

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

En injektionsflaska med 15 ml koncentrat innehåller 300 mg tremelimumab.

Tremelimumab är en human monoklonal antikropp mot cytotoxiskt T-lymfocytantigen 4 (CTLA-4) immunglobulin G2 IgG2a som produceras i murina myelomceller med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Rekommenderad dos av Tremelimumab AstraZeneca presenteras i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dos av Tremelimumab AstraZeneca

Indikation	Rekommenderad dos av Tremelimumab AstraZeneca	Varaktighet av behandlingen
Metastaserad NSCLC	Under platinakemoterapi: 75 mg ^a i kombination med durvalumab 1 500 mg ^b och platinabaserad kemoterapi ^c var tredje vecka (med 21 dagars mellanrum) i 4 cykler (12 veckor).	Upp till maximalt 5 doser. Patienter kan få färre än fem doser av Tremelimumab AstraZeneca i kombination med durvalumab 1 500 mg och platinabaserad kemoterapi vid

	<p><u>Efter platinakemoterapi:</u> Durvalumab 1 500 mg^c var 4:e vecka och histologibaserad underhållsbehandling med pemetrexed^{c,d} var 4:e vecka.</p> <p>En femte dos av Tremelimumab AstraZeneca 75 mg^{e,f} ska ges vid vecka 16 tillsammans med sjätte dosen av durvalumab.</p>	sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.
--	---	--

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

^b När Tremelimumab AstraZeneca administreras i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi, se produktresumén för durvalumab för information om dosering.

^c När Tremelimumab AstraZeneca administreras i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi, se produktresumén för nab-paklitaxel, gemcitabin, pemetrexed och karboplatin eller cisplatin för information om dosering.

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

^e Vid dosfördröjning(ar) kan en femte dos av Tremelimumab AstraZeneca ges efter vecka 16 tillsammans med durvalumab.

^f Om patienter får färre än 4 cykler platinabaserad kemoterapi ska de återstående cyklerna av Tremelimumab AstraZeneca (upp till totalt 5) ges under fasen efter platinakemoterapi.

Doseskalering eller -reduktion rekommenderas inte för Tremelimumab AstraZeneca i kombination med durvalumab. Dosuppehåll eller utsättning kan krävas baserat på individens säkerhet och tolerans, se tabell 2.

Riktlinjer för hantering av immunmedierade biverkningar beskrivs i tabell 2 (se avsnitt 4.4). Se även produktresumén för durvalumab.

Tabell 2. Behandlingsmodifieringar och behandlingsrekommendationer för Tremelimumab AstraZeneca i kombination med durvalumab

Biverkningar	Svårighetsgrad ^a	Behandlingsmodifiering	Kortikosteroidbehandling såvida inget annat angetts ^b
Immunmedierad pneumonit/interstitiell lungsjukdom	Grad 2	Doseringsuppehåll ^c	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent	
Immunmedierad hepatit	ALAT eller ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN eller totalt bilirubin > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Doseringsuppehåll ^c	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning

Biverkningar	Svårighets-grad ^a	Behandlings-modifiering	Kortikosteroid-behandling såvida inget annat angetts ^b
	ALAT eller ASAT > 5 – ≤ 10 x ULN	Uppehåll i doseringen av durvalumab och permanent utsättning av Tremelimumab AstraZeneca	
	Samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN och totalt bilirubin > 2 x ULN ^d	Sätt ut permanent	
	ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller totalt bilirubin > 3 x ULN		
Immunmedierad kolit eller diarré	Grad 2	Doseringsuppehåll ^c	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent	
Tarmperforation	ALLA GRADER	Sätt ut permanent	Konsultera omedelbart en kirurg om tarmperforation misstänks
Immunmedierad hypertyreoidism, tyreoidit	Grad 2 - 4	Doseringsuppehåll tills klinisk stabilitet uppnåtts	Symtombehandling, se avsnitt 4.8
Immunmedierad hypotyreoidism	Grad 2 - 4	Inga ändringar	Sätt in tyreoidieahormonersättning så som är kliniskt indicerat
Immunmedierad binjurebarksvikt eller hypofysit/hypopituitarism	Grad 2 - 4	Doseringsuppehåll tills klinisk stabilitet uppnåtts	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning och hormonersättning så som är kliniskt indicerat
Immunmedierad diabetes mellitus typ 1	Grad 2 - 4	Inga ändringar	Sätt in behandling med insulin så som är kliniskt indicerat
Immunmedierad nefrit	Grad 2 med serumkreatinin > 1,5 - 3 x (ULN eller baslinje)	Doseringsuppehåll ^c	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 3 med serumkreatinin > 3 x baslinje eller > 3 - 6 x ULN; Grad 4 med	Sätt ut permanent	

