

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg tremelimumab.

Et hætteglas med 1,25 ml koncentrat indeholder 25 mg tremelimumab.

Et hætteglas med 15 ml koncentrat indeholder 300 mg tremelimumab.

Tremelimumab er et humant anti-cytotoksisk T-lymfocytantigen 4 (CTLA-4) immunoglobulin G2 IgG2a monoklonalt antistof fremstillet i murine myelomceller ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, fri for eller næsten fri for synlige partikler. Opløsningen har en pH på ca. 5,5 og en osmolalitet på ca. 285 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

IMJUDO i kombination med durvalumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med fremskreden eller inoperabel hepatocellulær cancer (HCC).

IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) uden sensibiliserende EGFR-mutationer eller ALK-positive mutationer.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af cancer.

Dosering

Den anbefalede dosis af IMJUDO er vist i tabel 1. IMJUDO administreres som en intravenøs infusion over 1 time.

Tabel 1. Anbefalet dosis af IMJUDO

Indikation	Anbefalet IMJUDO-dosis	Behandlingsvarighed
Fremskreden eller inoperabel HCC	IMJUDO 300 mg ^a som en enkelt dosis administreret i kombination med durvalumab 1 500 mg ^a ved cyklus 1/dag 1.	Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet

	efterfulgt af durvalumab monoterapi hver 4. uge.	
Metastatisk NSCLC	<p><u>Under platinbaseret kemoterapi:</u> 75 mg^b i kombination med durvalumab 1 500 mg^c og platinbaseret kemoterapi^d hver 3. uge (21 dage) i 4 cyklusser (12 uger).</p> <p><u>Post-platinbaseret kemoterapi:</u> Durvalumab 1 500 mg^d hver 4. uge og histologibaseret vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed^{d,e} hver 4. uge</p> <p>En 5. dosis af IMJUDO 75 mg^{f,g} bør gives i uge 16 sammen med durvalumab dosis 6.</p>	Op til maksimalt 5 doser. Patienterne kan få mindre end fem doser IMJUDO i kombination med durvalumab 1 500 mg og platinbaseret kemoterapi, hvis der er sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

^a For IMJUDO skal HCC-patienter med en legemsvægt på 40 kg eller derunder modtage vægtbaseret dosering svarende til IMJUDO 4 mg/kg, indtil vægten forbedres til mere end 40 kg. For durvalumab skal patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder modtage vægtbaseret dosering, svarende til durvalumab 20 mg/kg, indtil vægten forbedres til mere end 30 kg.

^b For IMJUDO; patienter med metastatisk NSCLC og en legemsvægt på 34 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering svarende til 1 mg/kg IMJUDO, indtil vægten forbedres til mere end 34 kg. For durvalumab; patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering svarende til durvalumab 20 mg/kg, indtil vægten forbedres til mere end 30 kg.

^c Når IMJUDO administreres i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi, henvises til produktresuméet for durvalumab for doseringsinformation.

^d Når IMJUDO administreres i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi, henvises til produktresuméerne for nab-paclitaxel, gemcitabin, pemetrexed og carboplatin eller cisplatin for doseringsinformation.

^e Overvej vedligeholdelsesadministration med pemetrexed til patienter med ikke-planocellulære tumorer, som modtog behandling med pemetrexed og carboplatin/cisplatin under forløbet med platinbaserede kemoterapi.

^f I tilfælde af dosisforsinkelse(r), kan en femte dosis IMJUDO gives efter uge 16 sammen med durvalumab.

^g Hvis patienterne får færre end 4 cyklusser af platinbaseret kemoterapi, skal de resterende cyklusser af IMJUDO (op til i alt 5) og durvalumab gives efter fasen med platinbaseret kemoterapi.

Dosiseskalering eller -reduktion anbefales ikke under behandling med IMJUDO i kombination med durvalumab. Behandlingstilbageholdelse eller seponering kan være påkrævet baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet.

Retningslinjer for behandling af immunmedierede bivirkninger er beskrevet i tabel 2 (se pkt. 4.4). Se også produktresuméet for durvalumab.

Tabel 2. Behandlingsændringer og behandlingsanbefalinger for IMJUDO i kombination med durvalumab

Bivirkninger	Alvorlighed ^a	Behandlings-ændring	Kortikosteroid-behandling, medmindre andet er angivet ^b
Immunmedieret pneumonitis/interstitiel lungesygdom	Grad 2	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller

Bivirkninger	Alvorlighed ^a	Behandlings- ændring	Kortikosteroid- behandling, medmindre andet er angivet ^b
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering	tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
Immunmedieret hepatitis	ALAT eller ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN eller total bilirubin > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	ALAT eller ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Tilbagehold durvalumab og seponér permanent IMJUDO (når det er passende)	
	Samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN og total bilirubin > 2 x ULN ^d	Permanent seponering	
	ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller total bilirubin > 3 x ULN		
Immunmedieret hepatitis ved HCC (eller sekundær tumorinvolvering i leveren med unormale <i>baseline</i> -værdier) ^e	ALAT eller ASAT > 2,5 - ≤ 5 x BLV og ≤ 20 x ULN	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	ALAT eller ASAT > 5 - 7 x BLV og ≤ 20 x ULN eller samtidig ALAT eller ASAT 2,5 – 5 x BLV og ≤ 20 x ULN og total bilirubin > 1,5 - < 2 x ULN ^d	Tilbagehold durvalumab og seponér permanent IMJUDO (når det er passende)	
	ALAT eller ASAT > 7 x BLV eller > 20 x ULN alt efter hvad der indtræffer først eller bilirubin > 3 x ULN	Permanent seponering	
Immunmedieret colitis eller diarré	Grad 2	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering	
Intestinal perforation	ENHVER grad	Permanent seponering	Kontakt straks en kirurg, hvis der er mistanke om intestinal perforation

Bivirkninger	Alvorlighed^a	Behandlings- ændring	Kortikosteroid- behandling, medmindre andet er angivet^b
Immunmedieret hyperthyroidisme, thyroiditis	Grad 2 – 4	Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil	Symptomatisk behandling
Immunmedieret hypothyroidisme	Grad 2 – 4	Ingen ændringer	Initiér erstatning af thyreoideahormon som klinisk indiceret
Immunmedieret binyrebarkinsufficiens, hypofysitis/hypopituitarisme	Grad 2 – 4	Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning og hormonerstatning som klinisk indiceret
Immunmedieret type 1-diabetes mellitus	Grad 2 – 4	Ingen ændringer	Initiér behandling med insulin som klinisk indiceret
Immunmedieret nefritis	Grad 2 med serumkreatinin > 1,5 - 3 x (ULN eller <i>baseline</i>)	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 3 med serumkreatinin > 3 x <i>baseline</i> eller > 3 - 6 x ULN; Grad 4 med serumkreatinin > 6 x ULN	Permanent seponering	
Immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid)	Grad 2 i > 1 uge eller Grad 3	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 4	Permanent seponering	
Immunmedieret myocarditis	Grad 2 – 4	Permanent seponering	Initiér prednison 2 til 4 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning ^f
Immunmedieret myositis/polymyositis	Grad 2 eller 3	Tilbagehold dosis ^{c,g}	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 4	Permanent seponering	
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 1 eller 2	Afbryd eller sænk infusionshastigheden	Kan overveje præmedicinering til profylakse af efterfølgende infusionsreaktioner

Bivirkninger	Alvorlighed ^a	Behandlings- ændring	Kortikosteroid- behandling, medmindre andet er angivet ^b
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering	Håndtér alvorlige infusionsrelaterede reaktioner i henhold til institutionel standard, passende retningslinjer for klinisk praksis og/eller samfundsmæssige retningslinjer
Immunmedieret myasthenia gravis	Grad 2 – 4	Permanent seponering	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
Immunmedieret meningitis	Grad 2	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering	
Immunmedieret encephalitis	Grad 2 – 4	Permanent seponering	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
Immunmedieret Guillain- Barré syndrom	Grad 2 – 4	Permanent seponering	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
Andre immunmedierede bivirkninger ^h	Grad 2 eller 3	Tilbagehold dosis ^c	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning
	Grad 4	Permanent seponering	
Ikke-immunmedierede bivirkninger	Grad 2 og 3	Tilbagehold dosis indtil ≤ Grad 1 eller tilbagevenden til <i>baseline</i>	
	Grad 4	Permanent seponering ⁱ	

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. ALAT: alanin-aminotransferase; ASAT: aspartat-aminotransferase; ULN: øvre grænse for normal; BLV: *baseline*værdi.

^b Ved forbedring til ≤ Grad 1 skal nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes i mindst 1 måned. Overvej at øge dosis af kortikosteroider og/eller bruge yderligere systemiske immunsuppressiva, hvis der er forværring eller ingen forbedring.

^c Efter tilbageholdelse kan IMJUDO og/eller durvalumab genoptages inden for 12 uger, hvis bivirkningerne forbedres til ≤ Grad 1, og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag. IMJUDO og durvalumab skal seponeres permanent ved tilbagevendende Grad 3-bivirkninger, hvis relevant.

^d For patienter med alternativ årsag følges anbefalingerne for ASAT- eller ALAT-stigninger uden samtidige bilirubinstigninger.

^e Hvis ASAT og ALAT er mindre end eller lig med ULN ved *baseline* hos patienter med leverinvolvering, skal durvalumab tilbageholdes eller permanent seponeres, baseret på anbefalinger for hepatitis uden leverinvolvering.

- ^f Hvis der ikke er nogen forbedring inden for 2 til 3 dage på trods af kortikosteroider, skal der straks initieres yderligere immunsuppressiv behandling. Efter forbedring (Grad 0), skal nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes over mindst 1 måned.
- ^g Seponér permanent IMJUDO og durvalumab, hvis bivirkningen ikke falder til \leq Grad 1 inden for 30 dage, eller hvis der er tegn på respiratorisk insufficiens.
- ^h Inkluderer immuntrombocytopeni pankreatitis, ikke-infektøs cystitis, immunmedieret arthritis og uveitis.
- ⁱ Med undtagelse af Grad 4-laboratorieabnormiteter, for hvilke beslutningen om at seponere behandlingen bør baseres på ledsagende kliniske tegn/symptomer og klinisk vurdering.

For formodede immunmedierede bivirkninger bør der udføres tilstrækkelig evaluering for at bekræfte ætiologi eller udelukke alternative ætiologier.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre patienter (i alderen \geq 65 år) (se pkt. 5.2). Data vedrørende patienter i alderen 75 år eller derover med metastatisk NSCLC er begrænsede (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der anbefales ingen dosisjustering af IMJUDO til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænsede til at drage konklusioner om denne population (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der anbefales ingen dosisjustering af IMJUDO til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. IMJUDO er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

IMJUDOs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt, hvad angår HCC og NSCLC. Der foreligger ingen data. Uden for de godkendte indikationer er IMJUDO i kombination med durvalumab blevet undersøgt hos børn i alderen 1 til 17 år med neuroblastom, solid tumor og sarkom, men studiets resultater gjorde det ikke muligt at konkludere, at fordelene ved denne brug opvejer risiciene. De aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administration

IMJUDO er til intravenøs anvendelse, det administreres som en intravenøs infusion efter fortynding over 1 time (se pkt. 6.6).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

IMJUDO i kombination med durvalumab

Når IMJUDO gives i kombination med durvalumab, gives IMJUDO som en separat intravenøs infusion før durvalumab på den samme dag. Se produktresuméet for information om administration af durvalumab.

IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi

Når IMJUDO gives i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi, gives IMJUDO først, efterfulgt af durvalumab og derefter platinbaseret kemoterapi på doseringsdagen.

Når IMJUDO gives som en femte dosis i kombination med durvalumab og vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed i uge 16, gives IMJUDO først, efterfulgt af durvalumab og derefter vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed på doseringsdagen.

IMJUDO, durvalumab og platinbaseret kemoterapi administreres som separate intravenøse infusioner. IMJUDO og durvalumab gives hver over 1 time. For platinbaseret kemoterapi henvises til produktresuméet for oplysninger om administration. For vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed henvises til produktresuméet for oplysninger om administration. Der bør anvendes separate infusionsposer og filtre til hver infusion.

Under cyklus 1 skal IMJUDO efterfølges af durvalumab, der starter ca. 1 time (maksimalt 2 timer) efter afslutningen af IMJUDO-infusionen. Platinbaseret kemoterapi-infusion skal starte cirka 1 time (maksimalt 2 timer) efter afslutningen af durvalumab-infusionen. Hvis der ikke er nogen klinisk signifikante betænkeligheder under cyklus 1, kan efterfølgende cyklusser med durvalumab gives umiddelbart efter IMJUDO efter lægens skøn, og tidsrummet mellem afslutningen af durvalumab-infusionen og starten af kemoterapien kan reduceres til 30 minutter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Immunmedieret pneumonitis

Immunmedieret pneumonitis eller interstitiel lungesygdom, defineret som nødvendig brug af systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på pneumonitis. Formodet pneumonitis skal bekræftes med røntgenbilleder, udelukkelse af andre infektions- og sygdomsrelaterede ætiologier og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret hepatitis

Immunmedieret hepatitis, defineret som nødvendig brug af systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Niveauet af alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, total bilirubin og alkalisk fosfatase skal monitoreres før initiering af behandlingen og før hver efterfølgende infusion. Yderligere monitorering bør overvejes på baggrund af en klinisk vurdering. Immunmedieret hepatitis skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret colitis

Immunmedieret colitis eller diarré, defineret som nødvendig brug af systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Intestinal perforation og perforation af colon blev rapporteret hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på colitis/diarré og intestinal perforation og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedierede endokrinopatienter

Immunmedieret hypothyroidisme, hyperthyroidisme og thyroiditis

Immunmedieret hypothyroidisme, hyperthyroidisme og thyroiditis forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi, og

hypothyroidisme kan følge hyperthyroidisme (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges med test for unormal thyroideafunktion før og regelmæssigt under behandlingen og som indiceret baseret på klinisk evaluering. Immunmedieret hypothyroidisme, hyperthyroidisme og thyroiditis skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret binyrebarkinsufficiens

Immunmedieret binyrebarkinsufficiens forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens. Ved symptomatisk binyrebarkinsufficiens skal patienterne behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus, som initielt kan vise sig som diabetisk ketoacidose, der kan være dødelig, hvis den ikke opdages tidligt, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på type 1-diabetes mellitus. Ved symptomatisk type 1-diabetes mellitus skal patienterne behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme

Immunmedieret hypofysitis eller hypopituitarisme forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på hypofysitis eller hypopituitarisme. Ved symptomatisk hypofysitis eller hypopituitarisme skal patienterne behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret nefritis

Immunmedieret nefritis, defineret som nødvendig brug af systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges med test for unormal nyrefunktion før og regelmæssigt under behandlingen og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret udslæt

Immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid), defineret som nødvendig brug af systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Hændelser med Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er blevet rapporteret hos patienter behandlet med PD-1- og CTLA-4-hæmmere. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på udslæt eller dermatitis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret myocarditis

Immunmedieret myocarditis, som kan være dødelig, forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunmedieret myocarditis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret pankreatitis

Immunmedieret pankreatitis forekom hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunmedieret pankreatitis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Andre immunmedierede bivirkninger

På grund af virkningsmekanismen for tremelimumab i kombination med durvalumab kan andre potentielle immunmedierede bivirkninger forekomme. Følgende immunrelaterede bivirkninger er blevet observeret hos patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab eller med durvalumab og kemoterapi: myasthenia gravis, myositis, polymyositis, meningitis, encephalitis, Guillain-Barré syndrom, immuntrombocytopeni, ikke-infektøs cystitis, immunmedieret arthritis og uveitis (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Infusionsrelaterede reaktioner

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner. Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der får tremelimumab i kombination med durvalumab (se pkt. 4.8). Infusionsrelaterede reaktioner skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Sygdomsspecifikke forholdsregler

Metastatisk NSCLC

Der foreligger begrænsede data om ældre patienter (≥ 75 år), der behandles med tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi (se pkt. 4.8 og 5.1). Det anbefales nøje at overveje de potentielle fordele og ulemper ved denne behandling for den individuelle patient.

Patienter ekskluderet fra de kliniske studier

Fremskreden eller inoperabel HCC

Patienter med følgende blev udelukket fra de kliniske studier: Child-Pugh Score B eller C, trombose i vena portae hovedstamme, levertransplantation, ukontrolleret hypertension, anamnese med eller aktuelle hjernemetastaser, rygmærvs-kompression, samtidig infektion af viral hepatitis B og hepatitis C, aktiv eller tidligere dokumenteret gastrointestinal (GI) blødning inden for 12 måneder, ascites, der kræver ikke-farmakologisk intervention inden for 6 måneder, hepatisk encefalopati inden for 12 måneder før behandlingsstart, aktive eller tidligere dokumenterede autoimmune eller inflammatoriske sygdomme. I mangel af data skal tremelimumab anvendes med forsigtighed hos disse populationer efter nøje overvejelse af den potentielle fordel/risiko på individuel basis.

Metastatisk NSCLC

Patienter med følgende blev ekskluderet fra de kliniske studier: aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom; aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser; en anamnese med immundefekt; administration af systemisk immunsuppression inden for 14 dage før start af tremelimumab eller durvalumab, undtagen fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende); ukontrolleret samtidig sygdom; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv-infektion eller patienter, der får levende svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter starten af tremelimumab eller durvalumab. Ved mangel på data skal tremelimumab anvendes med forsigtighed hos disse populationer efter nøje overvejelse af den potentielle fordel/risiko på individuel basis.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Anvendelse af systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva før initiering af tremelimumab, undtagen fysiologiske doser af systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende), anbefales ikke på grund af deres potentielle interferens med tremelimumabs farmakodynamiske

aktivitet og virkning. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan dog anvendes efter start af tremelimumab til behandling af immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4).

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske (PK) lægemiddelinteraktionsstudier med tremelimumab. Da tremelimumabs primære eliminationsveje er proteinkatabolisme via retikuloendotel-systemet eller målmedieret disposition, forventes ingen metaboliske lægemiddelinteraktioner. Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner mellem tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi blev vurderet i POSEIDON-studiet og viste ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske interaktioner mellem tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabin, pemetrexed, carboplatin eller cisplatinbehandling ved samtidig behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraktion

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion under behandlingen med tremelimumab og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis af tremelimumab.

Graviditet

Der er ingen data om brugen af tremelimumab til gravide kvinder. Baseret på dets virkningsmekanisme og placenta overførsel af human IgG2, har tremelimumab potentiale til at påvirke opretholdelsen af graviditeten og muligvis forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). IMJUDO bør ikke anvendes under graviditeten eller til fertile kvinder, der ikke anvender sikker kontraktion under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Amning

Der er ingen information om forekomst af tremelimumab i human mælk, absorptionen og indvirkningerne på det ammede spædbarn eller indvirkningerne på mælkeproduktionen. Humant IgG2 vides at udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skalophøre under behandlingen med IMJUDO og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen data om tremelimumabs potentielle indvirkninger på fertiliteten hos mennesker eller dyr. Der blev imidlertid observeret mononukleær celleinfiltration i prostata og uterus i studier af toksicitet efter gentagne doser (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse resultater for fertiliteten er ikke kendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tremelimumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

IMJUDO i kombination med durvalumab

Sikkerheden af tremelimumab 300 mg som en enkelt dosis i kombination med durvalumab er baseret på puljede data fra 462 HCC-patienter (HCC-puljen) fra HIMALAYA-studiet og et andet studie med HCC-patienter, Studie 22. De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger var udslæt (32,5 %), pruritus (25,5 %), diarré (25,3 %), abdominalsmerter (19,7 %), forhøjet aspartat-aminotransferase/ forhøjet

alanin-aminotransferase (18,0 %), pyreksi (13,9 %), hypothyroidisme (13,0 %), hoste/produktiv hoste (10,8 %) og perifert ødem (10,4 %) (se tabel 3).

De mest almindelige (> 3%) bivirkninger (NCI CTCAE Grad \geq 3) var forhøjet aspartat-aminotransferase/ forhøjet alanin-aminotransferase (8,9 %), forhøjet lipase (7,1 %), forhøjet amylase (4,3 %) og diarré (3,9 %).

De mest almindelige (> 2%) alvorlige bivirkninger var colitis (2,6 %), diarré (2,4 %) og pneumoni (2,2 %).

Hyppigheden af seponering af behandlingen på grund af bivirkninger er 6,5 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var hepatitis (1,5 %) og forhøjet aspartat-aminotransferase/forhøjet alanin-aminotransferase (1,3 %).

IMJUDO i kombination med durvalumab og kemoterapi

Sikkerheden af tremelimumab givet i kombination med durvalumab og kemoterapi er baseret på data fra 330 patienter med metastatisk NSCLC. De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger var anæmi (49,7 %), kvalme (41,5 %), neutropeni (41,2 %), træthed (36,1 %), nedsat appetit (28,2 %), udslæt (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %), diarré (21,5 %), leukopeni (19,4 %), obstipation (19,1 %), opkastning (18,2 %), forhøjet aspartat-aminotransferase/forhøjet alanin-aminotransferase (17,6 %), pyrexi (16,1 %), øvre luftvejsinfektioner (15,5 %), pneumoni (14,8 %), hypothyroidisme (13,3 %), artralgi (12,4 %), hoste/produktiv hoste (12,1 %) og pruritus (10,9 %).

De mest almindelige (> 3 %) alvorlige bivirkninger (NCI CTCAE Grad \geq 3) var neutropeni (23,9 %), anæmi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), træthed (5,2 %), forhøjet lipase (3,9 %), forhøjet amylase (3,6 %).

De mest almindelige (> 2 %) alvorlige bivirkninger var pneumoni (11,5 %), anæmi (5,5 %), trombocytopeni (3 %), colitis (2,4 %), diarré (2,4 %), pyreksi (2,4 %) og febril neutropeni (2,1 %).

Tremelimumab blev seponeret på grund af bivirkninger hos 4,5 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var pneumoni (1,2 %) og colitis (0,9 %).

Tremelimumab blev afbrudt på grund af bivirkninger hos 40,6 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisafbrydelse var neutropeni (13,6 %), trombocytopeni (5,8 %), leukopeni (4,5 %), diarré (3,0 %), pneumoni (2,7 %), forhøjet aspartat-aminotransferase/forhøjet alanin-aminotransferase (2,4 %), træthed (2,4 %), forhøjet lipase (2,4 %), colitis (2,1 %), hepatitis (2,1 %) og udslæt (2,1 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Medmindre andet er angivet, viser tabel 3 forekomsten af bivirkninger hos patienter behandlet med tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab i HCC-puljen med 462 patienter, og IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi i POSEIDON-studiet, hvor 330 patienter fik tremelimumab. I POSEIDON-studiet blev patienterne eksponeret for tremelimumab i en mediantid på 20 uger.

