Effektnresultat för HIMALAYA- studien för IMJUDO 300 mg med durvalumab vs. sorafenib

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n = 393)	Sorafenib (n = 389)
Varaktighet av uppföljningen		
Medianvaraktighet av uppföljningen (månader) ^a	33,2	32,2
OS		
Antal dödsfall (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Median-OS (månader) (95% KI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
Riskkvot (95 % KI)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-värde ^b	0,0035	
PFS		
Antal händelser (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Median-PFS (månader) (95% KI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
Riskkvot (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
Partiell respons n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Median-DoR (månader)	22,3	18,4

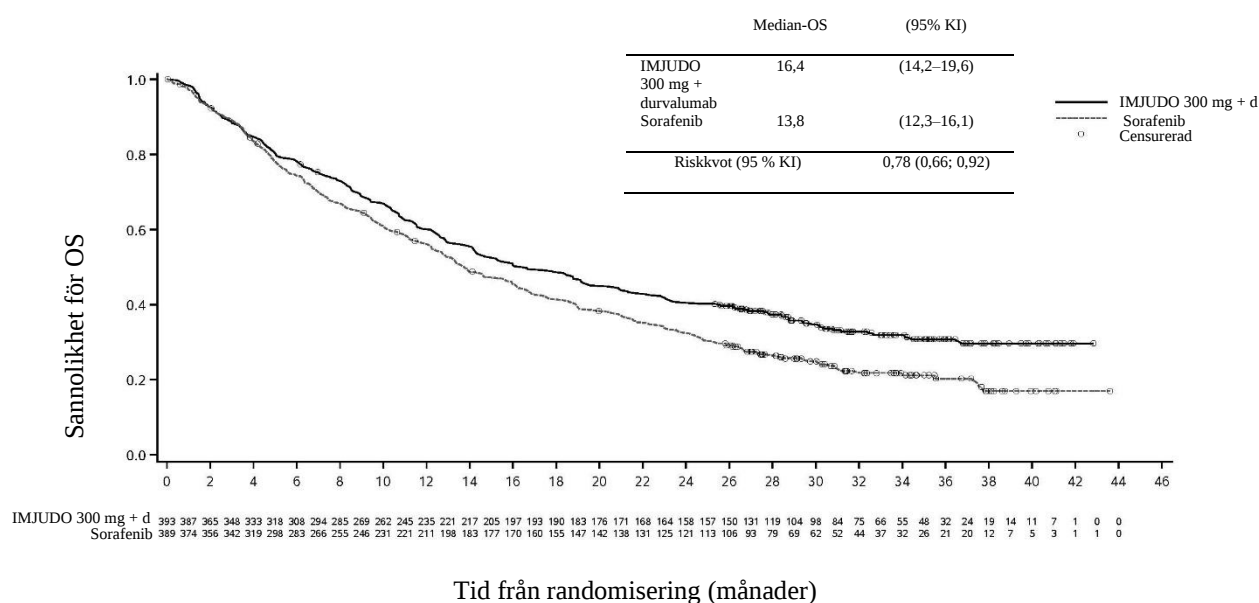
^a Beräknat med den omvända Kaplan-Meier-tekniken (med omvänd censurindikator).

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

^c Bekräftat komplett respons.

KI = konfidensintervall.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för OS



POSEIDON-studien var en studie som utformats med syfte att utvärdera effekten av durvalumab med eller utan IMJUDO i kombination med platinabaserad kemoterapi. POSEIDON var en randomiserad, öppen multicenterstudie på 1 013 patienter med metastaserad NSCLC utan sensibiliserande mutation i epidermala tillväxtfaktorreceptorer (EGFR) eller genomiska tumöravvikelser i anaplastisk lymfomkinas (ALK). Patienter med histologiskt eller cytologiskt dokumenterad metastaserad NSCLC var lämpliga att delta. Patienterna hade inte tidigare fått kemoterapi eller någon annan systemisk behandling för metastaserad NSCLC. Före randomisering bekräftades PD-L1-status hos patienternas tumörer genom testet Ventana PD-L1 (SP263). Patienterna hade en World Health Organisation (WHO)/East Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsstatus på 0 eller 1 vid inskrivning i studien.