Biverkningar	Svårighetsgrad ^a	Behandlingsmodifiering	Kortikosteroidbehandling såvida inget annat angetts ^b
	serumkreatinin > 6 x ULN		
Immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid)	Grad 2 i > 1 vecka	Doseringsuppehåll ^c	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 3		
	Grad 4	Sätt ut permanent	
Immunmedierad myokardit	Grad 2 – 4	Sätt ut permanent	Sätt in 2 till 4 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning ^e
Immunmedierad myosit/polymyosit	Grad 2 eller 3	Doseringsuppehåll ^{e,f}	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 4	Sätt ut permanent	
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 1 eller 2	Avbryt eller sakta ned infusionshastigheten	Överväg eventuellt premedicinering för profylax av påföljande infusionsreaktioner
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent	Hantera allvarliga infusionsrelaterade reaktioner enligt institutionell standard, lämpliga riktlinjer för klinisk praxis och/eller samhällsriktlinjer
Infektion	Grad 3 eller 4	Doseringsuppehåll tills klinisk stabilitet uppnåtts	
Immunmedierad myasthenia gravis	Grad 2 – 4	Sätt ut permanent	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
Immunmedierad encefalit	Grad 2 – 4	Sätt ut permanent	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
Övriga immunmedierade biverkningar ^g	Grad 2 eller 3	Doseringsuppehåll ^c	Sätt in 1 till 2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning
	Grad 4	Sätt ut permanent	

Biverkningar	Svårighets-grad ^a	Behandlings-modifiering	Kortikosteroid-behandling såvida inget annat angetts ^b
Icke-immunmedierade biverkningar	Grad 2 och 3	Doseringsuppehåll tills \leq grad 1 eller återgång till baslinjen	
	Grad 4	Sätt ut permanent ^h	

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

^b Efter förbättring till \leq grad 1 ska nedtrappning av kortikosteroider inledas och fortsättas under minst en månad. Överväg att öka dosen av kortikosteroider och/eller använda ytterligare systemiska immunsuppressiva medel om det sker en försämring eller ingen förbättring.

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

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

^e Om ingen förbättring sker inom 2 till 3 dagar trots kortikosteroider, ska ytterligare immunsuppressiv behandling inledas omedelbart. Efter utläkning ($<$ grad 1) ska nedtrappning av kortikosteroider inledas och fortsättas under minst en månad.

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

^g Inkluderar immunologisk trombocytopeni och pankreatit.

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

Biverkningar som misstänks vara immunmedierade ska utvärderas adekvat för att bekräfta etiologi eller utesluta alternativa etiologier.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tremelimumab AstraZeneca för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (\geq 65 år) (se avsnitt 5.2). Det finns begränsade data från patienter som är 75 år eller äldre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Tremelimumab AstraZeneca rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion är alltför begränsade för att man ska kunna ge doseringsrekommendationer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Data från patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion är begränsade. Ingen dosjustering av Tremelimumab AstraZeneca rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom levern endast till mindre del är involverad i clearance av tremelimumab och ingen skillnad i exponering förväntas (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

Tremelimumab AstraZeneca är avsett för intravenös användning, det administreras som intravenös infusion efter spädning, under 1 timme.

När Tremelimumab AstraZeneca ges i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi, ges Tremelimumab AstraZeneca först, följt av durvalumab och sedan platinabaserad kemoterapi på doseringsdagen.

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

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab och platinabaserad kemoterapi administreras som separata intravenösa infusioner. Tremelimumab AstraZeneca och durvalumab ges var och en under 1 timmes lopp. För platinabaserad kemoterapi, se produktresumén för administreringsinformation. För underhållsbehandling med pemetrexed, se produktresumén för administreringsinformation. Separata infusionspåsar och filter ska användas för varje infusion.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Immunmedierad pneumonit

Immunmedierad pneumonit eller interstitiell lungsjukdom, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på pneumonit. Misstänkt pneumonit ska bekräftas med röntgenavbildning och andra infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier uteslutas, och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Immunmedierad hepatit

Immunmedierad hepatit, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende avvikande levertester före och regelbundet under behandling med tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi, och som är indicerat baserat på klinisk utvärdering. Immunmedierad hepatit ska behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Immunmedierad kolit

Immunmedierad kolit eller diarré, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Tarmperforation och tjocktarmsperforation rapporterades hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på kolit/diarré och tarmperforation och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Immunmedierade endokrinopatier

Immunmedierad hypotyroidism, hypertyroidism och tyreoidit

Immunmedierad hypotyroidism, hypertyroidism och tyreoidit uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi, och hypotyroidism kan förekomma till följd av hypertyroidism (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende avvikande tyreoideafunktionstester före och regelbundet under behandling och såsom är indicerat baserat på klinisk utvärdering. Immunmedierad hypotyroidism, hypertyroidism och tyreoidit ska behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Immunmedierad binjurebarksvikt

Immunmedierad binjurebarksvikt uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på binjurebarksvikt. Vid symtomatisk binjurebarksvikt ska patienter behandlas såsom anges i avsnitt 4.2.

