

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Ett hetteglass på 15 ml konsentrat inneholder 300 mg tremelimumab.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Den anbefalte dosen av Tremelimumab AstraZeneca er vist i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalt dose av Tremelimumab AstraZeneca

Indikasjon	Anbefalt Tremelimumab AstraZeneca-dose	Behandlingsvarighet
Metastatisk NSCLC	<u>Under platinum-kjemoterapi:</u> 75 mg ^a i kombinasjon med 1500 mg ^b durvalumab og platinumbasert kjemoterapi ^c hver 3. uke (21 dager) i 4 sykluser (12 uker).	Opptil maksimalt 5 doser. Pasienter kan gis mindre enn fem doser Tremelimumab AstraZeneca i kombinasjon med 1500 mg durvalumab og platinumbasert kjemoterapi ved

	<p><u>Etter platinum-kjemoterapi:</u> 1500 mg^c durvalumab hver 4. uke og histologibasert pemetreksed vedlikeholdsbehandling^{c,d} hver 4. uke</p> <p>En femte dose med 75 mg^{e,f} Tremelimumab AstraZeneca bør gis i uke 16 samtidig med durvalumab dose 6</p>	sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
--	--	--

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

^b Når Tremelimumab AstraZeneca administreres i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi, se preparatomtale for durvalumab for doseringsinformasjon.

^c Når Tremelimumab AstraZeneca administreres i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi, se preparatomtale for nab-paklitaxel, gemcitabin, pemetreksed og karboplatin eller cisplatin for doseringsinformasjon.

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

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

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

Doseøkning eller -reduksjon anbefales ikke under behandling med Tremelimumab AstraZeneca i kombinasjon med durvalumab. Å holde tilbake dosen eller seponering kan være nødvendig ut fra individuell sikkerhet og toleranse, se tabell 2.

Retningslinjer for håndtering av immunmedierte bivirkninger er beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.4). Se også preparatomtalen til durvalumab.

Tabell 2. Anbefalte behandlingsmodifikasjoner for Tremelimumab AstraZeneca i kombinasjon med durvalumab og anbefalt håndtering

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlings-modifikasjon	Kortikosteroid-behandling med mindre annet er angitt ^b
Immunmediert pneumonitt/ interstitiell lungesykdom	Grad 2	Hold tilbake dosen ^c	Initier 1 – 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent	
Immunmediert hepatitt	ALAT eller ASAT > 3 – ≤ 5 x ULN eller total bilirubin > 1,5 – ≤ 3 x ULN	Hold tilbake dosen ^c	Initier 1 – 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
	ALAT eller ASAT > 5 – ≤ 10 x ULN	Hold tilbake durvalumab og seponer Tremelimumab AstraZeneca permanent	

	ALAT eller ASAT > 3 x ULN og total bilirubin samtidig > 2 x ULN ^d	Seponer permanent	
	ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller total bilirubin > 3 x ULN		
Immunmediert kolitt eller diaré	Grad 2	Hold tilbake dosen ^c	Initier 1 – 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent	
Tarmperforasjon	UANSETT grad	Seponer permanent	Kontakt umiddelbart kirurg ved mistanke om tarmperforasjon
Immunmediert hypertyreose, tyreoiditt	Grad 2 – 4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil	Symptomatisk behandling, se pkt. 4.8
Immunmediert hypotyreose	Grad 2 – 4	Ingen endringer	Initier horsmonerstatnings- behandling med tyreoida som klinisk indisert
Immunmediert binyrebarksvikt eller hypofysitt/ hypopituitarisme	Grad 2 – 4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil	Initier 1 – 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping og hormonerstatningsbehandling som klinisk indisert
Immunmediert diabetes mellitus type 1	Grad 2 – 4	Ingen endringer	Initier insulinbehandling som klinisk indisert
Immunmediert nefritt	Grad 2 med serumkreatinin > 1,5 – 3 x (ULN eller baseline)	Hold tilbake dosen ^c	Initier 1 – 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
	Grad 3 med serumkreatinin > 3 x baseline eller > 3 – 6 x ULN, Grad 4 med serumkreatinin > 6 x ULN	Seponer permanent	
Immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid)	Grad 2 i > 1 uke	Hold tilbake dosen ^c	Initier 1 – 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
	Grad 3		
	Grad 4	Seponer permanent	

Immunmediert myokarditt	Grad 2 – 4	Seponer permanent	Initier 2 – 4 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping ^e
Immunmediert myositt/ polymyositt	Grad 2 eller 3	Hold tilbake dosen ^{c,f}	Initier 1 – 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
	Grad 4	Seponer permanent	
Infusjons-relaterte reaksjoner	Grad 1 eller 2	Avbryt infusjonen eller senk infusjonshastigheten	Kan vurdere premedisinering for profylakse mot senere infusjonsreaksjoner
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent	Håndter alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner i henhold til lokal standardbehandling, aktuelle retningslinjer for klinisk praksis og/eller nasjonale retningslinjer
Infeksjon	Grad 3 eller 4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil	
Immunmediert myasthenia gravis	Grad 2 – 4	Seponer permanent	Initier 1 – 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Immunmediert encefalitt	Grad 2 – 4	Seponer permanent	Initier 1 – 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Andre immunmedierte bivirkninger ^g	Grad 2 eller 3	Hold tilbake dosen ^c	Initier 1 – 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
	Grad 4	Seponer permanent	
Ikke-immunmedierte bivirkninger	Grad 2 og 3	Hold tilbake dosen inntil ≤ Grad 1 eller tilbake til baseline	
	Grad 4	Seponer permanent ^h	

