

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMJUDO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Tremelimumab (tremelimumab).

Eine Durchstechflasche mit 1,25 ml Konzentrat enthält 25 mg Tremelimumab.

Eine Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat enthält 300 mg Tremelimumab.

Tremelimumab ist ein humaner monoklonaler gegen das zytotoxische T-Lymphozyten assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) gerichteter Immunglobulin-G2-IgG2a-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Maus-Myelomzellen hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, frei oder praktisch frei von sichtbaren Partikeln. Die Lösung hat einen pH-Wert von ca. 5,5 und die Osmolalität beträgt ca. 285 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (*hepatocellular carcinoma*, HCC).

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von IMJUDO ist in Tabelle 1 dargestellt.

IMJUDO wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Wenn IMJUDO in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, wird auf die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SmPC) der anderen Arzneimittel für weitere Informationen verwiesen.

Tabelle 1. Empfohlene Dosis von IMJUDO

Indikation	Empfohlene IMJUDO-Dosierung	Behandlungsdauer
Fortgeschrittenes oder nicht resezierbares HCC	IMJUDO 300 mg ^a wird als Einzeldosis angewendet in Kombination mit Durvalumab 1500 mg ^a in Zyklus 1/Tag 1, gefolgt von Durvalumab-Monotherapie alle 4 Wochen.	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
Metastasiertes NSCLC	<p><u>Während einer platinbasierten Chemotherapie:</u> 75 mg^b in Kombination mit Durvalumab 1500 mg und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen (12 Wochen).</p> <p><u>Nach platinbasierter Chemotherapie:</u> Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen und eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed^c alle 4 Wochen.</p> <p>Eine fünfte Dosis von IMJUDO 75 mg^{d,e} soll in Woche 16 parallel zur 6. Dosis Durvalumab verabreicht werden.</p>	Bis zu maximal 5 Dosen. Patienten können im Falle einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität ggf. weniger als fünf Dosen IMJUDO in Kombination mit Durvalumab 1500 mg und platinbasierter Chemotherapie erhalten.

^a Für IMJUDO gilt: HCC-Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 4 mg/kg IMJUDO, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 40 kg erhöht hat. Für Durvalumab gilt: Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg Durvalumab, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat.

^b Für IMJUDO gilt: Patienten mit metastasiertem NSCLC und einem Körpergewicht von 34 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 1 mg/kg IMJUDO, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 34 kg erhöht hat. Für Durvalumab gilt: Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg Durvalumab, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat.

^c Bei Patienten, bei denen das Karzinom nicht vom Plattenepithel ausgeht und die während der platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed und Carboplatin/Cisplatin behandelt wurden, soll eine Anwendung von Pemetrexed als Erhaltungstherapie in Erwägung gezogen werden.

^d Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis IMJUDO parallel zu Durvalumab gegeben werden.

^e Wenn Patienten weniger als 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten, sollen die verbleibenden Zyklen IMJUDO (bis zu insgesamt 5) parallel zu Durvalumab nach der platinbasierten Chemotherapie-Phase gegeben werden.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird während der Behandlung mit IMJUDO in Kombination mit Durvalumab nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich weiterer Empfehlungen zum Umgang, zur Überwachung sowie Informationen zur Bewertung). Siehe auch die Fachinformation von Durvalumab.