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1, vilken först kan visa sig som diabetesketoacidosis som kan vara fatal om den inte upptäcks tidigt, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på diabetes mellitus typ 1. Vid symtomatisk diabetes mellitus typ 1 ska patienter behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Immunmedierad hypofysit/hypopituitarism

Immunmedierad hypofysit eller hypopituitarism uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på hypofysit eller hypopituitarism. Vid symtomatisk hypofysit eller hypopituitarism ska patienter behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Immunmedierad nefrit

Immunmedierad nefrit, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende avvikande njurfunktionstester före och regelbundet under behandling och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Immunmedierat hudutslag

Immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid), definierat som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Fall av

Stevens–Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på hudutslag eller dermatit och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Immunmedierad myokardit

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

Immunmedierad pankreatit

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

Övriga immunmedierade biverkningar

Med tanke på verkningsmekanismen hos tremelimumab i kombination med durvalumab kan andra potentiella immunmedierade biverkningar uppkomma. Följande immunrelaterade biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab: myasthenia gravis, myosit, polymyosit, meningit, encefalit, Guillain-Barrés syndrom, immunologisk trombocytopeni och icke-infektiös cystit. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom och behandlas enligt rekommendationerna som ges i avsnitt 4.2.

Infusionsrelaterade reaktioner

Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner. Svåra infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats för patienter som fått tremelimumab i kombination med durvalumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Infusionsrelaterade reaktioner ska behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2.

Sjukdomsspecifik försiktighetsåtgärd

Metastaserad NSCLC

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

Patienter som exkluderats från kliniska studier

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

Natriuminnehåll

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/graviditetsprevention

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

Graviditet

Det finns inga data från användning av tremelimumab i gravida kvinnor. Baserat på dess verkningsmekanism har tremelimumab potential att påverka graviditetens fortskridande och kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna. Djurstudier avseende reproduktionstoxicitet där tremelimumab administrerats till dräktiga cynomolgusapor under organogenesperioden tyder inte på moderstoxicitet eller någon effekt på dräktighetens fortskridande eller embryofetal utveckling (se avsnitt 5.3). Det är känt att humant IgG2 korsar placentabarriären. Tremelimumab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod under behandling och i minst 3 månader efter den sista dosen.

Amning

Det finns ingen information om utsöndringen av tremelimumab i bröstmjolk, om absorptionen och om effekten på det ammade spädbarnet eller effekten på mjölkproduktionen. Humant IgG2 utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar av tremelimumab hos ammade spädbarn avråds ammande kvinnor från att amma under behandlingen och under minst 3 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för tremelimumab som ges i kombination med durvalumab och kemoterapi är baserad på data från 330 patienter med metastaserad NSCLC. De vanligaste (> 20 %) biverkningarna var anemi (49,7 %), illamående (41,5 %), neutropeni (41,2 %), trötthet (36,1 %), hudutslag (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %), och diarré (21,5 %). De vanligaste (> 2 %) biverkningarna av grad ≥ 3 var neutropeni (23,9 %), anemi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), trötthet (5,2 %), ökat lipas (3,9 %), ökat amylas (3,6 %), febril neutropeni (2,4 %), kolit (2,1 %) och förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (2,1 %).

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

Tremelimumab avbröts på grund av biverkningar hos 40,6 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till doseringsavbrott var neutropeni (13,6 %), trombocytopeni (5,8 %), leukopeni (4,5 %), diarré (3,0 %), pneumoni (2,7 %), förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (2,4 %), trötthet (2,4 %), ökat lipas (2,4 %), kolit (2,1 %), hepatit (2,1 %) och hudutslag (2,1 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 3, om inget annat anges, visar incidensen av biverkningar hos patienter som behandlats med tremelimumab i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi i POSEIDON-studien, i vilken 330 patienter behandlades med tremelimumab. Patienterna exponerades för tremelimumab under en mediantid på 20 veckor.

Biverkningar listas enligt organsystemklass i MedDRA. Inom varje organsystemklass presenteras biverkningarna i fallande ordning efter frekvens. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Tabell 3. Biverkningar hos patienter behandlade med tremelimumab i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi

Term	Tremelimumab med durvalumab och platinabaserad kemoterapi		
	Alla grader (%)		Grad 3–4 (%)
Infektioner och infestationer			
Övre luftvägsinfektioner ^a	Mycket vanliga	15,5	0,6
Pneumoni ^b	Mycket vanliga	14,8	7,3
Influensa	Vanliga	3,3	0
Oral candidiasis	Vanliga	2,4	0,3
Infektioner i dental och oral mjukvävnad ^c	Mindre vanliga	0,6	0,3
Blodet och lymfsystemet			
Anemi ^d	Mycket vanliga	49,7	20,6
Neutropeni ^{d,e}	Mycket vanliga	41,2	23,9
Trombocytopeni ^{d,f}	Mycket vanliga	24,5	8,2
Leukopeni ^{d,g}	Mycket vanliga	19,4	5,5
Febril neutropeni ^d	Vanliga	3,0	2,1
Pancytopeni ^d	Vanliga	1,8	0,6