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

^b Ved bedring til ≤ grad 1 bør nedtrapping av kortikosteroider initieres og videreføres i minst 1 måned. Ved forverring eller ingen bedring, vurder å øke av dosen av kortikosteroider og/eller bruk av ytterligere systemiske immunsuppressiva.

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

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

^e Dersom det ikke inntreffer noen forbedring innen 2 til 3 dager til tross for bruk av kortikosteroider, start raskt opp med ytterligere immunsupprimerende behandling. Ved bedring (< grad 1), bør nedtrapping av kortikosteroider påbegynnes og fortsettes over minst 1 måned.

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

^g Inkluderer immun trombocytopeni og pankreatitt.

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

Ved mistanke om immunmedierte bivirkninger, bør adekvat evaluering utføres for å bekrefte etiologi eller for å utelukke alternative etiologier.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tremelimumab AstraZeneca hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2). Data fra pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Tremelimumab AstraZeneca anbefales hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det er begrenset data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon til å gi doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset data fra pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. På grunn av liten involvering av leverprosesser i clearance av tremelimumab, anbefales ingen dosejustering av Tremelimumab AstraZeneca hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ettersom det ikke forventes noen forskjell i eksponering (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Tremelimumab AstraZeneca er til intravenøs bruk, det administreres som intravenøs infusjon etter fortykning i løpet av 1 time.

Når Tremelimumab AstraZeneca gis i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi, gis Tremelimumab AstraZeneca først etterfulgt av durvalumab og deretter platinumbasert kjemoterapi på doseringsdagen.

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

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

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

Immunmediert pneumonitt

Immunmediert pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt. Mistenkt pneumonitt bør bekrefte med radiografi for å utelukke andre infeksjøs og sykdomsrelaterte etiologier, og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert hepatitt

Immunmediert hepatitt, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for unormale leverprøver forut for og med jevne mellomrom under behandling med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi, og som indisert ut fra klinisk evaluering. Immunmediert hepatitt bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert kolitt

Immunmediert kolitt eller diaré, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Tarmperforasjon og tykktarmsperforasjon ble rapportert hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på kolitt/diaré og tarmperforasjon og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmedierte endokrinopater

Immunmediert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt

Immunmediert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi, og hypotyreose kan følge hypertyreose (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for unormale tyreoidfunksjonsprøver forut for og med jevne mellomrom under behandlingen og som indisert ut fra klinisk evaluering. Immunmediert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert binyrebarksvikt

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

Immunmediert diabetes mellitus type 1

Immunmediert diabetes mellitus type 1 som først kan arte seg som diabetisk ketoacidose, som kan være dødelig hvis den ikke oppdages tidlig, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på diabetes mellitus type 1. Ved symptomatisk diabetes mellitus type 1 bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme

Immunmediert hypofysitt eller hypopituitarisme har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hypofysitt eller hypopituitarisme. Ved symptomatisk hypofysitt eller hypopituitarisme bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert nefritt

Immunmediert nefritt, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for unormale nyrefunksjonsprøver forut for og med jevne mellomrom under behandling og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert utslett

Immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid), definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på utslett eller dermatitt og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert myokarditt

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

Immunmediert pankreatitt

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

Andre immunmedierte bivirkninger

Ut fra virkningsmekanismen til tremelimumab i kombinasjon med durvalumab, kan andre potensielle immunmedierte bivirkninger forekomme. Følgende immunrelaterte bivirkninger har blitt observert hos pasienter behandlet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab: myasthenia gravis, myositt, polymyositt, meningitt, encefalitt, Guillain-Barrés syndrom, immunologisk trombocytopeni og ikke-infeksiøs cystitt. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer, og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner har blitt rapportert hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon

med durvalumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Infusjonsrelaterte reaksjoner bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Sykdomsspesifikke forholdsregler

Metastatisk NSCLC

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

Pasienter som ble ekskludert fra kliniske studier

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

Natriuminnhold

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/prevensjon

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

Graviditet

Det er ingen data på bruk av tremelimumab hos gravide kvinner. Ut ifra virkningsmekanismen har tremelimumab potensiale til å påvirke svangerskapsforløpet og kan forårsake fosterskade når det gis til en gravid kvinne. I reproduksjonsstudier på dyr var ikke administrering av tremelimumab til drektige cynomolgus-aper i løpet av organogeneseperioden assosiert med maternell toksisitet eller noen effekt på vedlikehold av graviditet eller embryoføtal utvikling (se pkt. 5.3). IgG2 hos mennesker er kjent for

å krysse placentabarrieren. Tremelimumab er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide som ikke bruker sikker prevensjon under behandling og i minst 3 måneder etter siste dose.