Patienter med följande exkluderades från studien: aktiv eller tidigare dokumenterad autoimmun sjukdom; aktiva och/eller obehandlade hjärnmetastaser; immunbrist i anamnesen; administrering av systemisk immunsuppression inom 14 dagar före behandlingsstart med IMJUDO eller durvalumab, förutom fysiologisk dos av systemiska kortikosteroider; aktiv tuberkulos eller hepatit B eller C eller hivinfektion eller patienter som fått levande försvagat vaccin inom 30 dagar före eller efter behandlingsstart med IMJUDO och/eller durvalumab (se avsnitt 4.4).

Randomisering stratifierades enligt PD-L1-uttryck i tumörceller (TC) ($TC \geq 50\%$ jämfört med $TC < 50\%$), sjukdomsstadium (stadium IVA jämfört med stadium IVB, enligt 8:e upplagan av American Joint Committee on Cancer), och histologi (icke-skvamös jämfört med skvamös).

Patienterna randomiserades 1:1:1 för att få:

- Arm 1: IMJUDO 75 mg med durvalumab 1 500 mg och platinabaserad kemoterapi var tredje vecka i 4 cykler, följt av durvalumab 1 500 mg var fjärde vecka som monoterapi. En femte dos av IMJUDO 75 mg gavs vid vecka 16 tillsammans med 6:e dosen av durvalumab.
- Arm 2: Durvalumab 1 500 mg och platinabaserad kemoterapi var tredje vecka i 4 cykler, följt av durvalumab 1 500 mg var fjärde vecka som monoterapi.
- Arm 3: Platinabaserad kemoterapi var tredje vecka i 4 cykler. Patienterna kunde få ytterligare 2 cykler (totalt 6 cykler efter randomisering) enligt klinisk indikation, efter provarens bedömning.

Patienterna fick en av följande platinabaserade kemoterapiregimer:

- Icke-skvamös NSCLC
 - Pemetrexed 500 mg/m² med karboplatin AUC 5–6 eller cisplatin 75 mg/m² var tredje vecka. Underhållsbehandling med pemetrexed kunde ges om det inte var kontraindicerat enligt provaren.
- Skvamös NSCLC
 - Gemcitabin 1 000 eller 1 250 mg/m² på dag 1 och 8 med cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5–6 på dag 1 var tredje vecka.
- Icke-skvamös eller skvamös NSCLC
 - Nab-paklitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 och 15 med karboplatin AUC 5–6 på dag 1 var tredje vecka.

IMJUDO gavs i upp till maximalt 5 doser om det inte förelåg sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Durvalumab och histologibaserad underhållsbehandling med pemetrexed (i tillämpliga fall) fortsatte till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Tumörbedömningar utfördes vid vecka 6 och vecka 12 från randomiseringsdatumet och därefter var 8:e vecka till bekräftad objektiv sjukdomsprogression. Överlevnadsbedömningar gjordes varannan månad efter avslutad behandling.

Studiens två primära effektmått var progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) och total överlevnad (overall survival, OS) för durvalumab + platinabaserad kemoterapi (arm 2) jämfört med platinabaserad kemoterapi enbart (arm 3). De viktigaste sekundära effektmåtten för studien var PFS och OS för IMJUDO + durvalumab + platinabaserad kemoterapi (arm 1) och platinabaserad

kemoterapi enbart (arm 3). De sekundära effektmåttin inkluderade objektiv svarsfrekvens (objective response rate, ORR) och svarstid (duration of response, DoR). PFS, ORR och DoR bedömdes med blindad oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review, BICR) enligt RECIST v1.1.