Tremelimumab med durvalumab och platinabaserad kemoterapi			
Term	Alla grader (%)		Grad 3–4 (%)
Immunologisk trombocytopeni	Mindre vanliga	0,3	0
Endokrina systemet			
Hypotyroidism ^h	Mycket vanliga	13,3	0
Hypertyroidism ⁱ	Vanliga	6,7	0
Binjurebarksviktinsufficiens	Vanliga	2,1	0,6
Hypopituitarism/ Hypofysit	Vanliga	1,5	0,3
Tyreoidit ^j	Vanliga	1,2	0
Diabetes insipidus	Mindre vanliga	0,3	0,3
Typ 1 diabetes mellitus	Mindre vanliga	0,3	0,3
Metabolism och nutrition			
Minskad aptit ^d	Mycket vanliga	28,2	1,5
Centrala och perifera nervsystemet			
Encefalit ^k	Mindre vanliga	0,6	0,6
Myasthenia gravis ^l	Ingen känd frekvens		
Guillain-Barrés syndrom ^l	Ingen känd frekvens		
Meningit ^l	Ingen känd frekvens		
Hjärtsjukdomar			
Myokardit ^m	Mindre vanliga	0,3	0
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			
Hosta/produktiv hosta	Mycket vanliga	12,1	0
Pneumonit ⁿ	Vanliga	4,2	1,2
Dysfoni	Vanliga	2,4	0
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	0,6	0
Magtarmkanalen			
Illamående ^d	Mycket vanliga	41,5	1,8
Diarré	Mycket vanliga	21,5	1,5
Förstoppning ^d	Mycket vanliga	19,1	0
Kräkningar ^d	Mycket vanliga	18,2	1,2
Stomatit ^{d,o}	Vanliga	9,7	0
Ökning av amylas ^l	Vanliga	8,5	3,6
Buksmärt ^p	Vanliga	7,3	0
Ökning av lipas ^l	Vanliga	6,4	3,9
Kolit ^q	Vanliga	5,5	2,1
Pankreatit ^r	Vanliga	2,1	0,3
Tarmperforation ^l	Ingen känd frekvens		
Tjocktarmsperforation ^l	Ingen känd frekvens		
Lever och gallvägar			
Förhöjt aspartataminotransferas /alaninaminotransferas ^s	Mycket vanliga	17,6	2,1
Hepatit ^t	Vanliga	3,9	0,9
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			
Alopeci ^d	Mycket vanliga	10,0	0
Hudutslag ^u	Mycket vanliga	26,1	1,5
Klåda	Mycket vanliga	10,9	0

Tremelimumab med durvalumab och platinabaserad kemoterapi			
Term	Alla grader (%)		Grad 3–4 (%)
Dermatit	Mindre vanliga	0,6	0
Nattliga svettningar	Mindre vanliga	0,6	0
Pemfigoid	Mindre vanliga	0,3	0,3
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Myalgi	Vanliga	4,2	0
Myosit	Mindre vanliga	0,3	0,3
Polymyosit	Mindre vanliga	0,3	0,3
Artralgi	Mycket vanliga	12,4	0,3
Njur- och urinvägssjukdomar			
Ökat blodkreatinin	Vanliga	6,4	0,3
Dysuri	Vanliga	1,5	0
Nefrit	Mindre vanliga	0,6	0
Icke-infektiös cystit	Mindre vanliga	0,3	0
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe			
Trötthet ^d	Mycket vanliga	36,1	5,2
Pyrexia	Mycket vanliga	16,1	0
Perifert ödem ^v	Vanliga	8,5	0
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			
Infusionsrelaterad reaktion ^w	Vanliga	3,9	0,3

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

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

^c Inkluderar tandabscess och tandinfektion.

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

^e Inkluderar neutropeni och minskat antal neutrofiler.

^f Inkluderar minskat antal trombocyter och trombocytopeni.

^g Inkluderar leukopeni och minskat antal vita blodkroppar.

^h Inkluderar förhöjt tyreoidastimulerande hormon i blodet samt hypothyreoidism.

ⁱ Inkluderar minskat tyreoidastimulerande hormon i blodet samt hypertyreoidism.

^j Inkluderar autoimmun tyreoidit och tyreoidit.

^k Inkluderar encefalit och autoimmun encefalit.

^l Biverkningar observerades inte i POSEIDON-studien men rapporterades hos patienter som behandlats med durvalumab eller tremelimumab + durvalumab i kliniska studier utanför POSEIDON-datasetet.

^m Inkluderar autoimmun myokardit.

ⁿ Inkluderar immunmedierad pneumonit och pneumoni.

^o Inkluderar mukosal inflammation och stomatit.

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

^q Inkluderar kolit, enterit och enterokolit.

^r Inkluderar autoimmun pankreatit och pankreatit.

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

^t Inkluderar autoimmun hepatit, hepatit, akut hepatit, levertoxicitet och immunmedierad hepatit.

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

^v Inkluderar perifert ödem och perifer svullnad.