Amming

Det er ingen informasjon om tilstedeværelsen av tremelimumab i morsmelk, om absorpsjon og effekter på spedbarn som ammes, eller effekten på melkeproduksjonen. IgG2 hos mennesker skilles ut i morsmelk. På grunn av potensialet for bivirkninger fra tremelimumab hos spedbarn som ammes, anbefales ammende kvinner å ikke amme under behandlingen og i minst 3 måneder etter siste dose.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av tremelimumab gitt i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi er basert på data fra 330 pasienter med metastatisk NSCLC. De vanligste (> 20 %) bivirkningene var anemi (49,7 %), kvalme (41,5 %), nøyтроpeni (41,2 %), fatigue (36,1 %), utslett (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %) og diaré (21,5 %). De vanligste (> 2 %) bivirkningene av grad ≥ 3 var nøyтроpeni (23,9 %), anemi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), fatigue (5,2 %), økt lipase (3,9 %), økt amylase (3,6 %), febril nøyтроpeni (2,4 %), kolitt (2,1 %) og økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (2,1 %).

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

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

Bivirkningstabell

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

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

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

Tremelimumab med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi			
		Alle grader (%)	Grad 3 – 4 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Øvre luftveisinfeksjoner ^a	Svært vanlige	15,5	0,6
Pneumoni ^b	Svært vanlige	14,8	7,3
Influenza	Vanlige	3,3	0
Oral candidiasis	Vanlige	2,4	0,3
Infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^c	Mindre vanlige	0,6	0,3
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi ^d	Svært vanlige	49,7	20,6
Nøytropeni ^{d,e}	Svært vanlige	41,2	23,9
Trombocytopeni ^{d,f}	Svært vanlige	24,5	8,2
Leukopeni ^{d,g}	Svært vanlige	19,4	5,5
Febril nøytropeni ^d	Vanlige	3,0	2,1
Pancytopeni ^d	Vanlige	1,8	0,6
Immunologisk trombocytopeni	Mindre vanlige	0,3	0
Endokrine sykdommer			
Hypotyreose ^h	Svært vanlige	13,3	0
Hypertyreose ⁱ	Vanlige	6,7	0
Binyrebarksvikt	Vanlige	2,1	0,6
Hypopituitarisme/ Hypofysitt	Vanlige	1,5	0,3
Tyreoiditt ^j	Vanlige	1,2	0
Diabetes insipidus	Mindre vanlige	0,3	0,3
Diabetes mellitus type 1	Mindre vanlige	0,3	0,3
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Nedsatt appetitt ^d	Svært vanlige	28,2	1,5
Nevrologiske sykdommer			
Encefalitt ^k	Mindre vanlige	0,6	0,6
Myasthenia gravis ^l	Ikke kjent		
Guillain-Barrés syndrom ^l	Ikke kjent		
Meningitt ^l	Ikke kjent		
Hjertesykdommer			
Myokarditt ^m	Mindre vanlige	0,3	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Hoste/produktiv hoste	Svært vanlige	12,1	0
Pneumonitt ⁿ	Vanlige	4,2	1,2
Dysfoni	Vanlige	2,4	0
Interstitiell lungesykdom	Mindre vanlige	0,6	0
Gastrointestinale sykdommer			
Kvalme ^d	Svært vanlige	41,5	1,8
Diaré	Svært vanlige	21,5	1,5
Forstoppelse ^d	Svært vanlige	19,1	0
Oppkast ^d	Svært vanlige	18,2	1,2
Stomatitt ^{d,o}	Vanlige	9,7	0
Økt amylase ^l	Vanlige	8,5	3,6

Tremelumab med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi			
	Alle grader (%)		Grad 3 – 4 (%)
Abdominalmerter ^p	Vanlige	7,3	0
Økt lipase ^l	Vanlige	6,4	3,9
Kolitt ^q	Vanlige	5,5	2,1
Pankreatitt ^f	Vanlige	2,1	0,3
Tarmperforasjon ^l	Ikke kjent		
Tykkertarmperforasjon ^l	Ikke kjent		
Sykdommer i lever og galleveier			
Økt aspartat-aminotransferase/økt alanin-aminotransferase ^s	Svært vanlige	17,6	2,1
Hepatitt ^t	Vanlige	3,9	0,9
Hud- og underhudssykdommer			
Alopesi ^d	Svært vanlige	10	0
Utslett ^u	Svært vanlige	26,1	1,5
Pruritus	Svært vanlige	10,9	0
Dermatitt	Mindre vanlige	0,6	0
Nattesvette	Mindre vanlige	0,6	0
Pemfigoid	Mindre vanlige	0,3	0,3
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Myalgi	Vanlige	4,2	0
Myositt	Mindre vanlige	0,3	0,3
Polymyositt	Mindre vanlige	0,3	0,3
Artralgi	Svært vanlige	12,4	0,3
Sykdommer i nyre og urinveier			
Økt blodkreatinin	Vanlige	6,4	0,3
Dysuri	Vanlige	1,5	0
Nefritt	Mindre vanlige	0,6	0
Ikke-infeksiøs cystitt	Mindre vanlige	0,3	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatigue ^d	Svært vanlige	36,1	5,2
Pyreksi	Svært vanlige	16,1	0
Perifert ødem ^v	Vanlige	8,5	0
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			
Infusjonsrelatert reaksjon ^w	Vanlige	3,9	0,3

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

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

^c Inkluderer tannabscess og tanninfeksjon.