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse i MedDRA. Inden for hver systemorganklasse præsenteres bivirkningerne efter faldende hyppighed. Den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning er defineret som: meget almindelig (\geq 1/10), almindelig (\geq 1/100 til $<$ 1/10), ikke almindelig (\geq 1/1 000 til $<$ 1/100), sjældent (\geq 1/10 000 til $<$ 1/1 000), meget sjældent ($<$ 1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret efter faldende alvorlighed.

Tabel 3. Bivirkninger hos patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab

	Tremelimumab 75 mg i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi			Tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab		
	Alle Grader (%)		Grad 3-4 (%)	Alle Grader (%)		Grad 3-4 (%)
Infektioner og parasitære sygdomme						
Øvre luftvejsinfektioner ^a	Meget almindelig	15,5	0,6	Almindelig	8,4	0
Pneumoni ^b	Meget almindelig	14,8	7,3	Almindelig	4,3	1,3
Influenza	Almindelig	3,3	0	Almindelig	2,2	0
Oral candidiasis	Almindelig	2,4	0,3	Ikke almindelig	0,6	0
Dentale og orale bløddelsinfektioner ^c	Ikke almindelig	0,6	0,3	Almindelig	1,3	0
Blod og lymfesystem						
Anæmi ^d	Meget almindelig	49,7	20,6			
Neutropeni ^{d,e}	Meget almindelig	41,2	23,9			
Trombocytopeni ^{d,f}	Meget almindelig	24,5	8,2			
Leukopeni ^{d,g}	Meget almindelig	19,4	5,5			
Febril neutropeni ^d	Almindelig	3,0	2,1			
Pancytopeni ^d	Almindelig	1,8	0,6			
Immuntrombocytopeni	Ikke almindelig	0,3	0	Ikke almindelig ^h	0,3	0
Det endokrine system						
Hypothyroidisme ⁱ	Meget almindelig	13,3	0	Meget almindelig	13,0	0
Hyperthyroidisme ^j	Almindelig	6,7	0	Almindelig	9,5	0,2
Binyrebarkinsufficiens	Almindelig	2,1	0,6	Almindelig	1,3	0,2
Hypopituitarisme/hypofysitis	Almindelig	1,5	0,3	Ikke almindelig	0,9	0
Thyroiditis ^k	Almindelig	1,2	0	Almindelig	1,7	0
Diabetes insipidus	Ikke almindelig	0,3	0,3	Sjælden ^l	<0,1	0
Type 1-diabetes mellitus	Ikke almindelig	0,3	0,3	Ikke almindelig ^l	0,3	<0,1
Øjne						
Uveitis	Ikke almindelig	0,3	0	Sjælden ^l	<0,1	0
Metabolisme og ernæring						
Nedsat appetit ^d	Meget almindelig	28,2	1,5			
Nervesystemet						
Perifer neuropati ^{d,m}	Almindelig	6,4	0			
Encephalitis ⁿ	Ikke almindelig	0,6	0,6	Sjælden ^l	<0,1	0
Myasthenia gravis	Sjælden ^o	<0,1	<0,1	Ikke almindelig	0,4	0
Guillain-Barré syndrome	Sjælden ^p	<0,1	0	Sjælden ^p	<0,1	0
Meningitis	Sjælden ^o	0,1	0	Ikke almindelig	0,2	0,2
Hjerte						
Myocarditis ^q	Ikke almindelig	0,3	0	Ikke almindelig	0,4	0
Luftveje, thorax og mediastinum						
Hoste/produktiv hoste	Meget almindelig	12,1	0	Meget almindelig	10,8	0,2
Pneumonitis ^r	Almindelig	4,2	1,2	Almindelig	2,4	0,2
Dysfoni	Almindelig	2,4	0	Ikke almindelig	0,9	0
Interstitiel lungesygdom	Ikke almindelig	0,6	0	Ikke almindelig	0,2	0
Mave-tarm-kanalen						

	Tremelimumab 75 mg i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi			Tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab		
	Alle Grader (%)		Grad 3-4 (%)	Alle Grader (%)		Grad 3-4 (%)
Kvalme ^d	Meget almindelig	41,5	1,8			
Diarré	Meget almindelig	21,5	1,5	Meget almindelig	25,3	3,9
Obstipation ^d	Meget almindelig	19,1	0			
Opkastning ^d	Meget almindelig	18,2	1,2			
Stomatitis ^{d,s}	Almindelig	9,7	0			
Forhøjet amylase	Almindelig ^o	8,5	3,6	Almindelig	8,9	4,3
Abdominal smerter ^t	Almindelig	7,3	0	Meget almindelig	19,7	2,2
Forhøjet lipase	Almindelig ^o	6,4	3,9	Almindelig	10,0	7,1
Colitis ^u	Almindelig	5,5	2,1	Almindelig	3,5	2,6
Pankreatitis ^v	Almindelig	2,1	0,3	Almindelig	1,3	0,6
Intestinal perforation	Sjælden ^p	<0,1	<0,1	Sjælden ^p	<0,1	<0,1
Perforation af colon	Ikke almindelig ^p	0,1	<0,1	Ikke almindelig ^p	0,1	<0,1
Lever og galdeveje						
Forhøjet aspartat-aminotransferase/forhøjet alanin-aminotransferase ^w	Meget almindelig	17,6	2,1	Meget almindelig	18,0	8,9
Hepatitis ^x	Almindelig	3,9	0,9	Almindelig	5,0	1,7
Hud og subkutane væv						
Alopeci ^d	Meget almindelig	10,0	0			
Udslæt ^y	Meget almindelig	25,8	1,5	Meget almindelig	32,5	3,0
Pruritus	Meget almindelig	10,9	0	Meget almindelig	25,5	0
Dermatitis ^z	Ikke almindelig	0,6	0	Almindelig	1,3	0
Nattesved	Ikke almindelig	0,6	0	Almindelig	1,3	0
Pemfigoid	Ikke almindelig	0,3	0,3	Ikke almindelig	0,2	0
Knogler, led, muskler og bindevæv						
Artralgi	Meget almindelig	12,4	0,3			
Myalgi	Almindelig	4,2	0	Almindelig	3,5	0,2
Myositis	Ikke almindelig	0,3	0,3	Ikke almindelig	0,6	0,2
Polymyositis	Ikke almindelig	0,3	0,3	Ikke almindelig	0,2	0,2
Immunmedieret arthritis	Ikke almindelig ^o	0,2	0	Ikke almindelig	0,6	0
Nyrer og urinveje						
Forhøjet kreatinin i blodet	Almindelig	6,4	0,3	Almindelig	4,5	0,4
Dysuri	Almindelig	1,5	0	Almindelig	1,5	0
Nefritis ^{aa}	Ikke almindelig	0,6	0	Ikke almindelig	0,6	0,4
Ikke-infektøs cystitis	Ikke almindelig	0,3	0	Sjælden ^l	<0,1	0
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet						
Træthed ^d	Meget almindelig	36,1	5,2			
Pyreksi	Meget almindelig	16,1	0	Meget almindelig	13,9	0,2
Perifert ødem ^{bb}	Almindelig	8,5	0	Meget almindelig	10,4	0,4
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer						
Infusionsrelateret reaktion ^{cc}	Almindelig	3,9	0,3	Almindelig	1,3	0

^a Omfatter laryngitis, nasofaryngitis, faryngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronkitis og øvre luftvejsinfektion.

^b Omfatter *pneumocystis jirovecii* pneumoni, pneumoni og bakteriel pneumoni.

^c Omfatter periodontitis, dental pulpitis, tandbyld og tandinfektion.

^d Bivirkningen gælder kun bivirkninger ved kemoterapi i POSEIDON-studiet.

^e Omfatter neutropeni og nedsat neutrofilital.

- ^f Omfatter nedsat trombocytital og trombocytopeni.
- ^g Omfatter leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.
- ^h Bivirkninger observeret i studier uden for HCC-puljen. Hyppigheden er baseret på POSEIDON-studiet.
- ⁱ Omfatter forhøjet thyroïdstimulerende hormon i blodet, hypothyroidisme og immunmedieret hypothyroidisme.
- ^j Omfatter nedsat thyroïdstimulerende hormon i blodet og hyperthyroidisme.
- ^k Omfatter autoimmun thyroïditis, immunmedieret thyroïditis, thyroïditis og subakut thyroïditis.
- ^l Bivirkninger observeret i studier uden for HCC-puljen. Hyppigheden er baseret på et puljet datasæt for patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab.
- ^m Inkluderer perifer neuropati, paræstesi og perifer sensorisk neuropati
- ⁿ Inkluderer encefalitis og autoimmun encefalitis.
- ^o Bivirkninger observeret i studier uden for POSEIDON-studiet. Hyppigheden er baseret på et puljet datasæt for patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab.
- ^p Bivirkninger observeret i studier uden for POSEIDON-studiet og HCC-puljen. Hyppigheden er baseret på et puljet datasæt for patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab.
- ^q Omfatter autoimmun myocarditis.
- ^r Omfatter immunmedieret pneumonitis og pneumonitis.
- ^s Omfatter mucosal inflammation og stomatitis.
- ^t Omfatter abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og lændesmerter.
- ^u Omfatter colitis, enteritis og enterocolitis.
- ^v Omfatter autoimmun pankreatitis, pankreatitis og akut pankreatitis.
- ^w Omfatter forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet leverenzym og forhøjede transaminaser.
- ^x Omfatter autoimmun hepatitis, hepatitis, hepatocellulær læsion, hepatotoksicitet, akut hepatitis og immunmedieret hepatitis.
- ^y Omfatter eksem, erytem, udslæt, makulært udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt og pustulært udslæt.
- ^z Omfatter dermatitis og immunmedieret dermatitis.
- ^{aa} Omfatter autoimmun nefritis og immunmedieret nefritis.
- ^{bb} Omfatter perifert ødem og perifer hævelse.
- ^{cc} Omfatter infusionsrelateret reaktion og urticaria.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Tremelimumab er forbundet med immunmedierede bivirkninger. De fleste af disse, inklusive alvorlige reaktioner, forsvandt efter påbegyndelse af passende medicinsk behandling eller seponering af tremelimumab. Data for følgende immunmedierede bivirkninger er baseret på 2 280 patienter fra ni studier på tværs af flere tumortyper, der fik tremelimumab 75 mg hver 4. uge eller 1 mg/kg hver 4. uge i kombination med durvalumab 1 500 mg hver 4. uge, 20 mg/kg hver 4. uge eller 10 mg/kg hver 2. uge. Dette kombinerede sikkerhedsdatasæt inkluderede ikke POSEIDON-studiet (og patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi). Detaljer for de signifikante bivirkninger for tremelimumab, når det gives i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi, er præsenteret, hvis der blev observeret klinisk relevante forskelle i sammenligning med tremelimumab i kombination med durvalumab.

Dataene nedenfor afspejler også information om signifikante bivirkninger for tremelimumab 300 mg i kombination med durvalumab i HCC-puljen (n=462).