^w Inkluderar infusionsrelaterad reaktion och urtikaria.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tremelimuma bär förknippat med immunmedierade biverkningar. De flesta av dessa, inklusive allvarliga reaktioner, försvann efter insättning av lämplig medicinsk behandling eller utsättning av tremelimumab. Data för följande immunmedierade biverkningar är baserade på 2 280 patienter som fick tremelimumab 75 mg var fjärde vecka eller 1 mg/kg var fjärde vecka i kombination med

durvalumab 1 500 mg var fjärde vecka, 20 mg/kg var fjärde vecka eller 10 mg/kg varannan vecka. Detaljer för de signifikanta biverkningarna för tremelimumab i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi presenteras om kliniskt relevanta skillnader noterades i jämförelse med tremelimumab i kombination med durvalumab. Riktlinjerna för behandling av dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.4.

Immunmedierad pneumonit

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

Immunmedierad hepatit

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

Immunmedierad kolit

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

Tarmperforation och tjocktarmsperforation rapporterades mindre vanligt hos patienter som fick tremelimumab i kombination med durvalumab.

Immunmedierade endokrinopatier

Immunmedierad hypotyroidism

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

Immunmedierad hypertyroidism

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med tremelimumab i kombination med durvalumab förekom immunmedierad hypertyroidism hos 62 (2,7 %) patienter, inklusive grad 3 hos 5 (0,2 %) patienter. Mediantiden för debut var 33 dagar (intervall: 4 – 176 dagar). Arton patienter fick systemiska kortikosteroider och 11 av de 18 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Femtiotre patienter behövde annan behandling (tiamazol,

karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalciumkanalblockerare eller betablockerare), en patient avbröt behandlingen på grund av hypertyreoidism. Utläkning inträffade hos 47 patienter.

Immunmedierad tyreoidit

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

Immunmedierad binjurebarksvikt

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

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1

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

Immunmedierad hypofysit/hypopituitarism

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

Immunmedierad nefrit

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

Immunmedierat hudutslag

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

Infusionsrelaterade reaktioner

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

Laboratorieavvikelser

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

Immunogenicitet

Som med alla terapeutiska proteiner finns det potential för immunogenicitet. Immunogeniciteten för tremelimumab är baserad på poolade data från 1 337 patienter som behandlades med tremelimumab 75 mg eller 1 mg/kg och var utvärderingsbara avseende förekomst av anti-läkemedelsantikroppar (ADA). Ethundrafyrtiotre patienter (10,7 %) testade positivt för behandlingsutlösta ADA. Neutraliserande antikroppar (nAb) mot tremelimumab detekterades hos 8,9 % (119/1 337) av patienterna. Förekomsten av ADA påverkade inte farmakokinetiken hos tremelimumab och hade ingen märkbar effekt på säkerhet.

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

Äldre

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Kombinationen av tremelimumab (en CTLA-4-hämmare) och durvalumab (en PD-L1-hämmare) resulterar i förbättrade antitumörsvår vid metastaserad icke-småcellig lungcancer. I murina syngena tumörmodeller resulterade dubbelblockad av PD-L1 och CTLA-4 i ökad antitumöraktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

NSCLC – POSEIDON-studie

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

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

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

Patienterna randomiserades 1:1:1 för att få:

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

Patienterna fick en av följande platinabaserade kemoterapiregimer:

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

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

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

Studiens två primära effektmått var progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) och total överlevnad (overall survival, OS) för durvalumab + platinabaserad kemoterapi (arm 2) jämfört med platinabaserad kemoterapi enbart (arm 3). De viktigaste sekundära effektmåtten för studien var PFS och OS för Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinabaserad kemoterapi (arm 1) och platinabaserad kemoterapi enbart (arm 3). De sekundära effektmåtten inkluderade objektiv svarsfrekvens (objective response rate, ORR) och svarstid (duration of response, DoR). PFS, ORR och DoR bedömdes med blindad oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review, BICR) enligt RECIST v1.1.

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

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

Tabell 4. Effekresultat för POSEIDON-studien

	Arm 1: Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinabaserad kemoterapi (n = 338)	Arm 3: Platinabaserad kemoterapi (n = 337)
OS^a		
Antal dödsfall (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Median-OS (månader) (95 % KI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-värde ^c	0,00304	
PFS^a		

Antal händelser (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Median-PFS (månader) (95 % KI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-värde ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Komplett respons n (%)	2 (0,6)	0
Partiell respons n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Median DoR (månader) (95 % KI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