^d Gjelder kun for bivirkninger relatert til kjemoterapi i Poseidon-studien.

^e Inkluderer redusert nøyтроpeni og nøyтроfittall.

^f Inkluderer redusert antall blodplater og trombocytopeni.

^g Inkluderer leukopeni og redusert antall hvite blodlegemer.

^h Inkluderer nedsatt thyreoideastimulerende hormon i blod og hypertyreose.

ⁱ Inkluderer økt thyreoideastimulerende hormon i blod og hypotyreose.

^j Inkluderer autoimmun tyreoiditt og tyreoiditt.

^k Inkluderer encefalitt og autoimmun encefalitt.

^l Bivirkningen ble ikke observert i POSEIDON-studien, men ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med durvalumab eller tremelumab+ durvalumab i kliniske studier utenfor datasettet fra POSEIDON.

^m Inkluderer autoimmun myokarditt.

ⁿ Inkluderer immunmediert pneumonitt og pneumonitt.

^o Inkluderer slimhinnebetennelse og stomatitt.

^p Inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og flankesmerter.

^q Inkluderer kolitt, enteritt og enterokolitt.

^r Inkluderer autoimmun pankreatitt og pankreatitt.

^s Inkluderer økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økt leverenzym og økte transaminaser.

^t Inkluderer autoimmun hepatitt, hepatitt, akutt hepatitt, levertoksisitet og immunmediert hepatitt.

^u Inkluderer eksem, erytem, utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett.

^v Inkluderer perifert ødem og perifer hevelse.

^w Inkluderer infusjonsrelatert reaksjon og urtikaria.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tremelimumab er forbundet med immunmedierte bivirkninger. De fleste av disse, inkludert alvorlige bivirkninger, gikk over etter oppstart av egnet medisinsk behandling eller seponering av tremelimumab. Dataene for følgende immunmedierte bivirkninger bygger på de 2280 pasientene som fikk 75 mg tremelimumab hver 4. uke eller 1 mg/kg hver 4. uke i kombinasjon med 1500 mg durvalumab hver 4. uke, 20 mg/kg hver 4 uke eller 10 mg/kg hver 2. uke. Opplysninger rundt signifikante bivirkninger av tremelimumab når gitt i kombinasjon med durvalumab og platinumbasert kjemoterapi fremkommer dersom det ble funnet klinisk relevante forskjeller sammenlignet med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab. Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Immunmediert pneumonitt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab, forekom immunmediert pneumonitt hos 86 (3,8 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 30 (1,3 %) pasienter, grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient, og grad 5 (dødelig) hos 7 (0,3 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 57 dager (intervall: 8–912 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 79 av de 86 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Syv pasienter fikk også andre immunosuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 39 pasienter. Bedring forekom hos 51 pasienter.

Immunmediert hepatitt

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

Immunmediert kolitt

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

Rapporter om tarmperforasjon og tykktarmsperforasjon var mindre vanlige hos pasienter som fikk tremelimumab i kombinasjon med durvalumab.

Immunmedierte endokrinopater

Immunmediert hypotyreose

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombinasjon med durvalumab forekom immunmediert hypotyreose hos 209 (9,2 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 6 (0,3 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 85 dager (intervall: 1–624 dager). Tretten pasienter fikk systemiske

kortikosteroider og 8 av de 13 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos 3 pasienter. Bedring forekom hos 52 pasienter. Forløperen for immunmediert hypotyreose var immunmediert hypertyreose hos 25 pasienter eller immunmediert tyreoiditt hos 2 pasienter.

Immunmediert hypertyreose

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

Immunmediert tyreoiditt

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

Immunmediert binyrebarksvikt

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

Immunmediert diabetes mellitus type 1

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

Immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme

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

Immunmediert nefritt

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

Immunmediert utslett

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

Unormale laboratoriefunn

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

Immunogenitet

Som med alle terapeutiske proteiner, er det et potensial for immunogenitet. Immunogeniteten til tremelimumab er basert på kombinerte data fra 1337 pasienter som ble behandlet med 75 mg eller 1 mg/kg tremelimumab og som kunne vurderes for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet («anti-drug antibodies»). 143 pasienter (10,7 %) testet positivt for behandlingsrelatert antistoffer mot legemidlet. Nøytraliserende antistoffer mot tremelimumab ble påvist hos 8,9 % (119/1 337) av pasientene. Tilstedeværelsen av antistoffer mot legemidlet påvirket ikke tremelimumabs farmakokinetikk og det hadde tilsynelatende ingen effekt på sikkerheten.