Retningslinjerne for behandling af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Immunmedieret pneumonitis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret pneumonitis hos 86 (3,8 %) patienter, herunder Grad 3 hos 30 (1,3 %) patienter, Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 7 (0,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 8-912 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 79 af de 86 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Syv patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 39 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 51 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret pneumonitis hos 6 (1,3 %) patienter, heraf Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 29 dage (interval: 5-774 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 5 af de 6 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). En patient fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 3 patienter.

Immunmedieret hepatitis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret hepatitis hos 80 (3,5 %) patienter, herunder Grad 3 hos 48 (2,1 %) patienter, Grad 4 hos 8 (0,4 %) patienter og Grad 5 (dødelig) hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 36 dage (interval: 1-533 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 68 af de 80 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Otte patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 27 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 47 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hepatitis hos 34 (7,4 %) patienter, heraf Grad 3 hos 20 (4,3 %) patienter, Grad 4 hos 1 (0,2 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 3 (0,6 %) patienter. Mediantiden til debut var 29 dage (interval: 13-313 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 32 af de 34 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Ni patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 10 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 13 patienter.

Immunmedieret colitis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret colitis eller diarré hos 167 (7,3 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 76 (3,3 %) patienter og Grad 4 hos 3 (0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 3-906 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 151 af de 167 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 22 patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 54 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 141 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret colitis eller diarré hos 31 (6,7 %) patienter, heraf Grad 3 hos 17 (3,7 %) patienter. Mediantiden til debut var 23 dage (interval: 2-479 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 28 af de 31 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Fire patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 5 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 29 patienter.

Intestinal perforation blev observeret hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab (sjældent) i studier som ikke inkluderer HCC-puljen.

Immunmedierede endokrinopatienter

Immunmedieret hypothyroidisme

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret hypothyroidisme hos 209 (9,2 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 6 (0,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 85 dage (interval: 1-624 dage). 13 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 8 af de 13 modtog højdosis kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 52 patienter. Immunmedieret hypothyroidisme blev forudgået af immunmedieret hyperthyroidisme hos 25 patienter og immunmedieret thyroiditis hos 2 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hypothyroidisme hos 46 (10,0 %) patienter. Mediantiden til debut var 85 dage (interval: 26-763 dage). Én patient modtog højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Alle patienter havde brug for anden behandling inklusive hormonsubstitutionsbehandling. Bivirkningerne forsvandt hos 6 patienter. Immunmedieret hypothyroidisme blev forudgået af immunmedieret hyperthyroidisme hos 4 patienter.

Immunmedieret hyperthyroidisme

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret hyperthyroidisme hos 62 (2,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 5 (0,2 %) patienter. Mediantiden til debut var 33 dage (interval: 4-176 dage). 18 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 11 af de 18 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 53 patienter havde behov for anden behandling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker). En patient seponerede behandlingen på grund af hyperthyroidisme. Bivirkningerne forsvandt hos 47 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hyperthyroidisme hos 21 (4,5 %) patienter, heraf Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 30 dage (interval: 13-60 dage). Fire patienter fik systemiske kortikosteroider, og alle fire patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Tyve patienter havde brug for anden behandling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker). En patient seponerede behandlingen på grund af hyperthyroidisme. Bivirkningerne forsvandt hos 17 patienter.

Immunmedieret thyroiditis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret thyroiditis hos 15 (0,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 22-141 dage). Fem patienter fik systemiske kortikosteroider, og 2 af de 5 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 13 patienter havde behov for anden behandling, herunder hormonsubstitutionsterapi, thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker. Ingen patienter seponerede behandlingen på grund af immunmedieret thyroiditis. Bivirkningerne forsvandt hos 5 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret thyroiditis hos 6 (1,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 56 dage (interval: 7-84 dage). To patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 2 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Alle patienter krævede anden behandling, inklusive hormonsubstitutionsbehandling. Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

Immunmedieret binyrebarkinsufficiens

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret binyrebarkinsufficiens hos 33 (1,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 16 (0,7 %) patienter og Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 105 dage (interval: 20-428 dage). 32 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 10 af de 32 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos én patient. Bivirkningerne forsvandt hos 11 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret binyrebarkinsufficiens hos 6 (1,3 %) patienter, heraf Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 64 dage (interval: 43-504 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 6 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret type 1-diabetes mellitus hos 6 (0,3 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient og Grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 58 dage (interval: 7-220 dage). Alle patienter havde behov for insulin. Behandlingen blev seponeret for 1 patient. Bivirkningerne forsvandt hos 1 patient.

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus blev observeret hos patienter, der fik tremelimumab i kombination med durvalumab (ikke almindelig) i studier som ikke inkluderer HCC-puljen.

Immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme hos 16 (0,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 8 (0,4 %) patienter. Mediantiden til debut for hændelserne var 123 dage (interval: 63-388 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 8 af de 16 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 4 patienter havde også behov for endokrin behandling. Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 7 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme hos 5 (1,1 %) patienter. Mediantiden til debut for hændelserne var 149 dage (interval: 27-242 dage). Fire patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 4 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Tre patienter havde også behov for endokrin behandling. Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

Immunmedieret nefritis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret nefritis hos 9 (0,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 79 dage (interval: 39-183 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 7 patienter modtog højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 5 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret nefritis hos 4 (0,9 %) patienter, heraf Grad 3 hos 2 (0,4 %) patienter. Mediantiden til debut var 53 dage (interval: 26-242 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 3 af de 4 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 3 patienter.

Immunmedieret udslæt

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid) hos 112 (4,9 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 17 (0,7 %) patienter. Mediantiden til debut var 35 dage (interval: 1-778 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 57 af de 112 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 10 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 65 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid) hos 26 (5,6 %) patienter, heraf Grad 3 hos 9 (1,9 %) patienter og Grad 4 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 25 dage (interval: 2-933 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 14 af de 26 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). En patient fik andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 19 patienter.

Infusionsrelaterede reaktioner

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med tremelimumab i kombination med durvalumab (n=2 280) forekom infusionsrelaterede reaktioner hos 45 (2,0 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Der var ingen Grad 4- eller 5-hændelser.

Laboratorieabnormiteter

Hos patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi i POSEIDON-studiet (n=330) var andelen af patienter, der oplevede et skift fra *baseline* til en Grad 3 eller 4 laboratorieabnormitet, som følger: 6,2 % for forhøjet alanin-aminotransferase, 5,2 % for forhøjet aspartat-aminotransferase, 4,0 % for forhøjet kreatinin i blodet, 9,4 % for forhøjet amylase og 13,6 % for forhøjet lipase. Andelen af patienter, der oplevede et TSH-skift fra *baseline*, der var \leq ULN til $>$ ULN, var 24,8 %, og et TSH-skift fra *baseline*, der var \geq LLN til $<$ LLN, var 32,9 %.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der et potentiale for immunogenicitet. Immunogeniciteten af tremelimumab er baseret på samlede data fra 2 075 patienter, der blev behandlet med tremelimumab 75 mg eller 1 mg/kg og kan evalueres for tilstedeværelsen af anti-lægemiddelantistoffer (ADA'er). 252 patienter (12,1 %) testede positive for behandlingsfremkaldte ADA'er. Neutraliserende antistoffer mod tremelimumab blev påvist hos 10,0 % (208/2 075) patienter. Tilstedeværelsen af ADA'er påvirkede ikke tremelimumabs farmakokinetik, og der var tilsyneladende ingen effekt på sikkerhed.

I HIMALAYA-studiet blev 20 (11,0 %) patienter ud af de 182 patienter, der blev behandlet med tremelimumab 300 mg som en enkelt dosis i kombination med durvalumab og kunne evalueres for tilstedeværelsen af ADA'er mod tremelimumab, testet positive for behandlingsfremkaldte ADA'er. Neutraliserende antistoffer mod tremelimumab blev påvist hos 4,4 % (8/182) patienter. Tilstedeværelsen af ADA'er havde tilsyneladende ingen effekt på farmakokinetik eller sikkerhed.

I POSEIDON-studiet blev 38 (13,7 %) patienter af de 278 patienter, der blev behandlet med tremelimumab 75 mg i kombination med durvalumab 1 500 mg hver 3. uge og platinbaseret kemoterapi, og som kunne evalueres for tilstedeværelsen af ADA'er, testet positive for behandlingsrelaterede ADA'er. Neutraliserende antistoffer mod tremelimumab blev påvist hos 11,2 % (31/278) af patienterne. Tilstedeværelsen af ADA'er havde tilsyneladende ikke nogen effekt på farmakokinetik eller sikkerhed.

Ældre

Data fra HCC-patienter på 75 år eller derover er begrænsede.

I POSEIDON-studiet med patienter behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi blev der rapporteret om nogle forskelle i sikkerhed hos ældre (\geq 65 år) i forhold til yngre patienter. Sikkerhedsdata fra patienter i alderen 75 år eller ældre er begrænset til i alt 74 patienter. Der var en højere andel af alvorlige bivirkninger og seponering af den pågældende studiebehandling på grund af bivirkninger hos 35 patienter i alderen 75 år eller ældre, som blev behandlet med tremelimumab i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi (henholdsvis 45,7 % og 28,6 %) sammenlignet med 39 patienter i alderen 75 år eller ældre, som kun fik platinbaseret kemoterapi (henholdsvis 35,9 % og 20,5 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen information om overdosering med tremelimumab. I tilfælde af overdosering skal patienterne overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal straks iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FX20

Virkningsmekanisme

Cytotoksisk T-lymfocyt-associeret antigen (CTLA-4) udtrykkes primært på overfladen af T-lymfocytter. CTLA 4's interaktion med dets ligander, CD80 og CD86, begrænser effektor-T-celleaktivering gennem en række potentielle mekanismer, men primært ved at begrænse co-stimulerende signalering gennem CD28.

Tremelimumab er et selektivt, fuldt humant IgG2-antistof, der blokerer CTLA-4-interaktion med CD80 og CD86 og dermed øger T-celleaktivering og -proliferation, hvilket resulterer i øget T-cellediversitet og øget antitumoraktivitet.

Kombinationen af tremelimumab, en CTLA-4-hæmmer, og durvalumab, en PD-L1-hæmmer resulterer i forbedret anti-tumorrespons i metastatisk ikke-småcellet lungecancer og hepatocellulært karcinom.

Klinisk virkning

HCC – HIMALAYA-studiet

Virningen af IMJUDO 300 mg som en enkeltdosis i kombination med durvalumab blev evalueret i HIMALAYA-studiet, et randomiseret, åbent, multicenterstudie med patienter med bekræftet uHCC, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling for HCC. Studiet inkluderede patienter med Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadie C eller B (ikke egnet til lokoregional behandling) og Child-Pugh Score klasse A.

Studiet ekskluderede patienter med hjernemetastaser eller med en anamnese med hjernemetastaser, samtidig infektion med viral hepatitis B og hepatitis C; aktiv eller tidligere dokumenteret gastrointestinal (GI) blødning inden for 12 måneder; ascites, der kræver ikke-farmakologisk intervention inden for 6 måneder; hepatisk encefalopati inden for 12 måneder før behandlingsstart; aktive eller tidligere dokumenterede autoimmune eller inflammatoriske sygdomme.

Patienter med øsofageale varicer blev inkluderet, undtagen dem med aktiv eller tidligere dokumenteret GI-blødning inden for 12 måneder før studiestart.