Demografin och sjukdomskaraktersistika vid baslinjen var jämnt fördelade mellan studiearmarna. Baslinjedemografin för den totala studiepopulationen var följande: manliga (76,0 %), ålder ≥ 65 år (47,1 %), ålder ≥ 75 år (11,3 %) medianålder 64 år (intervall: 27 till 87 år), vita (55,9 %), asiater (34,6 %), svarta eller afroamerikaner (2,0 %), övriga (7,6 %), icke-latinamerikaner eller latino (84,2 %), rökare eller tidigare rökare (78,0 %), WHO/ECOG-funktionsstatus 0 (33,4 %), WHO/ECOG-funktionsstatus 1 (66,5 %). Sjukdomskaraktersistika var följande: Stadium IVA (50,0 %), stadium IVB (49,6 %), histologiska subgrupper av skvamösa (36,9 %), icke-skvamösa (62,9 %), hjärnmetastaser (10,5 %) PD-L1-uttryck TC ≥ 50 % (28,8 %), PD-L1-uttryck TC < 50 % (71,1 %).

Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad med IMJUDO + durvalumab + platinabaserad kemoterapi (arm 1) jämfört med enbart platinabaserad kemoterapi (arm 3). IMJUDO + durvalumab + platinabaserad kemoterapi visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS jämfört med enbart platinabaserad kemoterapi. Resultaten sammanfattas nedan.

Tabell 5. Effekresultat för POSEIDON-studien

	Arm 1: IMJUDO + durvalumab + platinabaserad kemoterapi (n = 338)	Arm 3: Platinabaserad kemoterapi (n = 337)
OS^a		
Antal dödsfall (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Median-OS (månader) (95 % KI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-värde ^c	0,00304	
PFS^a		
Antal händelser (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Median-PFS (månader) (95 % KI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-värde ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Komplett respons n (%)	2 (0,6)	0
Partiell respons n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Median DoR (månader) (95 % KI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analys av PFS för data vid brytpunkten den 24 juli 2019 (uppföljningstid i median 10,15 månader). Analys av OS för data vid brytpunkten den 12 mars 2021 (uppföljningstid i median 34,86 månader). Gränserna för att förklara effekt (arm 1 jämfört med arm 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-sidig) fastställdes enligt en Lan-DeMets alpha-spending-funktion med O'Brien-Fleming-metod. PFS bedömdes med blindad oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review, BICR) enligt RECIST v1.1.

^b Riskkvoter härleddes med hjälp av en Cox pH-modell stratifierad efter PD-L1, histologi och sjukdomsstadium

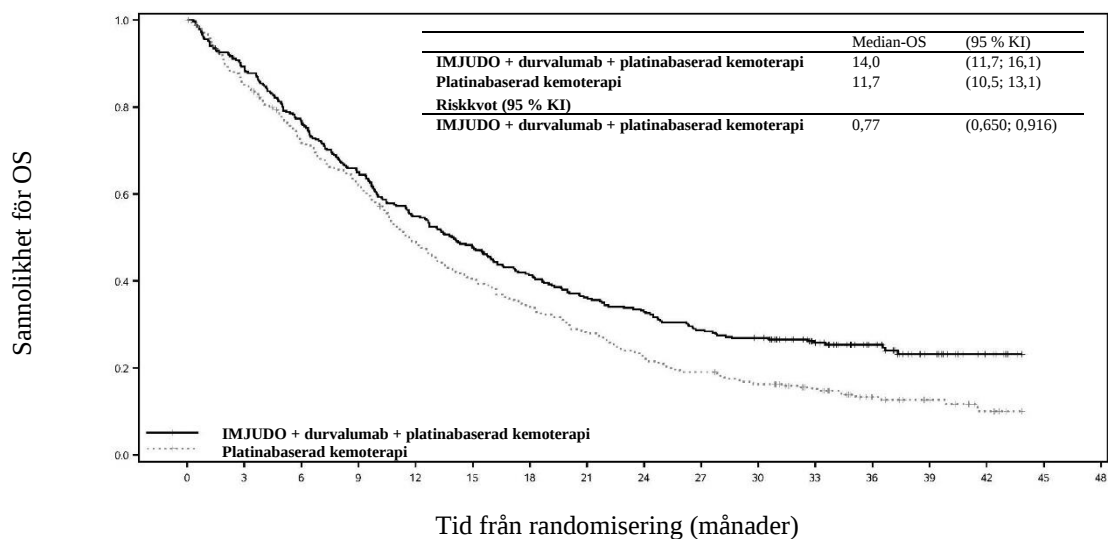
^c 2-sidigt p-värde baserat på ett log-rank-test stratifierat enligt PD-L1, histologi och sjukdomsstadium.