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

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

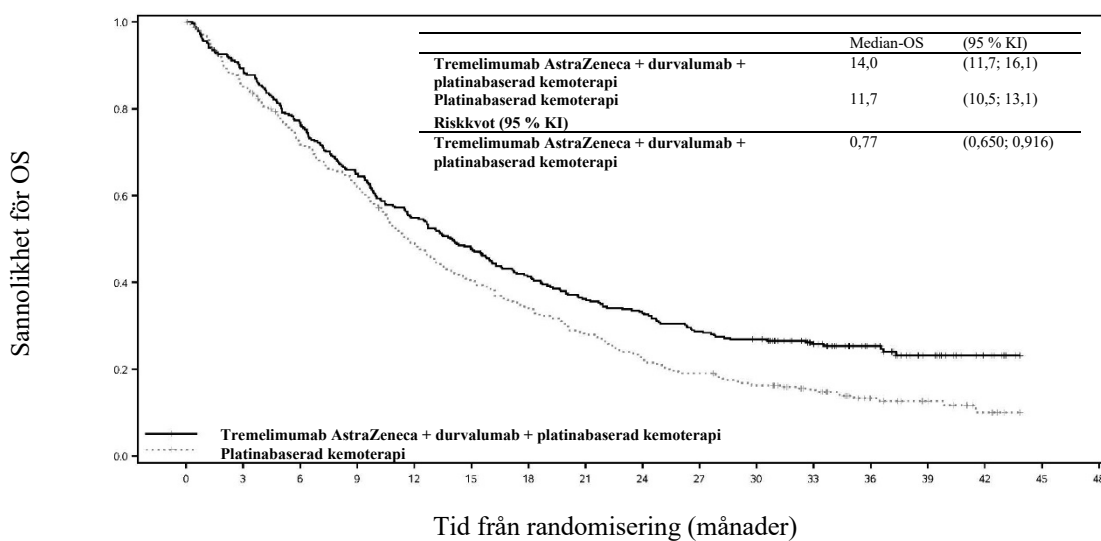
^c 2-sidigt p-värde baserat på ett log-rank-test stratifierat enligt PD-L1, histologi och sjukdomsstadium.

^d Bekräftad Objektiv Respons.

^e Post-hoc-analys.

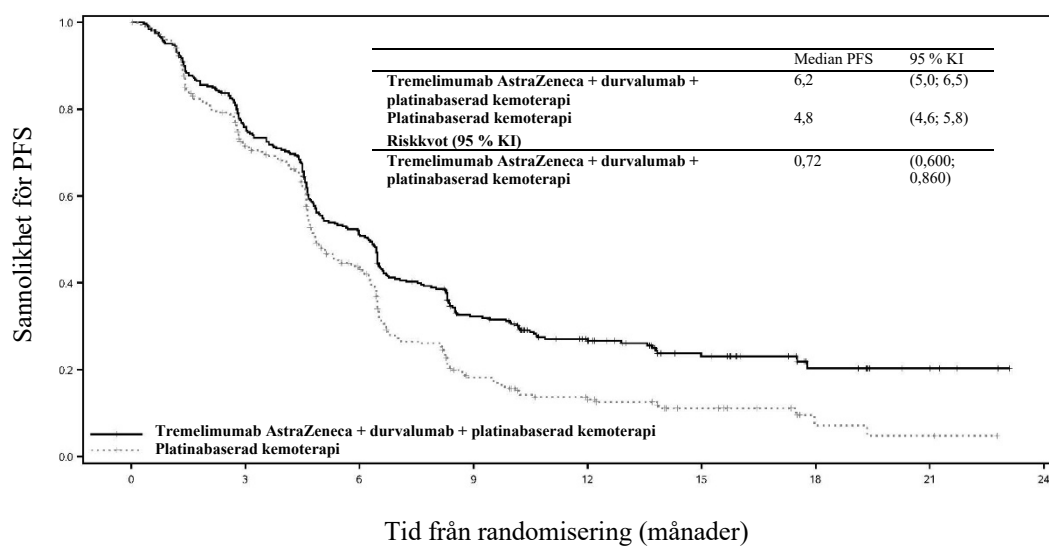
NR: Not Reached (ej uppnått), KI = konfidensintervall.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för OS