Tabelle 2. Behandlungsmodifikationen für IMJUDO in Kombination mit Durvalumab

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen ^b
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	ALT oder AST > 3–≤ 5-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5–≤ 3-fach ULN	Dosis aussetzen ^b
	ALT oder AST > 5–≤ 10-fach ULN	Durvalumab aussetzen und IMJUDO (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	Gleichzeitig ALT oder AST > 3-fach ULN und Gesamtbilirubin > 2-fach ULN ^c	Dauerhaftes Absetzen
	ALT oder AST > 10-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 3-fach ULN	
Immunvermittelte Hepatitis bei HCC-Patienten (oder sekundäre Tumorbeteiligung der Leber mit abweichenden Ausgangswerten) ^d	ALT oder AST > 2,5–≤ 5-fach BLV und ≤ 20-fach ULN	Dosis aussetzen ^b
	ALT oder AST > 5–7-fach BLV und ≤ 20-fach ULN oder gleichzeitig ALT oder AST 2,5–5-fach BLV und ≤ 20-fach ULN und Gesamtbilirubin > 1,5–< 2-fach ULN ^c	Durvalumab aussetzen und IMJUDO (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	ALT oder AST > 7-fach BLV oder > 20-fach ULN je nachdem, was zuerst eintritt, oder Bilirubin > 3-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö	Grad 2	Dosis aussetzen ^b
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen ^e
Darmperforation	ALLE Grade	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyreoiditis	Grad 2–4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2–4	keine Veränderungen
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis/ Hypophyseninsuffizienz	Grad 2–4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil
Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1	Grad 2–4	keine Veränderungen
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin > 1,5–3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen ^b
	Grad 3 mit Serumkreatinin > 3-fach Baseline oder > 3– 6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin > 6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelter Ausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für > 1 Woche oder Grad 3	Dosis aussetzen ^b
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myositis/Polymyositis/ Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^{b,f}
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myelitis transversa	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Meningitis	Grad 2	Dosis aussetzen ^b
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Enzephalitis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermitteltes Guillain-Barré-Syndrom	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen ^g	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^b
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Nicht-immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 und 3	Dosis aussetzen bis \leq Grad 1 oder Rückgang auf den Ausgangswert
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ^h

^a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), Version 4.03. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: *upper limit of normal* (oberer Normalwert); BLV: *baseline value* (Ausgangswert).

^b Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMJUDO und/oder Durvalumab innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf \leq Grad 1 verbessert haben und die Corticosteroid-Dosis auf \leq 10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. Bei wiederholten Nebenwirkungen vom Grad 3 sollen IMJUDO und Durvalumab gegebenenfalls dauerhaft abgesetzt werden.

- ^c Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhungen ohne gleichzeitige Erhöhung des Bilirubins zu beachten.
- ^d Wenn AST und ALT bei Patienten mit Leberbeteiligung zu Beginn der Behandlung geringer oder gleich dem ULN-Wert sind, soll Durvalumab gemäß den Empfehlungen für Hepatitis ohne Leberbeteiligung ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.
- ^e Bei Grad 3 ist IMJUDO dauerhaft abzusetzen, die Behandlung mit Durvalumab kann jedoch fortgesetzt werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist.
- ^f Dauerhaftes Absetzen von IMJUDO und Durvalumab, wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf \leq Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer respiratorischen Insuffizienz bestehen.
- ^g Einschließlich Immunthrombozytopenie, Pankreatitis, nichtinfektiöser Zystitis, immunvermittelter Arthritis, Uveitis und Polymyalgia rheumatica.
- ^h Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen der Behandlung auf begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und klinischer Beurteilung beruhen soll.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter mit metastasiertem NSCLC sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung wird keine Dosisanpassung von IMJUDO empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leber

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Beeinträchtigung der Leber wird keine Dosisanpassung von IMJUDO empfohlen. IMJUDO wurde bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMJUDO ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Bezug auf HCC und NSCLC nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde IMJUDO in Kombination mit Durvalumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Neuroblastomen, soliden Tumoren und Sarkomen untersucht. Die Ergebnisse der Studie ließen jedoch nicht den Schluss zu, dass der Nutzen einer solchen Anwendung die Risiken überwiegt. Die derzeit verfügbaren Daten für IMJUDO in Kombination mit Durvalumab sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

IMJUDO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab

Bei fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (*unresectable HCC*, uHCC), wenn IMJUDO in Kombination mit Durvalumab angewendet wird, wird IMJUDO als separate intravenöse Infusion vor Durvalumab am selben Tag gegeben. Für Informationen zur Anwendung von Durvalumab muss die entsprechende Fachinformation herangezogen werden.