Randomisering blev stratificeret efter makrovaskulær invasion (MVI) (ja vs. nej), ætiologi af leversygdom (bekræftet hepatitis B-virus vs. bekræftet hepatitis C-virus vs. andre) og ECOG-præstationsstatus (0 vs. 1). HIMALAYA-studiet randomiserede 1 171 patienter 1:1:1 til at modtage:

- Durvalumab 1 500 mg hver 4. uge
- IMJUDO 300 mg som enkeltdosis + durvalumab 1 500 mg; efterfulgt af durvalumab 1 500 mg hver 4. uge
- Sorafenib 400 mg to gange dagligt

Tumørvurderinger blev udført hver 8. uge i de første 12 måneder og derefter hver 12. uge. Overlevelsesvurderinger blev udført hver måned i de første 3 måneder efter seponering af behandlingen og derefter hver 2. måned.

Det primære endepunkt var samlet overlevelse (OS) for sammenligningen af IMJUDO 300 mg som enkeltdosis i kombination med durvalumab vs. sorafenib. Sekundære endepunkter inkluderede progressionsfri overlevelse (PFS), investigator-vurderet objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (DoR) i henhold til RECIST v1.1.

Demografien og *baseline* sygdomskarakteristika var velafbalanceret mellem studiearmene. *Baseline*-demografien for den samlede studiepopulation var som følger: mænd (83,7 %), alder < 65 år (50,4 %), hvide (44,6 %), asiater (50,7 %), sorte eller afroamerikanere (1,7 %), anden race (2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %); Child-Pugh Score klasse A (99,5 %), makrovaskulær invasion (25,2 %), ekstrahepatisk spredning (53,4 %), *baseline* AFP < 400 ng/ml (63,7 %), *baseline* AFP ≥ 400 ng/ml (34,5 %), viral ætiologi; hepatitis B (30,6 %), hepatitis C (27,2 %), ikke inficeret (42,2 %), evaluerbare PD-L1-data (86,3 %), PD-L1-tumorområdets positivitet (TAP) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [Ventana PD-L1 (SP263)-analyse].

Resultaterne er vist i tabel 4 og figur 1.

Tabel 4. Virkningsresultater for HIMALAYA-studiet for IMJUDO 300 mg med durvalumab vs. Sorafenib

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Opfølgningens varighed		
Median opfølgning (måneder) ^a	33,2	32,2
OS		
Antal døde (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Median OS (måneder) (95 % CI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95 % CI)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-værdi ^b	0,0035	
PFS		
Antal hændelser (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Median PFS (måneder) (95 % CI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (95 % CI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%)^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Fuldstændigt respons n (%)	12 (3,1)	0
Delvist respons n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Median DoR (måneder)	22,3	18,4

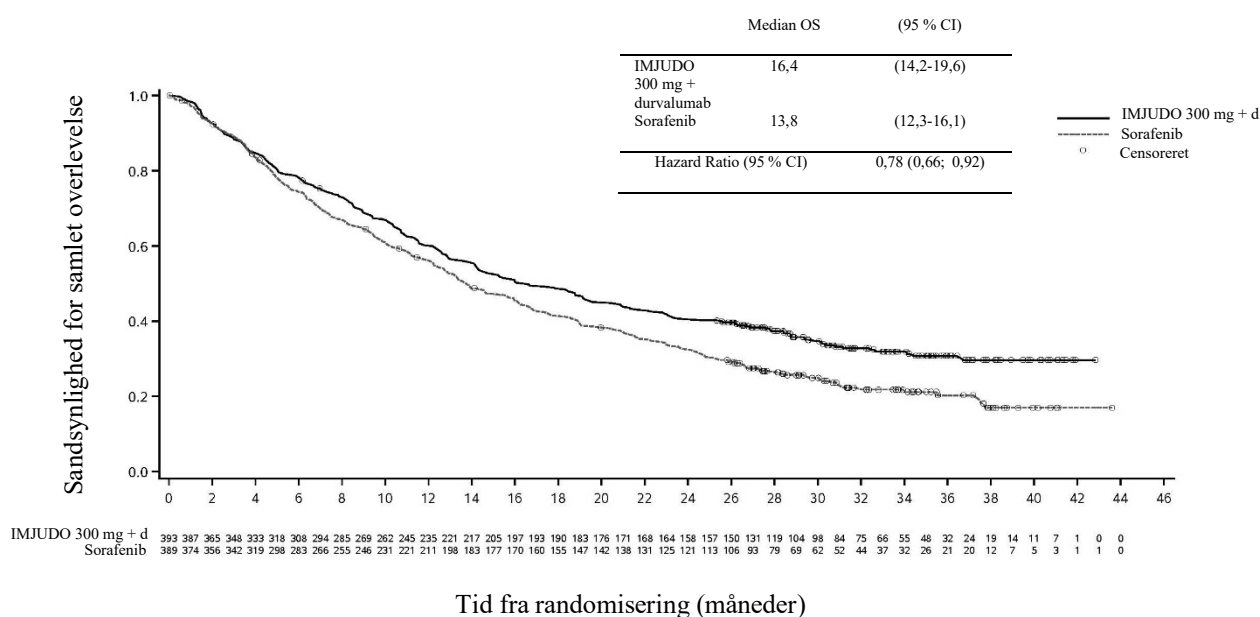
^a Beregnet ved anvendelse af omvendt Kaplan-Meier-teknik (med omvendt censorindikator).

^b Baseret på en Lan-DeMets alfa-spending funktion med O'Brien Fleming grænsemiddel og det faktiske antal observerede hændelser var grænsen for at erklære statistisk signifikans for IMJUDO 300 mg + durvalumab vs. Sorafenib 0,0398 (Lan and DeMets 1983).

^c Bekræftet fuldstændigt respons.

CI=Konfidensinterval

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve af OS



NSCLC – POSEIDON-studie

POSEIDON var et studie designet til at evaluere virkningen af durvalumab med eller uden INJUDO i kombination med platinbaseret kemoterapi. POSEIDON var et randomiseret, åbent multicenterstudie med 1 013 metastaserende NSCLC-patienter uden sensibiliserende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutation eller anaplastisk lymfomkinase (ALK) genomisk tumor aberration. Patienter med histologisk eller cytologisk dokumenteret metastatisk NSCLC var egnede til inkludering. Patienterne havde ikke tidligere modtaget kemoterapi eller anden systemisk behandling mod metastatisk NSCLC. Før randomiseringen fik patienterne tumor PD-L1-status bekræftet ved hjælp af Ventana PD-L1-assay (SP263). Patienterne havde en præstationsstatus fra World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1 ved inkludering.

Studiet ekskluderede patienter med aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom; aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser; en anamnese med immundefekt; administration af systemisk immunsuppression inden for 14 dage før initiering af IMJUDO eller durvalumab, undtagen fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv-infektion; eller patienter, der får levende svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter initiering af IMJUDO og/eller durvalumab (se pkt. 4.4).

Randomisering blev stratificeret efter tumorcellernes (TC) PD-L1-ekspression (TC \geq 50 % vs. TC < 50 %), sygdomsstadie (stadie IVA vs. stadie IVB ifølge 8. udgave af American Joint Committee on Cancer) og histologi (ikke planocellulær vs. planocellulær).

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage:

- Arm 1: IMJUDO 75 mg med durvalumab 1 500 mg og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af durvalumab 1 500 mg hver 4. uge som monoterapi. En femte dosis af IMJUDO 75 mg blev givet i uge 16 sammen med durvalumab dosis 6.
- Arm 2: Durvalumab 1 500 mg og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af durvalumab 1 500 mg hver 4. uge som monoterapi.
- Arm 3: Platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser. Patienter kunne modtage 2 yderligere cyklusser (i alt 6 cyklusser efter randomisering), som klinisk indiceret, efter investigators skøn.

Patienterne fik et af følgende platinbaserede kemoterapiregimer:

- Ikke-planocellulær NSCLC
 - Pemetrexed 500 mg/m² med carboplatin AUC 5-6 eller cisplatin 75 mg/m² hver 3. uge. Medmindre det var kontraindiceret af investigator, kunne der gives pemetrexed som vedligeholdelse.
- Planocellulær NSCLC
 - Gemcitabin 1 000 eller 1 250 mg/m² på dag 1 og 8 med cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uge.
- Ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 med carboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uge.

IMJUDO blev givet i op til maksimalt 5 doser, medmindre der var sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Durvalumab og histologi-baseret vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed (hvis relevant) blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Tumurvurderinger blev udført i uge 6 og uge 12 fra datoen for randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. Overlevelsesvurderinger blev udført hver anden måned efter behandlingsophør.

Studiets dobbelte primære endepunkter var progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for durvalumab + platinbaseret kemoterapi (arm 2) vs. platinbaseret kemoterapi alene (arm 3). De vigtigste sekundære endepunkter i studiet var PFS og OS for IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi (arm 1) og platinbaseret kemoterapi alene (arm 3). De sekundære endepunkter omfattede objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (DoR). PFS, ORR og DoR blev vurderet ved hjælp af Blinded Independent Central Review (BICR) i henhold til RECIST v1.1.

Demografien og sygdomskarakteristika ved *baseline* var velafbalancerede mellem studiearmene. *Baseline*-demografien for den samlede studiepopulation var som følger: mænd (76,0 %), alder ≥ 65 år (47,1 %), alder ≥ 75 år (11,3 %), medianalder 64 år (interval: 27 til 87 år), hvide (55,9 %), asiater (34,6 %), sorte eller afroamerikanere (2,0 %), andre (7,6 %), ikke-spanskamerikanere eller latinamerikanere (84,2 %), nuværende ryger eller tidligere ryger (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %), WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Sygdomskarakteristika var som følger: Stadiet IVA (50,0 %), Stadiet IVB (49,6 %), histologiske undergrupper af planocellulær (36,9 %), ikke-planocellulær (62,9 %), hjernemetastaser (10,5 %) PD-L1-ekspression TC ≥ 50 % (28,8 %), PD-L1-ekspression TC < 50 % (71,1 %).

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring af OS med IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi (arm 1) vs. platinbaseret kemoterapi alene (arm 3). IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi viste en statistisk signifikant forbedring i PFS vs. platinbaseret kemoterapi alene. Resultaterne er opsummeret nedenfor.

Tabel 5. Virkningsresultater for POSEIDON-studiet

	Arm 1: IMJUDO+durvalumab+ platinbaseret kemoterapi (n=338)	Arm 3: Platinbaseret kemoterapi (n=337)
OS^a		
Antal døde (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Median OS (måneder) (95 % CI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95 % CI) ^b	0,77 (0,650, 0,916)	
p-værdi ^c	0,00304	
PFS^a		
Antal hændelser (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Median PFS (måneder) (95 % CI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)

HR (95 % CI) ^b	0,72 (0,600, 0,860)	
p-værdi ^c	0,00031	
ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Fuldstændigt respons n (%)	2 (0,6)	0
Delvist respons n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Median DoR (måneder) (95 % CI) ^{d,e}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^a Analyse af PFS ved skæringspunktet for data den 24. juli 2019 (median opfølgning 10,15 måneder). Analyse af OS ved skæringspunktet for data den 12. marts 2021 (median opfølgning 34,86 måneder). Grænserne for at erklære virkning (arm 1 vs. arm 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-sidet) blev bestemt af en Lan-DeMets alfa-spending funktion, der tilnærmer en O'Brien Fleming tilgang. PFS blev vurderet ved BICR i henhold til RECIST v1.1.

^b HR er afledt under anvendelse af en Cox pH-model stratificeret efter PD-L1, histologi og sygdomsstadie.