^d Bekräftad Objektiv Respons.

^e Post-hoc-analys.

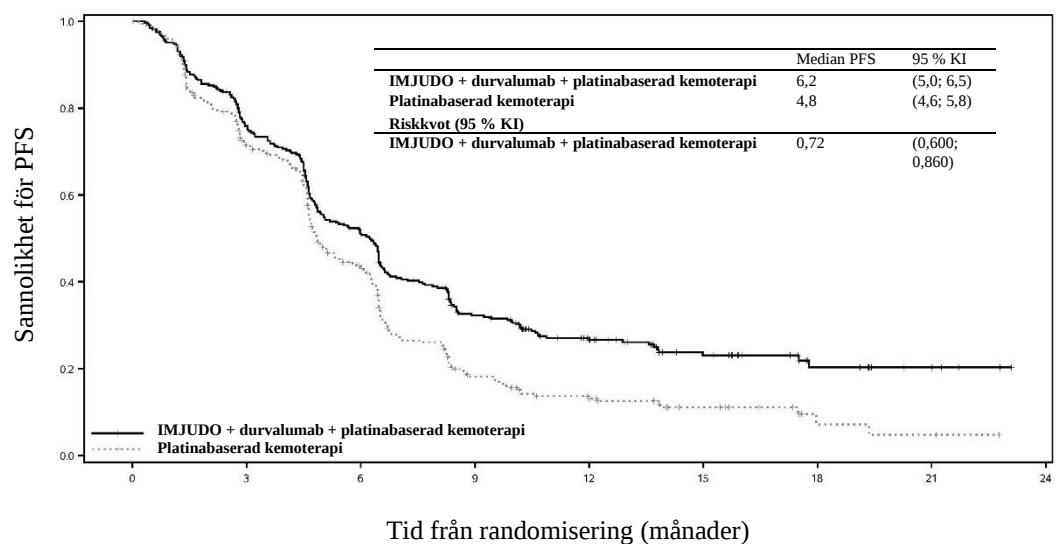
NR: Not Reached (ej uppnått), KI = konfidensintervall.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva för OS



Antal riskpatienter																
Månad	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durvalumab + platinabaserad kemoterapi	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinabaserad kemoterapi	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