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie

Bei NSCLC, wenn IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie angewendet wird, wird IMJUDO am Tag der Dosierung zuerst gegeben, gefolgt von Durvalumab und dann die platinbasierte Chemotherapie.

Wenn IMJUDO in Woche 16 als fünfte Dosis in Kombination mit Durvalumab und einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed gegeben wird, wird IMJUDO am Tag der Dosierung zuerst verabreicht, gefolgt von Durvalumab und dann die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.

IMJUDO, Durvalumab, und die platinbasierte Chemotherapie werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben. IMJUDO und Durvalumab werden jeweils über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben. Für Informationen zur Verabreichung der platinbasierten Chemotherapie ist die jeweilige Fachinformation zu beachten. Für Informationen zur Verabreichung der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed ist die entsprechende Fachinformation zu beachten. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und -filter zu verwenden.

Während des Zyklus 1 muss ca. 1 Stunde (höchstens 2 Stunden) nach dem Ende der IMJUDO-Infusion Durvalumab folgen. Die Infusion der platinbasierten Chemotherapie soll ca. 1 Stunde (höchstens 2 Stunden) nach dem Ende der Durvalumab-Infusion beginnen. Sofern es während des Zyklus 1 keine klinisch signifikanten Bedenken gibt, können nach Ermessen des Arztes weitere Zyklen von Durvalumab unmittelbar nach IMJUDO gegeben werden, und der zeitliche Abstand zwischen dem Ende der Durvalumab-Infusion und dem Beginn der Chemotherapie kann auf 30 Minuten verkürzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bezüglich empfohlener Behandlungsmodifikationen siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen soll eine angemessene Bewertung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss alternativer Ätiologien durchgeführt werden. Basierend auf der Schwere der Nebenwirkung soll die Behandlung mit IMJUDO in Kombination mit Durvalumab ausgesetzt und Corticosteroide angewendet werden. Nach Verbesserung auf \leq Grad 1 soll ein Ausschleichen der Corticosteroide begonnen und mindestens über 1 Monat fortgeführt werden. Wenn eine Verschlechterung oder keine Verbesserung eintritt, ist eine Erhöhung der Corticosteroid-Dosis und/oder die Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva in Betracht zu ziehen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis soll mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Ereignissen vom Grad 2 soll eine Behandlung mit 1–

2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Bei Ereignissen vom Grad 3 oder 4 soll eine Behandlung mit 2–4 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Hepatitis

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Alaninaminotransferase-, Aspartataminotransferase-, Gesamtbilirubin- sowie die alkalischen Phosphatase-Spiegel sollen vor Beginn der Behandlung und vor jeder nachfolgenden Infusion überwacht werden. Basierend auf der klinischen Bewertung ist eine zusätzliche Überwachung in Betracht zu ziehen. Eine immunvermittelte Hepatitis soll wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei allen Graden sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent gegeben werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Kolitis

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Darmperforation sowie Dickdarmperforation traten bei Patienten unter Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis/Diarrhö und einer Darmperforation überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2–4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent gegeben werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Ein Chirurg ist unverzüglich zu konsultieren bei Verdacht auf eine Darmperforation ALLER Grade.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis traten bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei einer immunvermittelten Hypothyreose soll, wie klinisch bei Grad 2–4 indiziert, eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie eingeleitet werden. Bei immunvermittelter Hyperthyreose/Thyreoiditis kann bei Grad 2–4 eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollen die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2–4 indiziert, sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung, angewendet und eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1

Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, der sich zunächst als diabetische Ketoazidose äußern kann und die, wenn sie nicht frühzeitig erkannt wird, tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome eines Diabetes mellitus Typ 1 überwacht werden. Bei symptomatischem Diabetes mellitus Typ 1 sollen die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2–4 indiziert, kann die Behandlung mit Insulin eingeleitet werden.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollen die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2–4 indiziert, sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung, angewendet und eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Immunvermittelte Nephritis