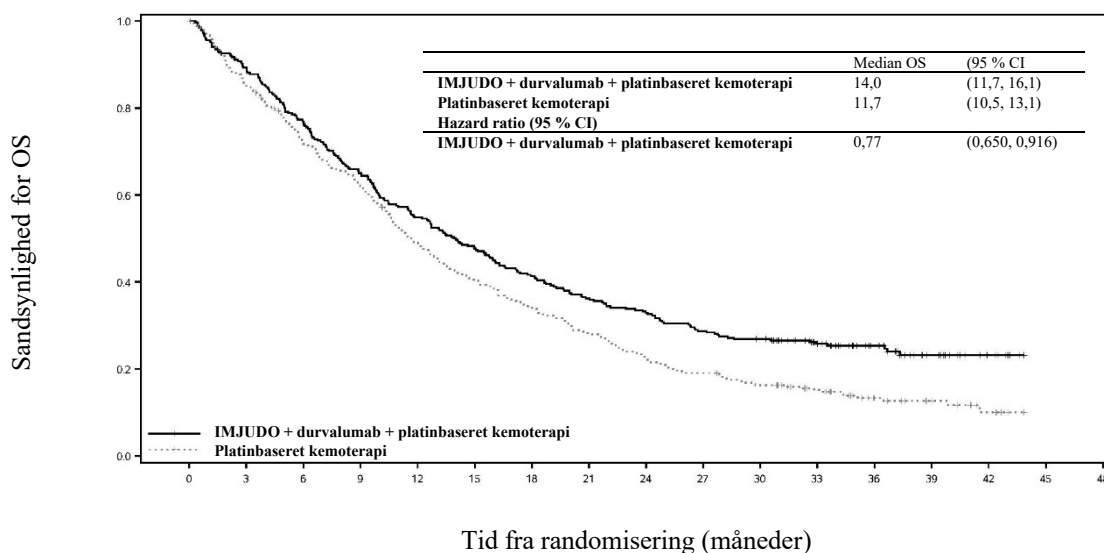
^c 2-sidet p-værdi baseret på en log-rank test stratificeret efter PD-L1, histologi og sygdomsstadie.

^d Bekræftet objektiv respons.

^e Post-hoc analyse

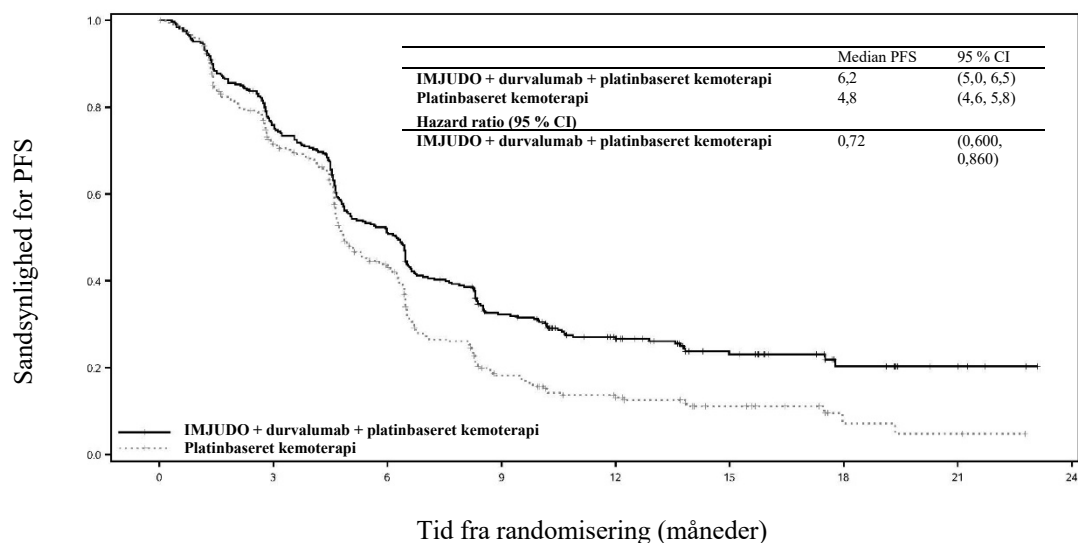
NR= ikke opnået, CI= konfidensinterval

Figur 2. Kaplan-Meier-kurve over OS



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

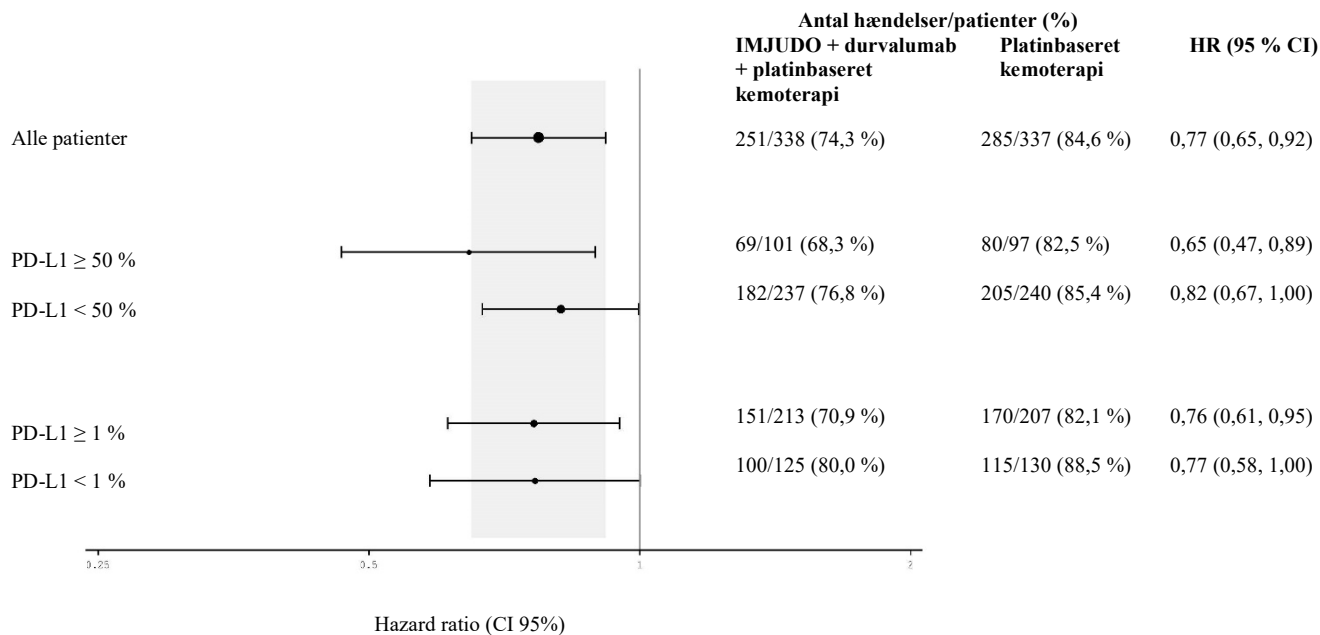
Figur 3. Kaplan-Meier-kurve over PFS



Antal patienter i risiko									
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinbaseret kemoterapi	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figur 4 opsummerer virkningsresultater af OS ved tumor PD-L1-ekspression i forudspecificerede undergruppeanalyser.

Figur 4. Forest plot af OS ved PD-L1-ekspression for IMJUDO + durvalumab + platinbaseret kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi



Ældre population

I alt 75 patienter i alderen ≥ 75 år blev inkluderet i POSEIDON-studiets arme med IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi (n=35) og platinbaseret kemoterapi alene (n=40). Der blev observeret en eksplorativ HR på 1,05 (95 % CI: 0,64, 1,71) for OS for IMJUDO i

kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi i denne undergruppe af studiet. På grund af den eksplorative natur af denne undergruppeanalyse kan der ikke drages nogen afgørende konklusioner, men forsigtighed anbefales, når dette behandlingsregime overvejes til ældre mennesker.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af IMJUDO i kombination med durvalumab er ikke fastlagt hos børn og unge under 18 år. Studie D419EC00001 var et åbent dosisbestemmelses- og dosisekspansions-multicenterstudie, der skulle evaluere sikkerheden, præliminær virkning og farmakokinetik for IMJUDO i kombination med durvalumab efterfulgt af durvalumab-monoterapi, hos pædiatriske patienter med fremskredne maligne solide tumorer (undtagen primære centralnervesystemtumorer), som havde sygdomsprogression, og for hvem der ikke findes nogen standardbehandling. Studiet inkluderede 50 pædiatriske patienter i aldersgruppen fra 1 til 17 år med primære tumorkategorier: neuroblastom, solid tumor og sarkom. Patienterne modtog IMJUDO 1 mg/kg enten i kombination med durvalumab 20 mg/kg eller durvalumab 30 mg/kg hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af durvalumab som monoterapi hver 4. uge. I dosisbestemmelsesfasen blev IMJUDO og durvalumab-kombinationsbehandlingen forudgået af en enkelt cyklus af durvalumab; for 8 patienter i denne fase blev behandlingen imidlertid seponeret før de modtog IMJUDO. Af de 50 patienter, der blev inkluderet i studiet, var der derfor 42, som fik IMJUDO i kombination med durvalumab, og 8, der udelukkende fik durvalumab. I dosisekspansionsfasen blev der rapporteret en ORR på 5,0 % (1/20 patienter) i det analysesæt, der kunne evalueres for respons. I forhold til den kendte sikkerhedsprofil for IMJUDO og durvalumab hos voksne blev der ikke observeret nye sikkerhedssignaler. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tremelimumabs farmakokinetik (PK) blev vurderet for tremelimumab som monoterapi, i kombination med durvalumab og i kombination med platinbaseret kemoterapi.

Tremelimumabs farmakokinetik blev undersøgt hos patienter med doser i området fra 75 mg til 750 mg eller 10 mg/kg administreret intravenøst én gang hver 4. eller 12. uge som monoterapi, eller som en enkeltdosis på 300 mg. PK-eksponering øgedes dosisproportionalt (lineær PK) ved doser ≥ 75 mg. Steady-state blev opnået efter ca. 12 uger. Baseret på populations-PK-analyse, der inkluderede patienter ($n = 1\ 605$), som modtog tremelimumab-monoterapi eller i kombination med andre lægemidler i dosisområdet ≥ 75 mg (eller 1 mg/kg) hver 3. eller 4. uge, var den estimerede tremelimumab-clearance (CL) og fordelingsvolumen (Vd) henholdsvis 0,309 l/dag og 6,33 l. Den terminale halveringstid var cirka 14,2 dage. Tremelimumabs primære eliminationsveje er protein-katabolisme via retikuloendotelsystemet eller målmedieret lægemiddeldisposition.

Særlige populationer

Alder (18-87 år), legemsvægt (34-149 kg), køn, positiv anti-lægemiddelantistof (ADA)-status, albuminniveauer, LDH-niveauer, kreatininniveauer, tumortype, race eller ECOG/WHO-status havde ingen klinisk signifikant effekt på tremelimumabs farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Let (kreatininclearance (CrCL) 60 til 89 ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) 30 til 59 ml/min) havde ingen klinisk signifikant effekt på tremelimumabs farmakokinetik. Effekten af alvorlig nyreinsufficiens (CrCL 15 til 29 ml/min) på tremelimumabs farmakokinetik er ukendt; det potentielle behov for dosisjustering kan ikke fastlægges. Da IgG-monoklonale antistoffer ikke primært udskilles via nyrerne, forventes en ændring i nyrefunktionen imidlertid ikke at påvirke tremelimumabeksponeringen.