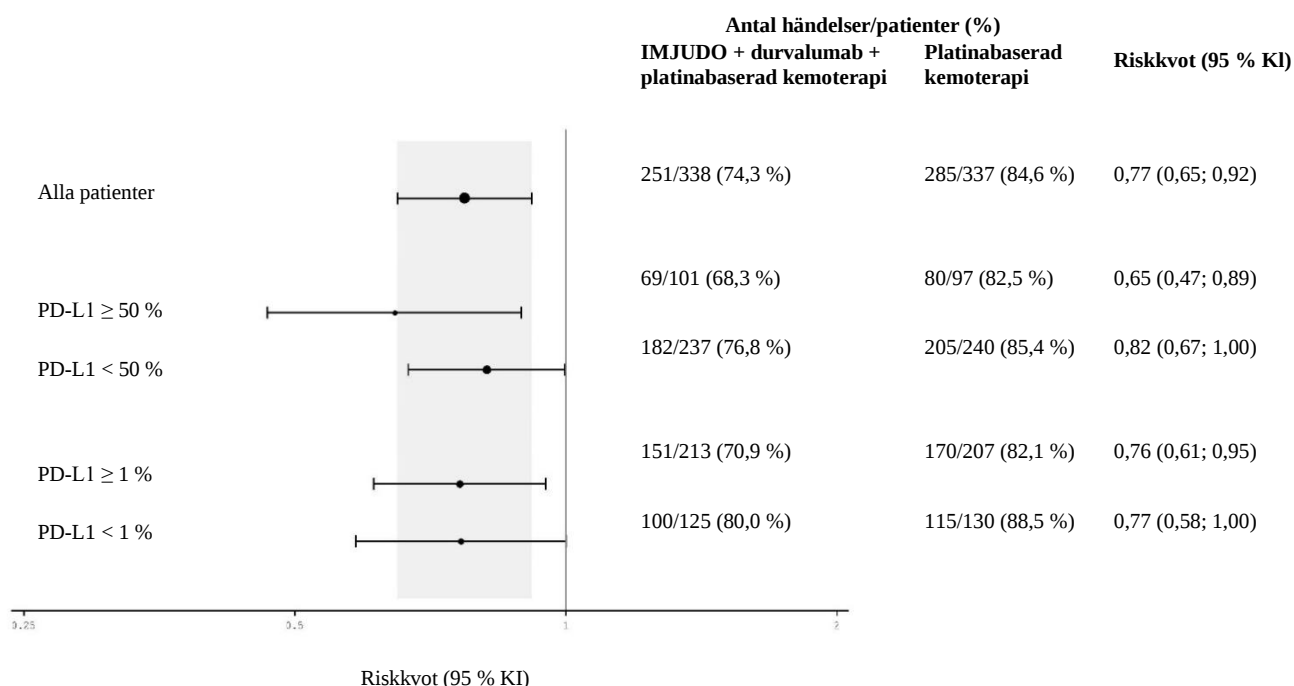
Figur 3. Kaplan-Meier-kurva för PFS



Antal riskpatienter									
Månad	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + platinabaserad kemoterapi	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinabaserad kemoterapi	337	219	121	43	23	12	3	2	0

I figur 4 sammanfattas effektsresultaten av OS efter tumörens PD-L1-uttryck i förspecifierade subgruppsanalyser.

Figur 4. “Forest plot” för OS för PD-L1-uttryck för IMJUDO + durvalumab + platinabaserad kemoterapi jämfört med platinabaserad kemoterapi



Äldre

Totalt 75 patienter i åldern ≥ 75 år inkluderades i armen som fick IMJUDO i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi ($n = 35$) och armen som fick enbart platinabaserad kemoterapi ($n = 40$) i POSEIDON-studien. En explorativ riskkvot på 1,05 (95 % KI: 0,64; 1,71) för OS observerades för IMJUDO i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi jämfört med platinabaserad kemoterapi inom denna subgrupp i studien. På grund av den explorativa karaktären av denna subgruppsanalys kan inga definitiva slutsatser dras, men försiktighet rekommenderas om denna behandling övervägs för äldre patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för IMJUDO i kombination med durvalumab för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Studie D419EC00001 var en öppen multicenterstudie med en dosbestämnings- och dosexpansionsfas för att utvärdera säkerheten, den preliminära effekten och farmakokinetiken av IMJUDO i kombination med durvalumab följt av durvalumab som monoterapi hos pediatrika patienter med avancerade, maligna, solida tumörer (förutom primära tumörer i centrala nervsystemet) som hade sjukdomsprogression och för vilka det inte finns någon standardbehandling. Studien inkluderade 50 pediatrika patienter från 1 till 17 år med primära tumörkategorier: neuroblastom, solid tumör och sarkom. Patienterna fick antingen IMJUDO 1 mg/kg i kombination med durvalumab 20 mg/kg eller durvalumab 30 mg/kg var fjärde vecka i 4 cykler följt av durvalumab som monoterapi var fjärde vecka. I dosbestämningsfasen fick patienterna durvalumab i en cykel före kombinationsbehandlingen med IMJUDO och durvalumab; 8 patienter i denna fas avslutade dock behandlingen innan de fick IMJUDO. Av de 50 patienter som inkluderades i studien fick därmed 42 patienter IMJUDO i kombination med durvalumab och 8 patienter enbart durvalumab. I dosexpansionsfasen rapporterades en ORR på 5,0 % (1/20 patienter) i analyssetet utvärderingsbart avseende svar. Inga nya säkerhetssignaler observerades relaterat till de kända säkerhetsprofilerna för IMJUDO och durvalumab hos vuxna. Se avsnitt 4.2 för information om användning för pediatrik population.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Farmakokinetiken (PK) för tremelimumab studerades hos patienter med doser från 75 mg till 750 mg eller 10 mg/kg administrerat intravenöst en gång var 4:e eller 12:e vecka som monoterapi, eller med en engångsdos på 300 mg. PK-exponeringen ökade dosproportionellt (linjär PK) vid doser ≥ 75 mg. Steady state uppnåddes vid cirka 12 veckor. Baserat på farmakokinetisk populationsanalys som innefattade patienter ($n = 1605$) som fick tremelimumab som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel i dosintervallet ≥ 75 mg (eller 1 mg/kg) var tredje eller fjärde vecka, var beräknad clearance (CL) för tremelimumab 0,309 l/dag och distributionsvolymen (Vd) 6,33 l. Den terminala halveringstiden var ungefär 14,2 dagar. De primära elimineringsvägarna för tremelimumab är proteinkatabolism via retikuloendoteliala systemet eller målmedierad disposition.