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

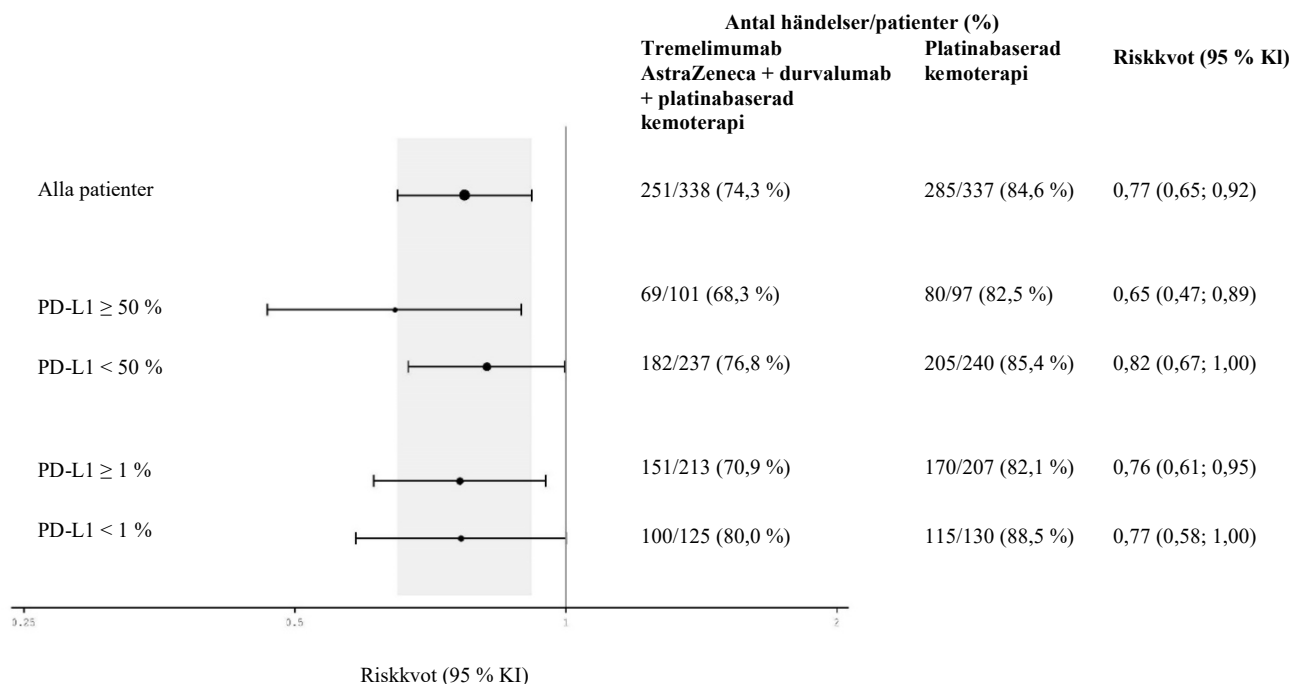
Figur 2. Kaplan-Meier-kurva för PFS



Antal riskpatienter	Tid från randomisering (månader)									
	Månad	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinabaserad kemoterapi		338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinabaserad kemoterapi		337	219	121	43	23	12	3	2	0

I figur 3 och 4 sammanfattas effektresultaten av OS efter tumörens PD-L1-uttryck i förspecificerade subgruppsanalyser.

Figur 3. “Forest plot” för OS för PD-L1-uttryck för IMJUDOTremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinabaserad kemoterapi jämfört med platinabaserad kemoterapi



Äldre

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Tremelimumab AstraZeneca för en eller flera subgrupper av den pediatrika populationen för behandlingen av maligna neoplasmer (utom tumörer i centrala nervsystemet, hematopoetiska och neoplasmer i lymfvävnaden). Se avsnitt 4.2 för information om användning för pediatrik population.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för tremelimumab utvärderades både för Tremelimumab AstraZeneca-monoterapi och i kombination med durvalumab och platinabaserad kemoterapi.

Farmakokinetiken för tremelimumab studerades hos patienter med doser från 75 mg till 750 mg (eller 10 mg/kg) som administrerades intravenöst en gång var fjärde eller var tolfte vecka som monoterapi. Farmakokinetisk exponering ökade dosproportionellt (linjär farmakokinetik) vid doser ≥ 75 mg. Steady state uppnåddes vid cirka 12 veckor. Baserat på farmakokinetisk populationsanalys som innefattade 1 605 patienter som fick tremelimumab monoterapi eller i kombination med durvalumab med eller utan kemoterapi i dosintervallet ≥ 75 mg (eller 1 mg/kg) var tredje eller fjärde vecka var det geometriska medelvärdet för steady state-distributionsvolym (V_{ss}) 6,33 l. Tremelimumabs clearance (CL) minskade över tid i kombination med durvalumab och kemoterapi vilket ledde till ett geometriskt medelvärde för steady state-clearance (CL_{ss}) på 0,309 l/dag; minskningen av CL_{ss} ansågs inte kliniskt relevant. Det geometriska medelvärdet för terminala halveringstiden var cirka 14,2 dagar. De primära elimineringsvägarna för tremelimumab är proteinkatabolism via retikuloendoteliala systemet eller målmedierad disposition.

Särskilda populationer

Ålder, kön, etnicitet

Ålder (22–97 år), kroppsvikt (34–149 kg), kön, positivt status för anti-läkemedelsantikropp (ADA), albuminnivåer, LDH-nivåer, kreatininnivåer, tumörtyper, etnicitet eller ECOG/WHO-status hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för tremelimumab.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

primärt utsöndras via levern förväntas dock inte en förändrad leverfunktion påverka exponering för tremelimumab.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurtoxikologi

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

En dosberoende ökning av incidensen och svårighetsgraden av mononukleär cellinfiltration med eller utan mononukleär cellinflammation observerades i spottkörteln, bukspottkörteln (acinös), sköldkörteln, bisköldkörteln, binjuren, hjärtat, matstrupen, tungan, periportal leverområdet, skelettmuskulaturen, prostatan, livmodern, hypofysen, ögat (konjunktivan, yttre ögonmusklerna) och plexus choroideus i hjärnan. Ingen NOAEL konstaterades i denna studie på djur som behandlades med den lägsta dosen på 5 mg/kg/vecka som krävde understödande vård. Denna dos gav en exponeringsbaserad säkerhetsmarginal på 3 för kliniskt relevant exponering (vid beaktande av skillnaderna i olika arters potens).

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Tremelimumabs karcinogena och genotoxiska potential har inte utvärderats.