Nedsat leverfunktion

Let nedsat leverfunktion (bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1,0 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT) og moderat nedsat leverfunktion (bilirubin $>$ 1,5 til $3 \times$ ULN og enhver ASAT) havde ingen klinisk signifikant effekt på tremelimumabs farmakokinetik. Effekten af alvorlig leverinsufficiens (bilirubin $>$ $3,0 \times$ ULN og enhver ASAT) på tremelimumabs farmakokinetik er ukendt; det potentielle behov for dosisjustering kan ikke fastlægges. Da IgG-monoklonale antistoffer ikke primært udskilles via hepatiske veje, forventes en ændring i leverfunktionen imidlertid ikke at påvirke tremelimumabs eksponering.

Pædiatrisk population

Tremelimumabs PK i kombination med durvalumab blev evalueret i et studie med 50 pædiatriske patienter i aldersgruppen fra 1 til 17 år i studie D419EC00001. Patienterne modtog tremelimumab 1 mg/kg, enten i kombination med durvalumab 20 mg/kg eller i kombination med durvalumab 30 mg/kg hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af durvalumab som monoterapi hver 4. uge. Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse var tremelimumabs systemiske eksponering hos pædiatriske patienter \geq 35 kg, der modtog tremelimumab 1 mg/kg hver 4. uge, sammenlignelig med eksponering hos voksne patienter, der modtog 1 mg/kg hver 4. uge, hvorimod eksponeringen hos pædiatriske patienter $<$ 35 kg var lavere i forhold til hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Dyretoksikologi

I det kroniske 6-måneders studie med cynomolgusaber var behandling med tremelimumab forbundet med dosisrelateret forekomst af vedvarende diarré og hududslæt, sårskorper og åbne sår, som var dosisbegrænsede. Disse kliniske tegn var også forbundet med nedsat appetit og kropsvægt og hævede perifere lymfeknuder. Histopatologiske fund, der korrelerer med de observerede kliniske tegn, omfattede reversibel kronisk inflammation i cecum og colon, mononukleær celleinfiltration i huden og hyperplasi i lymfevæv.

En dosisafhængig stigning i forekomst og sværhedsgrad af mononukleær celleinfiltration med eller uden mononukleær celleinflammation blev observeret i spytkirtlen, pancreas (acinær), skjoldbruskkirtlen, parathyroidea, binyrer, hjerte, øsofagus, tunge, det periportale leverområde, knogler og muskler, prostata, uterus, hypofyse, øjne (konjunktiva, ekstraokulære muskler) og choroidea plexus i hjernen. Der blev ikke fundet nogen NOAEL i dette studie med dyr, som blev behandlet med den laveste dosis på 5 mg/kg/uge, men den intermediære dosis på 15 mg/kg pr. uge blev dog anset for den højeste ikke-alvorligt toksiske dosis (HNSTD). Denne dosis gav en eksponeringsbaseret sikkerhedsmargen på 1,77-5,33 til klinisk relevant eksponering baseret på det kliniske doseringsregime for enten en 300 mg enkeltdosis eller 75 mg hver tredje uge.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Tremelimumabs karcinogene og genotoksiske potentiale er ikke blevet evalueret.

Reproduktionstoksikologi

Der blev observeret mononukleær celleinfiltration i prostata og uterus i toksicitetsstudier ved gentagen dosering. Da der ikke er udført fertilitetsstudier hos dyr med tremelimumab, er relevansen af disse fund med hensyn til fertilitet ikke kendt. I reproduktionsstudier var administration af tremelimumab til drægtige cynomolgusaber i organogeneseperioden ikke forbundet med maternel toksicitet eller påvirkning af graviditetstab, fostervægt eller eksterne, viscerale og skeletale abnormaliteter eller vægt af udvalgte føtale organer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Dinatriumedetatdihydrat
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år ved 2 °C – 8 °C.

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i op til 28 dage ved 2 °C til 8 °C og i op til 48 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) fra klargøringsstidspunktet.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte infusionsvæske, opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C), medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Der er påvist fravær af mikrobiel vækst i den klargjorte infusionsvæske, opløsning i op til 28 dage ved 2 °C til 8 °C og i op til 48 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) fra klargøringsstidspunktet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

IMJUDO er tilgængelig i to pakningsstørrelser:

- 1,25 ml (i alt 25 mg tremelimumab) koncentrat i et type I-hætteglas af glas med en elastomerprop og en lilla flip-off-forsegling af aluminium. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas som enkeltdosis.
- 15 ml (i alt 300 mg tremelimumab) koncentrat i et type I-hætteglas af glas med en elastomerprop og en mørkeblå flip-off-forsegling af aluminium. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas som enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af opløsning

IMJUDO leveres som enkeltdosishætteglas og indeholder ingen konserveringsmidler. Aseptisk teknik skal anvendes.

- Inspicér lægemidler visuelt for partikler og misfarvning. IMJUDO er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller der observeres synlige partikler. Hætteglasset må ikke omrystes.
- Træk den nødvendige mængde ud af hætteglasset/hætteglassene med IMJUDO, og overfør den til en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning. Bland den fortyndede opløsning ved at vende den forsigtigt. Den endelige koncentration af den fortyndede opløsning skal være mellem 0,1 mg/ml og 10 mg/ml. Opløsningen må ikke nedfryses eller omrystes.
- Sørg for at sikre sterilitet af den klargjorte opløsning.
- Der må ikke udtages lægemiddel mere end én gang fra hætteglasset.
- Kassér eventuelt ubrugt lægemiddel, der er tilbage i hætteglasset.

Administration

- Administrér infusionsvæsken, opløsningen intravenøst i løbet af 60 minutter via en intravenøs slange med et sterilt, lavproteinsbindende filter i slangen på 0,2 eller 0,22 mikron.
- Må ikke administreres samtidig med andre lægemidler gennem samme infusionslange.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. februar 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af IMJUDO i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig om indhold og format af undervisningsprogrammet, herunder kommunikationsmedier,

distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet med de nationale kompetente myndigheder. Den yderligere risikominimeringsforanstaltning sigter mod at øge opmærksomheden og fremskaffe information om symptomerne ved immunmedierede bivirkninger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at bruge IMJUDO, i hvert medlemsland, hvor IMUDO markedsføres, har adgang til/modtager følgende, som de kan give til patienterne:

Patientkort

De vigtigste budskaber på patientkortet omfatter:

- En advarsel om, at der kan opstå immunmedierede bivirkninger (i lægsprog), og at de kan være alvorlige.
- En beskrivelse af symptomerne på immunmedierede bivirkninger.
- En påmindelse om straks at kontakte lægen og tale om tegn og symptomer.
- Plads til kontaktoplysninger på den, der ordinerer lægemidlet.
- En påmindelse om altid at have kortet på sig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tremelimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml koncentrat indeholder 20 mg tremelimumab.
Et hætteglas med 1,25 ml koncentrat indeholder 25 mg tremelimumab.
Et hætteglas med 15 ml koncentrat indeholder 300 mg tremelimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat, dinatriumedetatdihydrat, polysorbit 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

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

6. ANDET

AstraZeneca

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning tremelimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få IMJUDO
3. Sådan får du IMJUDO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IMJUDO er et lægemiddel mod kræft. Det indeholder det aktive stof tremelimumab, som er en type lægemiddel, der kaldes et *monoklonalt antistof*. Dette lægemiddel er udviklet til at genkende et specifikt målrettet stof i kroppen. IMJUDO virker ved at hjælpe dit immunsystem med at bekæmpe din kræftsygdom.

IMJUDO bruges i kombination med durvalumab til at behandle en type leverkræft, som kaldes fremskredent eller inoperabelt hepatocellulært karcinom (HCC). Det bruges, når dit HCC:

- ikke kan fjernes ved en operation (inoperabelt), og
- kan have spredt sig inde i din lever eller til andre dele af kroppen.

IMJUDO bruges til at behandle en type lungekræft kaldet fremskreden ikke-småcellet lungekræft hos voksne. Det vil blive brugt sammen med andre lægemidler mod kræft (durvalumab og kemoterapi).

Da IMJUDO gives i kombination med andre lægemidler mod kræft, er det vigtigt, at du også læser indlægssedlen til disse andre lægemidler. Hvis du har spørgsmål om disse lægemidler, skal du spørge lægen.

2. Det skal du vide, før du begynder at få IMJUDO

Du må ikke få IMJUDO

hvis du er allergisk over for tremelimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Tal med lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får IMJUDO, hvis:

- du har en autoimmun sygdom (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber sine egne celler)
- du har fået en organtransplantation
- du har problemer med lungerne eller vejrtrækningen
- du har problemer med leveren.

Tal med lægen, før du får IMJUDO, hvis noget af dette gælder for dig.

Når du får IMJUDO, kan du få nogle **alvorlige bivirkninger**.

Din læge kan give dig anden medicin, der forebygger mere alvorlige komplikationer og som hjælper dig med at mindske symptomerne. Lægen kan udsætte næste dosis IMJUDO eller stoppe behandlingen med IMJUDO. **Tal straks med lægen**, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

- ny eller forværret hoste, kortåndethed, bryst smerter (kan være tegn på betændelsestilstand i **lungerne**)
- kvalme eller opkastning, du føler dig mindre sulten, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, døsighed, mørk urin eller at du lettere end normalt får blødninger eller blå mærker (kan være tegn på betændelsestilstand i **leveren**)
- diarré eller hyppigere afføring end normalt, sort, tjæret eller klistret afføring med blod eller slim, alvorlige mavesmerter eller ømhed i maven (kan være tegn på betændelsestilstand i **tarmen** eller hul i tarmen)
- hurtig hjerterytme, ekstrem træthed, øget vægt eller vægttab, svimmelhed eller besvimelse, hårtab, kuldefornemmelse, forstoppelse, hovedpine, som ikke vil gå væk eller usædvanlige hovedpiner (kan være tegn på **kirtler** med betændelsestilstand, særligt skjoldbruskkirtlen, binyrer, hypofysen eller bugspytkirtlen)
- øget sultfornemmelse eller øget tørst i forhold til normalt, hyppigere vandladning end normalt, forhøjet blodsukker, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, din ånde har en sødlig lugt, en sød eller metallisk smag i munden, eller din urin eller sved lugter anderledes (kan være tegn på **sukkersyge** (diabetes))
- fald i mængden af din urin (kan være tegn på betændelsestilstand i **nyrerne**)
- udslæt, kløe, blærer på huden eller sår i munden eller på andre fugtige overflader (kan være tegn på betændelsestilstand i **huden**)
- bryst smerter, kortåndethed, uregelmæssigt hjerteslag (kan være tegn på betændelsestilstand i **hjertermusklen**)
- muskelsmerter eller svaghed eller hurtig træthed i musklerne (kan være tegn på betændelsestilstand eller andre problemer med **musklerne**)
- kulderystelser eller rysten, kløe eller udslæt, rødme, kortåndethed eller hvæsende vejrtrækning, svimmelhed eller feber (kan være tegn på **infusionsrelaterede reaktioner**)
- krampeanfald, stivhed i nakken, hovedpine, feber, kulderystelser, opkastning, lysfølsomhed i øjnene, forvirring og søvnighed (kan være tegn på betændelsestilstand i **hjernen** eller membranen omkring hjernen og **rygmarven**)
- smerter, svaghed og lammelse i hænder, fødder eller arme (kan være tegn på betændelsestilstand i **nerverne**, Guillain-Barré syndrom)
- smerter, hævelse og/eller stivhed i leddene (kan være tegn på betændelsestilstand i **leddene**, immunmedieret arthritis)
- rødt øje, smerter i øjet, lysfølsomhed og/eller ændringer i synet (kan være tegn og symptomer på betændelsestilstand i **øjet**, uveitis)
- blødning (fra næsen eller tandkødet) og/eller blå mærker (kan være tegn på **lavt antal blodplader**).