Särskilda populationer

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

Nedsatt njurfunktion

Lindrigt (kreatininclearance (CrCL) 60 till 89 ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30 till 59 ml/min) hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för tremelimumab. Effekten av gravt nedsatt njurfunktion (CrCL 15 till 29 ml/min) på farmakokinetiken för tremelimumab är okänd; det eventuella behovet av dosjustering kan inte fastställas. Eftersom IgG monoklonala antikroppar inte primärt utsöndras via njurarna förväntas dock inte en förändrad njurfunktion påverka exponering för tremelimumab..

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för tremelimumab i kombination med durvalumab utvärderades i en studie på 50 pediatrika patienter från 1 till 17 år (studie D419EC00001). Patienterna fick tremelimumab 1 mg/kg antingen i kombination med durvalumab 20 mg/kg eller i kombination med durvalumab 30 mg/kg var fjärde vecka i 4 cykler följt av durvalumab som monoterapi var fjärde vecka. Baserat på PK-populationsanalys var den systemiska exponeringen för tremelimumab hos pediatrika patienter ≥ 35 kg som fick tremelimumab 1 mg/kg var fjärde vecka liknande den hos vuxna som fick 1 mg/kg var fjärde vecka, medan exponeringen hos pediatrika patienter < 35 kg var lägre jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurtoxikologi

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

En dosberoende ökning av incidensen och svårighetsgraden av mononukleär cellinfiltration med eller utan mononukleär cellinflammation observerades i spottkörteln, bukspottkörteln (acinös), sköldkörteln, bisköldkörteln, binjurebarken, hjärtat, matstrupen, tungan, periportala leverområdet, skelettmuskulaturen, prostatan, livmodern, hypofysen, ögat (bindhinnan, yttre ögonmusklerna) och plexus choroideus i hjärnan. Ingen observerad-negativ effekt-nivå (NOAEL) konstaterades i denna studie på djur behandlade med den lägsta dosen på 5 mg/kg/vecka, men den mellersta dosen på 15 mg/kg/vecka ansågs vara den högsta icke-allvarligt toxiska dosen (HNSTD). Denna dos gav en exponeringsbaserad säkerhetsmarginal på 1,77–5,33 för kliniskt relevant exponering baserat på det kliniska doseringsschemat med antingen en engångsdos på 300 mg eller med 75 mg var tredje vecka..

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Tremelimumabs karcinogena och genotoxiska potential har inte utvärderats.