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

Eldre

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Kombinasjonen av tremelimumab, en CTLA-4-hemmer, og durvalumab, en PD-L1-hemmer, resulterte i forbedret antitumor respons hos metastatisk ikke-småcellet lungekreft. I «murine syngeneic tumour» modeller, resulterte dobbel blokkade av PD-L1 og CTLA-4 i økt antitumoraktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

NSCLC – POSEIDON-studien

POSEIDON var en studie designet for å evaluere effekten av durvalumab med eller uten Tremelimumab AstraZeneca i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi. POSEIDON var en randomisert, åpen, multisenterstudie med 1 013 pasienter med metastaserende NSCLC uten sensibiliserende epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-mutasjon eller genomiske tumoravvik i anaplastisk lymfomkinase (ALK). Pasienter med histologisk eller cytologisk dokumentert metastatisk NSCLC var kvalifisert for deltakelse. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi eller annen systemisk behandling for metastatisk NSCLC. Før randomisering fikk pasientene tumor PD L1-status bekreftet ved bruk av Ventana PD-L1 (SP263)-analysen. Pasientene hadde en ytelsesstatus per Verdens helseorganisasjon (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1 ved registrering.

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

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

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

- Arm 1: 75 mg Tremelimumab AstraZeneca med 1500 mg durvalumab og platinumbasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1500 mg durvalumab hver 4. uke som monoterapi. En femte dose med 75 mg Tremelimumab AstraZeneca ble gitt i uke 16 sammen med durvalumab-dose nr. 6.
- Arm 2: 1500 mg durvalumab og platinumbasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1500 mg durvalumab hver 4. uke som monoterapi.
- Arm 3: Platinumbasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser. Pasientene kunne få 2 ekstra sykluser (totalt 6 sykluser etter randomisering), iht. klinisk indikasjon, etter utprøvers skjønn.

Pasientene fikk ett av følgende platinumbaserte kjemoterapiregimer:

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

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

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

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

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

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

Tabell 4. Effekresultater for POSEIDON-studien

	Arm 1: Tremelimumab AstraZeneca+durvalumab+ platinumbasert kjemoterapi (n=338)	Arm 3: Platinumbasert kjemoterapi (n=337)
OS^a		
Antall dødsfall (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Median OS (måneder) (95 % KI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95 % KI) ^b	0,77 (0,650, 0,916)	
p-verdi ^c	0,00304	
PFS^a		
Antall hendelser (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95 % KI) ^b	0,72 (0,600, 0,860)	
p-verdi ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Komplett respons n (%)	2 (0,6)	0
Delvis respons n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Median DoR (måneder) (95 % KI)^{d,e}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^a Analyse av PFS ved «data cut off» 24. juli 2019 (median oppfølging 10,5 måneder). Analyse av OS ved «data cut off» 12. mars 2021 (median oppfølging 34,86 måneder). Grensene for å definere effekt (arm 1 vs. arm 3: PFS 0,00735, OS 0,00797, 2-sidig) ble bestemt ved en Lan-DeMets «alpha spending function» som bruker en O'Brien Fleming-tilnærming. PFS ble bestemt ved BICR i henhold til RECIST v1.1.

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

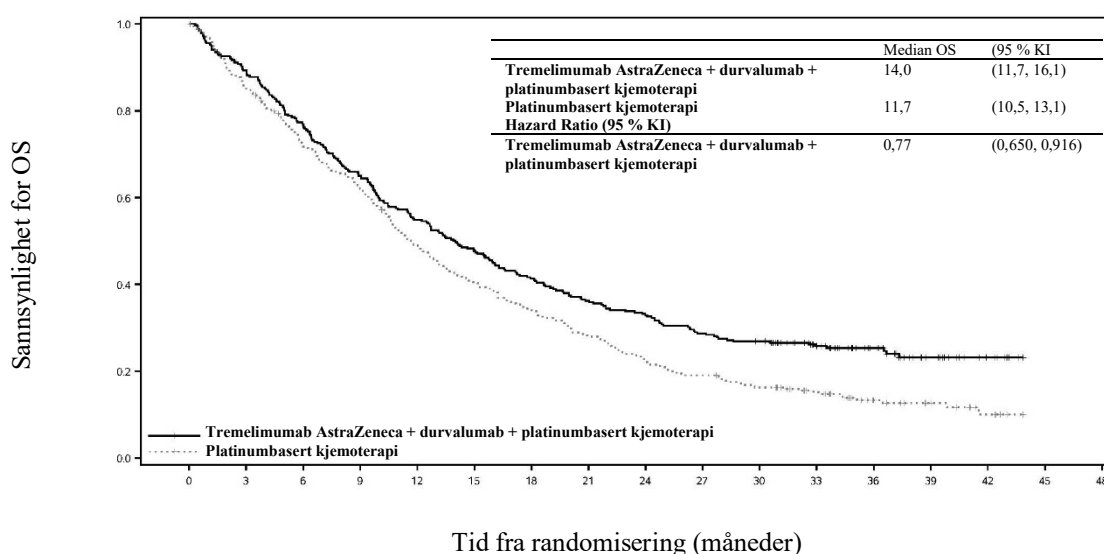
^c 2-sidig p-verdi basert på en log-rank-test stratifisert etter PD-L1, histologi og sykdomsstadium.