Tal straks med lægen, hvis du har nogen af de ovenstående symptomer.

Børn og unge

IMJUDO må ikke gives til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt til disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med IMJUDO

Fortæl lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette omfatter naturlægemidler og medicin, der er købt uden recept.

Graviditet og frugtbarhed

Dette lægemiddel bør **ikke anvendes under graviditeten**. Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du bliver behandlet med IMJUDO og i mindst 3 måneder efter din sidste dosis.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer. Det vides ikke, om IMJUDO overføres til modermælken. Spørg lægen, om du kan amme under eller efter behandlingen med IMJUDO. Du vil måske blive rådet til ikke at amme under behandlingen og i mindst 3 måneder efter din sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

IMJUDO vil sandsynligvis ikke påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du får bivirkninger, der påvirker din koncentrations- og reaktionsevne, skal du dog udvise forsigtighed, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

IMJUDO indeholder en lav mængde natrium

IMJUDO indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du IMJUDO

Du vil få IMJUDO på et hospital eller en klinik under overvågning af en erfaren læge. Lægen vil give dig IMJUDO som et drop i en blodåre (en infusion), der varer cirka en time.

Det bliver givet sammen med durvalumab mod leverkræft.

Den anbefalede dosis:

- Hvis du vejer 40 kg eller mere, er dosis 300 mg som en enkelt dosis, du skal have én gang.
- Hvis du vejer mindre end 40 kg, vil dosis være 4 mg pr. kg legemsvægt.

Når IMJUDO gives i kombination med durvalumab mod din leverkræft, vil du først få IMJUDO og derefter durvalumab.

Det bliver givet sammen med durvalumab og kemoterapi mod lungekræft.

Den anbefalede dosis:

- Hvis du vejer 34 kg eller mere, er dosis 75 mg hver 3. uge
- Hvis du vejer mindre end 34 kg, vil dosis være 1 mg pr. kg legemsvægt hver 3. uge

Du vil normalt få i alt 5 doser IMJUDO. De første 4 doser gives i uge 1, 4, 7 og 10. Den femte dosis gives derefter normalt 6 uger senere, i uge 16. Lægen vil bestemme præcis hvor mange behandlinger, du har brug for.

Når IMJUDO gives i kombination med durvalumab og kemoterapi, vil du først få IMJUDO, derefter durvalumab og derefter kemoterapi.

Hvis du glemmer en aftale

Det er meget vigtigt, at du ikke glemmer en dosis af denne medicin. Hvis du glemmer en aftale, skal du **straks ringe til din læge** og lave en ny aftale.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du får IMJUDO kan du få nogle alvorlige bivirkninger. **Se punkt 2** for en detaljeret liste over disse bivirkninger.

Tal straks med lægen, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, som er rapporteret i et klinisk studie med patienter, der fik IMJUDO i kombination med durvalumab.

Følgende bivirkninger er rapporteret i kliniske studier med patienter, der får IMJUDO i kombination med durvalumab:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- underaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan medføre træthed og øget vægt
- hoste
- diarré
- mavesmerter
- unormale leverprøver (forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase)
- hududslæt
- kløe
- feber
- hævede ben (perifert ødem)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- infektion i de øvre luftveje
- lungeinfektion (pneumoni)
- influenzalignende sygdom
- infektion i tænder og det bløde væv i munden
- overaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan medføre hurtig puls eller vægttab
- betændelsestilstand i skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
- nedsat hormonproduktion fra binyrerne, hvilket kan medføre træthed
- betændelsestilstand i lungerne (pneumonitis)
- unormale funktionstest for bugspytkirtlen
- betændelsestilstand i mave eller tarm (colitis)
- betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pankreatitis)
- betændelsestilstand i leveren (hepatitis)
- betændelsestilstand i huden
- nattesved
- muskelsmerter (myalgi)
- unormal nyrefunktionstest (forhøjet kreatinin i blodet)
- smerter, når du lader vandet (dysuri)
- reaktion på infusion af medicinen, som kan medføre feber eller rødme

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- svampeinfektion i munden
- underaktiv hypofyse, betændelsestilstand i hypofysen
- en tilstand, hvor musklerne bliver svage, og hurtig træthed i musklerne (myasthenia gravis)
- betændelsestilstand i membranen omkring rygmarven og hjernen (meningitis)
- betændelsestilstand i hjertet (myocarditis)
- hæs stemme (dysfoni)
- ardannelse i lungevævet
- blærer på huden

- betændelsestilstand i musklerne (myositis)
- betændelsestilstand i muskler og blodkar
- betændelsestilstand i nyrerne (nefritis), hvilket kan mindske mængden af urin
- betændelsestilstand i leddene (immunmedieret arthritis)

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- betændelsestilstand i øjet (uveitis)

Andre bivirkninger, der er rapporteret med ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- lavt antal blodplader med tegn på overdreven blødning og blå mærker (immuntrombocytopeni)
- diabetes insipidus
- type 1-diabetes mellitus
- betændelsestilstand i nerverne (Guillain-Barré syndrom)
- betændelsestilstand i hjernen (encefalitis)
- hul i tarmen (intestinal perforation)
- betændelsestilstand i urinblæren (cystitis). Tegn og symptomer kan omfatte hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til vandladning, blod i urinen, smerter eller trykken i nedre del af maven.

De følgende bivirkninger er rapporteret i et klinisk studie med patienter, der fik IMJUDO i kombination med durvalumab og platinbaseret kemoterapi:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- infektioner i de øvre luftveje
- lungeinfektion (pneumoni)
- lavt antal røde blodlegemer
- lavt antal hvide blodlegemer
- lavt antal blodplader
- underaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan medføre træthed og øget vægt
- nedsat appetit
- hoste
- kvalme
- diarré
- opkastning
- forstoppelse
- unormale leverprøver (forhøjet aspart-aminotransferase, forhøjet alanin-aminotransferase)
- hårtab
- hududslæt
- kløe
- ledsmerter (artragi)
- træthed eller svaghed
- feber

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- influenzalignende sygdom
- svampeinfektion i munden
- lavt antal hvide blodlegemer med tegn på feber
- lavt antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (pancytopeni)
- overaktiv skjoldbruskkirtel, der kan medføre hurtig puls eller vægttab
- nedsat hormonproduktion fra binyrerne, hvilket kan medføre træthed
- underaktiv hypofyse, betændelse i hypofysen
- betændelsestilstand i skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
- betændelsestilstand i nerverne, der forårsager følelseløshed, svaghed, snurren eller brændende smerte i arme og ben (perifer neuropati)

- betændelsestilstand i lungerne (pneumonitis)
- hæs stemme (dysfoni)
- betændelsestilstand i mund eller læber
- unormale funktionsprøver af bugspytkirtlen
- mavesmerter
- betændelsestilstand i mave eller tarm (colitis)
- betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pankreatitis)
- betændelsestilstand i leveren, hvilket kan medføre kvalme eller at du føler dig mindre sulten (hepatitis)
- muskelsmerter (myalgi)
- unormale nyrefunktionsprøver (forhøjet kreatinin i blodet)
- smerter, når du lader vandet (dysuri)
- hævede ben (perifere ødemer)
- reaktion på infusion af lægemidlet, som kan medføre feber eller rødme

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- infektioner i tænder og det bløde væv i munden
- lavt antal blodplader med tegn på overdreven blødning og blå mærker (immuntrombocytopeni)
- diabetes insipidus
- type 1-diabetes mellitus
- betændelsestilstand i hjernen (encefalitis)
- betændelsestilstand i hjertet (myocarditis)
- ardannelse i lungevævet
- blærer på huden
- nattesved
- betændelsestilstand i huden
- betændelsestilstand i musklerne (myositis)
- betændelsestilstand i muskler og blodkar
- betændelsestilstand i nyrerne (nefritis), hvilket kan mindske mængden af din urin
- betændelsestilstand i urinblæren (cystitis). Tegn og symptomer kan omfatte hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til vandladning, blod i urinen, smerter eller trykken i nedre del af maven.
- betændelse i øjet (uveitis)
- betændelsestilstand i leddene (immunmedieret arthritis)

Andre bivirkninger, der er rapporteret med ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- en tilstand, hvor musklerne bliver svage og hurtig træthed i musklerne (myasthenia gravis)
- betændelsestilstand i nerverne (Guillain-Barré syndrom)
- betændelsestilstand i membranen omkring rygmarven og hjernen (meningitis)
- hul i tarmen (perforering af tarmen)

Tal straks med lægen, hvis du får nogen af ovenstående bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, **bør du tale med din læge**. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du vil få IMJUDO på et hospital eller en klinik, og en sundhedsperson er ansvarlig for opbevaringen.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis det er uklart, misfarvet eller indeholder synlige partikler.

Eventuelt ubrugte mængder af infusionsopløsningen må ikke opbevares til genbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IMJUDO indeholder:

- Aktivt stof: tremelimumab

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg tremelimumab.

Ét hætteglas indeholder enten 300 mg tremelimumab i 15 ml koncentrat eller 25 mg tremelimumab i 1,25 ml koncentrat.

- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat, dinatriumedetatdihydrat (se punkt 2 “IMJUDO indeholder en lav mængde natrium”), polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

IMJUDO koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en opløsning uden konserveringsmidler, som er klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul og fri fra synlige partikler.

Det fås i pakninger indeholdende enten 1 hætteglas af glas med 1,25 ml koncentrat eller 1 hætteglas af glas med 15 ml koncentrat.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Klargøring og administration af infusionen:

- Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Koncentratet er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, der er fri for synlige partikler. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller der observeres synlige partikler.
- Hætteglasset må ikke omrystes.
- Træk den nødvendige mængde koncentrat ud af hætteglasset/hætteglassene, og overfør den til en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, så der klargøres en fortyndet opløsning med en endelig koncentration inden for intervallet 0,1 til 10 mg/ml. Bland den fortyndede opløsning ved at vende den forsigtigt.
- Brug lægemidlet straks efter fortynding. Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses. Hvis den ikke anvendes straks, må den samlede tid fra perforering af hætteglasset til start af administration ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C). Hvis infusionsposerne sættes i køleskab, skal de opnå stuetemperatur inden brug. Infusionsopløsningen administreres intravenøst i løbet af 1 time med et sterilt, lavproteinsbindende filter i slangen på 0,2 eller 0,22 mikron.
- Må ikke administreres samtidig med andre lægemidler gennem samme infusionslange.
- IMJUDO er en engangsdosis. Eventuelt ubrugt medicin, der er tilbage i hætteglasset, skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tremelimumab er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data fra kliniske studier, litteraturen, spontane rapporter og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem tremelimumab i kombination med durvalumab og "uveitis" og "arthritis" i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder tremelimumab, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC-anbefalingen tilslutter CHMP sig PRAC's samlede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tremelimumab er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder tremelimumab, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.