Reproduktionstoxikologi

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Trehalosdihydrat
Dinatriumedetatdihydrat
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år vid 2 °C–8 °C.

Utspädd lösning

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

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Två förpackningsstorlekar av IMJUDO finns tillgängliga:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av lösning

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

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

Administrering

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

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 februari 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

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

• **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

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

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

Patientkort

Patientkortets huvudbudskap är:

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tremelimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

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

6. ÖVRIGT

AstraZeneca

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning tremelimumab

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad IMJUDO är och vad det används för

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

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

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

IMJUDO används för att behandla en typ av lungcancer (avancerad icke-småcellig lungcancer) hos vuxna. IMJUDO kommer att användas i kombination med andra läkemedel mot cancer (durvalumab och kemoterapi).

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

2. Vad du behöver veta innan du ges IMJUDO

Du ska inte ges IMJUDO

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du ges IMJUDO om:

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

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

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

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

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

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

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

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och IMJUDO

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

Graviditet och fertilitet

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

IMJUDO har ett lågt natriuminnehåll

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

IMJUDO innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,3 mg polysorbat 80 per 1,25 ml injektionsflaska eller 3 mg polysorbat 80 per 15 ml injektionsflaska motsvarande 0,2 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du ges IMJUDO

IMJUDO ges till dig på sjukhus eller på en mottagning under överinseende av en erfaren läkare. Det ges i kombination med durvalumab. Läkaren kommer att ge dig IMJUDO via en infusion (dropp) i en ven under cirka 1 timme.

Det ges i kombination med durvalumab för behandling av levercancer.

Rekommenderad dos

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

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

Det ges i kombination med durvalumab och kemoterapi för behandling av lungcancer.

Rekommenderad dos:

- Om du väger 34 kg eller mer är dosen 75 mg var tredje vecka
- Om du väger mindre än 34 kg blir dosen 1 mg per kg kroppsvikt var tredje vecka

Du kommer vanligtvis att få totalt 5 doser av IMJUDO. De första 4 doserna ges vecka 1, 4, 7 och 10. Den femte dosen ges vanligtvis 6 veckor senare, vecka 16. Läkaren bestämmer exakt hur många behandlingar du behöver.

När IMJUDO ges i kombination med durvalumab och kemoterapi kommer du att få IMJUDO först, sedan durvalumab och sedan kemoterapi.

Om du missar ett besök

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

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- svampinfektion i munnen
- lågt antal blodplättar med tecken på ovanligt riklig blödning och blåmärken (immunologisk trombocytopeni)
- underaktivitet i hypofysen, inflammation i hypofysen
- diabetes mellitus typ 1
- ett tillstånd med svaghet i musklerna eller att musklerna snabbt blir uttröttade (myasthenia gravis)
- inflammation i hinnorna runt ryggmärgen och hjärnan (meningit)
- inflammation i hjärtat (myokardit)
- heshet (dysfoni)
- ärrbildning i lungvävnaden
- blåsbildning i huden
- inflammation i musklerna (myosit)
- inflammation i muskler och blodkärl
- inflammation i njurarna (nefrit) som kan innefatta minskad urinmängd
- inflammation i lederna (immunmedierad artrit)
- inflammation i musklerna som orsakar smärta eller stelhet (polymyalgia reumatika)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- diabetes insipidus
- inflammation i ögat (uveit)
- inflammation i hjärnan (encefalit)
- inflammation i nerverna (Guillain-Barrés syndrom)
- hål i tarmen (tarmperforation)
- glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)
- inflammation i urinblåsan (cystit). Tecken och symtom kan vara frekvent och/eller smärtsam urinerings, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken

Andra biverkningar som har rapporterats med okänd frekvens (förekommer hos ett okänt antal användare)

- inflammation i en del av ryggmärgen (transversell myelit)
- brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)