^d Bekreftet objektiv respons.

^e Post-hoc-analyse

NR=Ikke oppnådd, KI=Konfidensintervall

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for OS



Antall pasienter med risiko

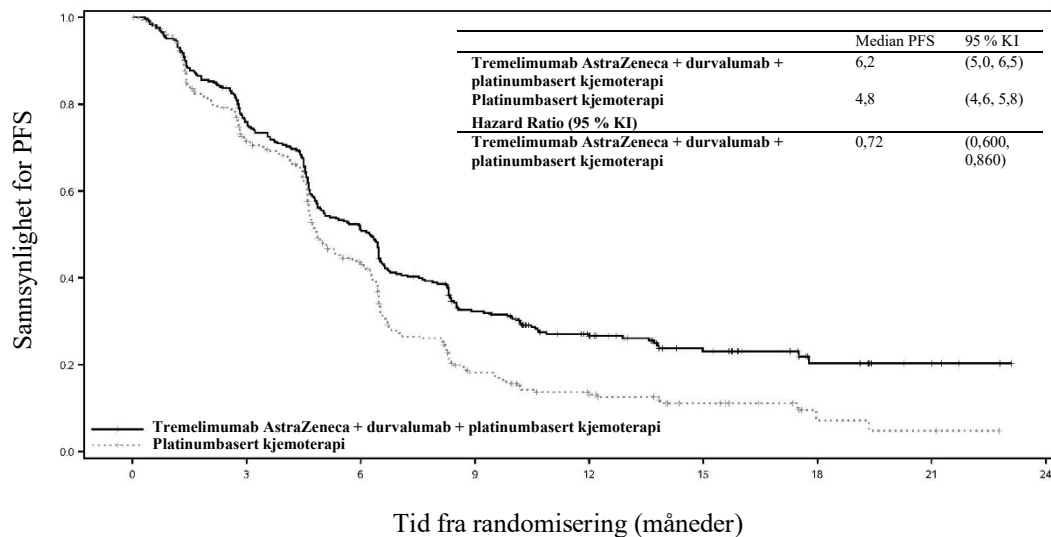
Måneder

0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45

Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinumbasert kjemoterapi

	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinumbasert kjemoterapi	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

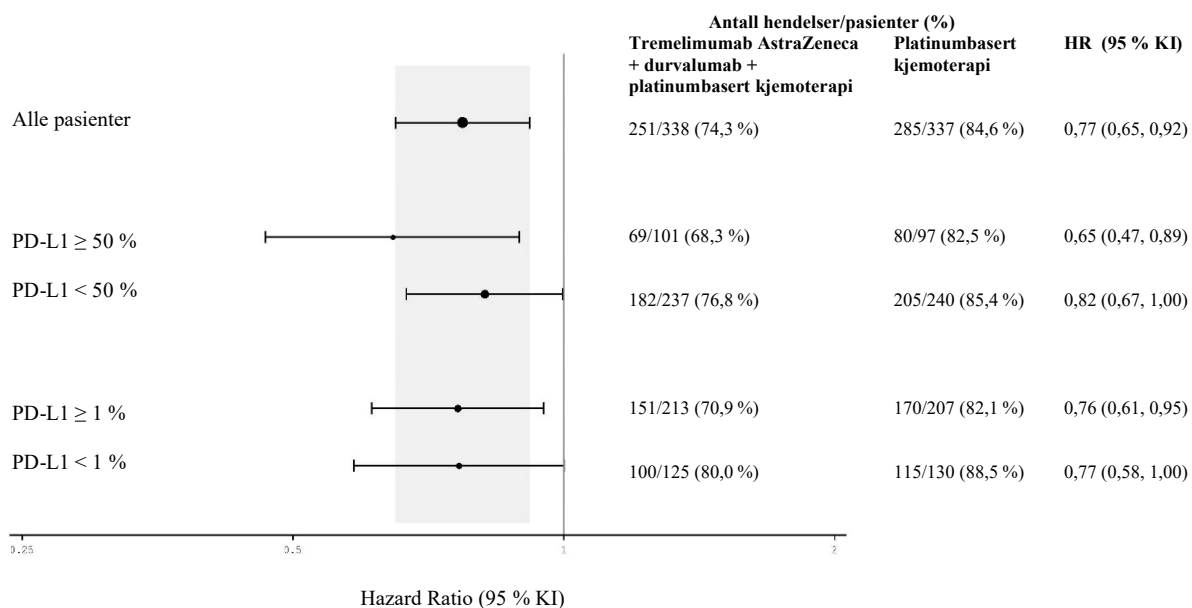
Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for PFS



Antall pasienter med risiko		Tid fra randomisering (måneder)								
Måneder		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinumbasert kjemoterapi		338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinumbasert kjemoterapi		337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figur 3 oppsummerer effektresultatene til OS etter tumor PD-L1-ekspresjon i forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser.