Reproduktionstoxikologi

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Trehalosdihydrat
Dinatriumedetatdihydrat
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år

Utspädd lösning

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

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,25 ml koncentrat i en 2 ml injektionsflaska av typ 1 glas med en elastomerpropp och en violett flip-off aluminiumförsegling innehåller 25 mg tremelimumab. Förpackning med 1 injektionsflaska.

15 ml koncentrat i en 20 ml injektionsflaska av typ 1 glas med en elastomerpropp och en mörkblå flip-off aluminiumförsegling innehåller 300 mg tremelimumab. Förpackning med 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av lösning

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

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

Administrering

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

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

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

• **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Tremelimumab AstraZeneca i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning och behöriga nationella myndigheter vara ense om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, däribland kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter och alla andra aspekter av programmet.

Den ytterligare riskminimeringsåtgärden syftar till att öka medvetenheten och ge information om symtomen på immunmedierade biverkningar.

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

- Patientkort

Patientkortets huvudbudskap är:

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tremelimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

25 mg/1,25 ml

300 mg/15 ml

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

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

6. ÖVRIGT

AstraZeneca

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning tremelimumab

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Tremelimumab AstraZeneca är och vad det används för

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

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

Eftersom Tremelimumab AstraZeneca kommer att ges i kombination med andra läkemedel mot cancer är det viktigt att du också läser bipacksedlarna för de övriga läkemedlen. Om du har frågor om hur Tremelimumab AstraZeneca fungerar eller varför du har ordinerats detta läkemedel, fråga din läkare eller apotekspersonal.

2. Vad du behöver veta innan du ges Tremelimumab AstraZeneca

Du ska inte ges Tremelimumab AstraZeneca

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du ges Tremelimumab AstraZeneca om:

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

- du har leverproblem.

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

När du ges Tremelimumab AstraZeneca kan du få vissa **allvarliga biverkningar**.

Läkaren kan ge dig andra läkemedel som förhindrar mer allvarliga komplikationer och för att lindra dina symtom. Läkaren kan fördröja nästa dos av Tremelimumab AstraZeneca eller avbryta din behandling med Tremelimumab AstraZeneca. **Tala genast med läkaren** om du får någon av de följande biverkningarna:

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

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

Barn och ungdomar

Tremelimumab AstraZeneca ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Tremelimumab AstraZeneca

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

Graviditet och fertilitet

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

Amning

Tala om för din läkare om du ammar. Det är inte känt om Tremelimumab AstraZeneca passerar över i bröstmjölk.

Du kan avrådas från att amma under behandlingen och under minst 3 månader efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Tremelimumab AstraZeneca har ett lågt natriuminnehåll

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

3. Hur du ges Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca ges till dig på sjukhus eller på en mottagning under överinseende av en erfaren läkare.

Det ges i kombination med durvalumab och kemoterapi.

Rekommenderad dos:

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

Läkaren kommer att ge dig Tremelimumab AstraZeneca via en infusion (dropp) i en ven under cirka 1 timme.

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

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

Om du missar ett besök för att få Tremelimumab AstraZeneca

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

Om du har ytterligare frågor om din behandling, vänd dig till läkare.

4. Eventuella biverkningar

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

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

Tala genast med läkaren om du får någon av nedanstående biverkningar som har rapporterats i en klinisk studie på patienter som fick Tremelimumab AstraZeneca i kombination med durvalumab och kemoterapi:

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

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

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

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

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

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

Andra biverkningar som har rapporterats med okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- ett tillstånd med svaghet i musklerna eller att musklerna snabbt blir uttröttade (myasthenia gravis).
- inflammation i nerverna (Guillain-Barrés syndrom)
- inflammation i hinnorna runt ryggmärgen och hjärnan (meningit)
- hål i tarmen (tarmperforation)

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Tremelimumab AstraZeneca ska förvaras

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

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är tremelimumab.

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

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

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

Det tillhandahålls i förpackningar som innehåller antingen 1 injektionsflaska av glas med 1,25 ml koncentrat eller 1 injektionsflaska av glas med 15 ml koncentrat. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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
Tfn: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Beredning och administrering av infusionen

- Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Koncentratet är en klar till opaliserande, färglös till svagt gul lösning, fri från synliga partiklar. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp erforderlig volym av koncentratet från injektionsflaskan(-flaskorna) och överför till en droppåse som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionslösning för att bereda en spädd lösning med en slutlig koncentration på 0,1 till 10 mg/ml. Blanda spädd lösning genom att vända påsen försiktigt.
- Den spädda lösningen ska användas omedelbart. Den spädda lösningen får inte frysas. Om den inte används omedelbart ska den totala tiden från det att injektionsflaskan punkterats tills administreringen påbörjas inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C eller 12 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C). Om droppåsarna kylförvaras måste de få uppnå rumstemperatur innan de används. Administrera infusionslösningen intravenöst under loppet av 1 timme genom ett sterilt, lågproteinbindande inline-filter på 0,2 eller 0,22 mikrometer.
- Andra läkemedel får inte administreras samtidigt genom samma infusions slang.
- Tremelimumab AstraZeneca är en engångsdos. Kassera eventuell oanvänt läkemedel som är kvar i injektionsflaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.