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

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

- infektioner i övre luftvägarna
- infektion i lungorna (pneumoni)
- lågt antal röda blodkroppar
- lågt antal vita blodkroppar
- lågt antal blodplättar
- underaktiv sköldkörtel vilket kan ge upphov till trötthet eller viktökning
- minskad aptit
- hosta
- illamående
- diarré
- kräkningar
- förstoppning
- avvikande levertester (förhöjt aspartataminotransferas; förhöjt alaninaminotransferas)
- håravfall

- hudutslag
- klåda
- ledsmärta (artralgi)
- känna sig trött eller svag
- feber

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

- influensaliknande sjukdom
- svampinfektion i munnen
- lågt antal vita blodkroppar med tecken på feber
- lågt antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar (pancytopeni)
- överaktiv sköldkörtel vilket kan ge upphov till hjärtklappning eller viktninskning
- minskad utsöndring av hormoner från binjurarna vilket kan ge upphov till trötthet
- underaktivitet i hypofysen, inflammation i hypofysen
- inflammation i sköldkörteln (tyreoidit)
- inflammation i nerverna som orsakar domningar, svaghet, stickningar eller brännande smärta i armarna och benen (perifer neuropati)
- inflammation i lungorna (pneumonit)
- heshet (dysfoni)
- inflammation i munnen eller läpparna
- avvikande bukspottkörtelfunktionstester
- magsmärta
- mag- eller tarminflammation (kolit)
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)
- inflammation i levern vilket kan ge upphov till illamående eller minskad aptit (hepatit)
- muskelsmärter (myalgi)
- avvikande njurfunktionstester (förhöjt blodkreatinin)
- smärta vid urinering (dysuri)
- svullnad i benen (perifert ödem)
- reaktion på infusion av läkemedlet vilket kan ge upphov till feber eller rodnad

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

- tandinfektioner och infektioner i munnens mjukdelar
- lågt antal blodplättar med tecken på onormalt riklig blödning och blåmärken (immunologisk trombocytopeni)
- diabetes insipidus
- diabetes mellitus typ 1
- inflammation i hjärnan (encefalit)
- inflammation i hjärtat (myokardit)
- ärrbildning i lungvävnaden
- blåsbildning i huden
- nattliga svettningar
- inflammation i huden
- inflammation i muskler (myosit)
- inflammation i muskler och blodkärl
- inflammation i njurarna (nefrit) som kan innefatta minskad urinmängd
- inflammation i urinblåsan (cystit). Tecken och symtom kan vara frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken.
- inflammation i ögat (uveit)
- inflammation i lederna (immunmedierad artrit).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- ett tillstånd med svaghet i musklerna eller att musklerna snabbt blir uttröttade (myasthenia gravis)
- inflammation i nerverna (Guillain-Barrés syndrom)
- inflammation i hinnorna runt ryggmärgen och hjärnan (hjärnhinneinflammation)
- hål i tarmen (tarmperforation)
- glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärtor, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)

Andra biverkningar som har rapporterats med okänd frekvens (förekommer hos ett okänt antal användare)

- inflammation i en del av ryggmärgen (transversell myelit)
- brist på eller minskning av matsmältningsenzymerna som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)
- inflammation i musklerna som orsakar smärta eller stelhet (polymyalgia reumatika)

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur IMJUDO ska förvaras

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

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är tremelimumab.

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

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

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 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

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France**Portugal**

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

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

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

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Beredning och administrering av infusionen:

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

rumstemperatur innan de används. Administrera infusionslösningen intravenöst under loppet av 1 timme genom ett sterilt, lågproteinbindande inline-filter på 0,2 eller 0,22 mikrometer.

- Andra läkemedel får inte administreras samtidigt genom samma infusionsslang.
- IMJUDO är en engångsdos. Kassera eventuell oanvänt läkemedel som är kvar i injektionsflaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för tremelimumab är PRAC:s slutsatser följande:

Med tanke på tillgängliga data avseende polymyalgia reumatika anser PRAC att ett orsakssamband mellan tremelimumab i kombination med durvalumab och polymyalgia reumatika är minst en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller tremelimumab ska ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tremelimumab anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller tremelimumab är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.