Figur 3. Balansediagram («Forest plot») av OS etter PD-L1-ekspresjon for Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinumbasert kjemoterapi vs. platinumbasert kjemoterapi



Eldre

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

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tremelimumab AstraZeneca i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av maligne neoplasier (unntatt tumorer i sentralnervesystemet, hematopoetisk og lymfevevsneoplasi). Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Farmakokinetikken til tremelimumab ble studert hos pasienter med doser fra 75 mg til 750 mg (eller 10 mg/kg) administrert intravenøst hver 4. eller 12. uke som monoterapi. Farmakokinetisk eksponering økte doseproporsjonalt (lineær PK) ved doser ≥ 75 mg. Steady-state ble oppnådd etter ca. 12 uker. Basert på populasjons-PK-analyse som inkluderte 1 605 pasienter som fikk tremelimumab som monoterapi eller i kombinasjon med durvalumab med eller uten kjemoterapi i doseområdet ≥ 75 mg (eller 1 mg/kg) hver 3. eller 4. uke, var det geometriske gjennomsnittlige steady-state-volumet av distribusjon (V_{ss}) 6,33 l. Tremelimumab-clearance (CL) gikk ned over tid i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi, noe som resulterte i en geometrisk gjennomsnittlig steady-state-clearance (CL_{ss}) på 0,309 l/dag; nedgangen i CL_{ss} ble ikke ansett som klinisk relevant. Den geometriske gjennomsnittlige (CV %) terminal halveringstid var ca. 14,2 dager. De primære eliminasjonsveiene for tremelimumab er proteinkatabolisme via retikuloendotelssystemet eller målmediert disposisjon.

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn, etnisitet

Alder (22–97 år), kroppsvekt (34–149 kg), kjønn, positiv anti-legemiddel-antistoff-status, albuminnivåer, LDH-nivåer, kreatininnivåer, tumortype, etnisitet eller ECOG/WHO-status hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til tremelimumab.

Nedsatt nyrefunksjon

Mild (kreatinin-clearance (CrCL) 60 til 89 ml/min) og moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance (CrCL) 30 til 59 ml/min) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til tremelimumab. Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 15 til 29 ml/min) på farmakokinetikken til tremelimumab er ukjent. Det er ikke mulig å bestemme det potensielle behovet for dosejustering. Siden IgG monoklonale antistoffer ikke primært fjernes via nyrene, er det imidlertid ikke forventet at en endring i nyrefunksjon vil påvirke eksponeringen for tremelimumab.

Nedsatt leverfunksjon

Mildt nedsatt leverfunksjon (bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1,0 til $1,5 \times$ ULN uansett ASAT-verdi) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til tremelimumab.

Effekten av moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 1,5 til 3 x ULN uansett ASAT-verdi) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3,0 x ULN uansett ASAT-verdi) på farmakokinetikken til tremelimumab er ukjent. Det er ikke mulig å bestemme det potensielle behovet for dosejustering. Siden IgG monoklonale antistoffer ikke primært fjernes via lever, er det imidlertid ikke forventet at en endring i leverfunksjon vil påvirke eksponeringen for tremelimumab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi hos dyr

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

En doseavhengig økning i forekomsten og alvorlighetsgraden av mononukleær celleinfiltrasjon med eller uten mononukleær cellebetennelse ble observert i spyttkjertelen, bukspyttkjertelen (acinar), skjoldbruskkjertelen, biskjoldbruskkjertelen, binyrene, hjerte, spiserør, tunge, periportale leverområde, skjelettmuskulatur, prostata, livmor, hypofyse, øye (konjunktiva, ekstra okulære muskler) og choroid plexus i hjernen. Ingen NOAEL ble funnet i denne studien med dyr behandlet med den laveste dosen på 5 mg/kg/uke som krevde tilleggsbehandling. Denne dosen ga en eksponeringsbasert sikkerhetsmargin på 3 til klinisk relevant eksponering (tatt hensyn til artsforskjell).

Karsinogenitet og mutagenitet

Karsinogent og gentoksisk potensial for tremelimumab har ikke blitt evaluert.

Reproduksjonstoksikologi

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Dinatriumedetatdihydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Fortynnet oppløsning

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

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

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

1,25 ml konsentrat i et type 1 hetteglass på 2 ml med elastomerisk propp og fiolett flip-off aluminiumsforsegling som inneholder 25 mg tremelimumab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

15 ml konsentrat i et type 1 hetteglass på 20 ml med elastomerisk propp og mørkeblå flip-off aluminiumsforsegling som inneholder 300 mg tremelimumab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av oppløsningen

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

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

Administrering

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

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

• Andre risikominimeringsaktiviteter

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

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

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

- Pasientkort

Viktige elementer i pasientkortet inkluderer:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tremelimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

25 mg/1,25 ml

300 mg/15 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml sterilt konsentrat
tremelimumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

AstraZeneca

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tremelimumab

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Tremelimumab AstraZeneca er og hva det brukes mot

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

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

Siden Tremelimumab AstraZeneca blir gitt i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, er det viktig at du også leser pakningsvedleggene for disse andre legemidlene. Snakk med lege eller apotek dersom du har spørsmål om hvordan Tremelimumab AstraZeneca virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt forskrevet til deg.

2. Hva du må vite før du gis Tremelimumab AstraZeneca

Du skal ikke bli gitt Tremelimumab AstraZeneca

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du gis Tremelimumab AstraZeneca dersom:

- du har en autoimmun sykdom (en sykdom der kroppens immunsystem angriper sine egne celler)
- du har hatt en organtransplantasjon
- du har lungeproblemer eller pusteproblemer
- du har leverproblemer.

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg, **snakk med legen før du får** Tremelimumab AstraZeneca.

Når du gis Tremelimumab AstraZeneca kan du få noen **alvorlige bivirkninger**.

Det kan hende at legen gir deg andre legemidler som forhindrer mer alvorlige komplikasjoner, og for å hjelpe med å redusere symptomene dine. Det kan hende at legen venter med neste dose av Tremelimumab AstraZeneca eller avbryter behandlingen din med Tremelimumab AstraZeneca.

Kontakt legen umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- nylig oppstått eller forverret hoste, kortpustethet, brystmerter (kan være tegn på **lungebetennelse**)
- kvalme eller oppkast, nedsatt sultfølelse, smerter på høyre siden av magen, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, søvnighet, mørk urin eller blødninger og blåmerker som oppstår lettere enn normalt (kan være tegn på **leverbetennelse**).
- diaré eller hyppigere avføring enn normalt eller avføring som er svart, tjæret eller klissete med blod eller slim, kraftige magesmerter eller ømhet (kan være tegn på **tarmbetennelse** eller hull i tarmen)
- rask hjerterytme, ekstrem trøtthet, vektøkning eller vekttap, svimmelhet eller besvimelse, håravfall, kuldefølelse, forstoppelse, hodepine som ikke går over eller uvanlige hodepiner (kan være tegn på **betennelse i kjertler**, særlig skjoldbruskkjertelen, binyrene, hypofysen eller bukspyttkjertelen)
- økt følelse av sult eller tørste, hyppigere urinering enn normalt, høyt blodsukker, rask og dyp pust, forvirring, en søtlig lukt av pusten, søtlig eller metallsmak i munnen, eller endret lukt av urin eller svette (kan være tegn på **diabetes**)
- redusert urinmengde (kan være tegn på **nyrebetennelse**)
- utslett, kløe, blemmer i huden eller sår i munnen eller på andre fuktige overflater (kan være tegn på **betennelse i huden**)
- brystmerter, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme (kan være tegn på **betennelse i hjertemuskulaturen**)
- muskelsmerter eller -svakhet eller rask utmattelse av muskulaturen (kan være tegn på betennelse eller andre plager i **muskulaturen**)
- frysninger eller skjelvninger, kløe eller utslett, rødme, kortpustethet eller hvesende pust, svimmelhet eller feber (kan være tegn på **infusjonsrelaterte reaksjoner**)
- krampeanfallet, nakkestivhet, hodepine, feber, frysninger, oppkast, lyssensitivitet, forvirring og søvnighet (kan være tegn på **hjernebetennelse** eller betennelse i hinnen rundt **ryggmargen** og hjernen)
- smerter, svakhet og lammelser i hender, føtter eller armer (kan være tegn på **betennelse i nervene**, Guillain-Barrés syndrom)
- blødning (neseblod eller blødning i tankkjøttet) og/eller blåmerker (kan være tegn på **lavt antall blodplater**).

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

Barn og ungdom

Tremelimumab AstraZeneca skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tremelimumab AstraZeneca

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

Graviditet og fertilitet

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

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Tremelimumab AstraZeneca har lavt natriuminnhold

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

3. Hvordan du blir gitt Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca vil bli gitt mens du er på et sykehus eller klinikk under overvåkning av en erfaren lege.

Det blir gitt i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi.

Anbefalt dose:

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

Legen vil gi deg Tremelimumab AstraZeneca via en infusjon (drypp) i en blodåre i omtrent 1 time.

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

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

Dersom du glemmer en legetime for å få Tremelimumab AstraZeneca

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger, som har blitt rapportert i en klinisk studie med pasienter som fikk Tremelimumab AstraZeneca i kombinasjon med durvalumab og kjemoterapi:

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

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

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

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

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

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

- betennelse i muskulaturen (myositt)betennelse i muskulatur og blodkar
- betennelse i nyrene (nefritt) som kan redusere urinmengden
- blærekatarr (cystitt). Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull uriner, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerter eller trykk i nedre del av magen

Andre bivirkninger som er rapportert med ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

- en tilstand der muskulaturen blir svak og det er en rask utmattelse av muskulaturen (myasthenia gravis)
- betennelse i nervene (Guillain-Barrés syndrom)
- betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt)
- tarmperforasjon (hull i tarmen)

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Tremelimumab AstraZeneca

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tremelimumab AstraZeneca

Virkestoff er tremelimumab.

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

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

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

Hvordan Tremelimumab AstraZeneca ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrering av infusjonen

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

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