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2–4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelter Ausschlag

Immunvermittelter Ausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-1- und CTLA-4-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome eines Ausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Beim Grad 2 > 1 Woche oder bei Grad 3 und 4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Myokarditis

Immunvermittelte Myokarditis, die tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2–4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 2–4 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Wenn trotz Corticosteroiden innerhalb von 2 bis 3 Tagen keine Besserung eintritt, ist umgehend eine zusätzliche immunsuppressive Therapie einzuleiten. Nach dem Abklingen (Grad 0) soll ein Ausschleichen der Corticosteroide begonnen und über mindestens 1 Monat fortgesetzt werden.

Immunvermittelte Pankreatitis

Immunvermittelte Pankreatitis trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab können potenziell auch andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie behandelt wurden: Myasthenia gravis, Myelitis transversa, Myositis, Polymyositis, Rhabdomyolyse, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immunthrombozytopenie, nichtinfektiöse Zystitis, immunvermittelte Arthritis, Uveitis und Polymyalgia rheumatica (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2–4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden bei Patienten unter Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Schweregrad 1 oder 2 kann eine Prämedikation zur Prophylaxe nachfolgender Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden. Bei Grad 3 oder 4 sind schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion gemäß der institutionellen Standards, der entsprechenden Richtlinien für die klinische Praxis und/oder der Therapieleitlinien zu behandeln.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Metastasiertes NSCLC

Es liegen begrenzte Daten zu älteren Patienten (≥ 75 Jahre) vor, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Es wird eine sorgfältige individuelle Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Behandlung empfohlen.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Fortgeschrittenes oder nicht resezierbares hepatozelluläres Karzinom

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: *Child-Pugh-Score* B oder C, Pfortaderthrombose, Lebertransplantation, unkontrollierte Hypertonie, Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder aktuelle Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression, Ko-infektion mit Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus, aktive oder zuvor dokumentierte gastrointestinale (GI-)Blutungen innerhalb von 12 Monaten, Aszites, der innerhalb von 6 Monaten eine nicht-pharmakologische Intervention erforderte, hepatische Enzephalopathie innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Behandlung, aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmun- oder entzündliche Erkrankungen. Aufgrund fehlender Daten soll Tremelimumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Metastasiertes NSCLC

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung, aktive und/oder nicht behandelte Hirnmetastasen, Immuninsuffizienz in der Vorgeschichte, Erhalt einer systemischen Immunsuppression innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Tremelimumab oder Durvalumab, ausgenommen systemische Corticosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent); unkontrollierte interkurrente Erkrankungen; aktive Tuberkulose oder Hepatitis B- oder C- oder HIV-Infektion oder Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung mit Tremelimumab oder Durvalumab einen attenuierten Lebendimpfstoff erhalten haben. Aufgrund fehlender Daten soll Tremelimumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses, angewendet werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von systemischen Corticosteroiden, ausgenommen systemische Corticosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder von Immunsuppressiva wird vor Beginn der Tremelimumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Tremelimumab nicht empfohlen. Systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tremelimumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK-)Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Tremelimumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Tremelimumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die Zielstruktur-vermittelte Disposition sind, werden keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie wurden im Rahmen der POSEIDON-Studie bewertet und es zeigten sich, bei gleichzeitiger Behandlung, keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Tremelimumab, Durvalumab, nab-Paclitaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tremelimumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Tremelimumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Tremelimumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Plazentaängigkeit von humanen IgG2 hat Tremelimumab das Potenzial, bei Gabe an eine schwangere Frau Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft zu haben und den Fötus zu schädigen. Tierversuche lassen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich der Reproduktionstoxizität erkennen (siehe Abschnitt 5.3). IMJUDO soll während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis keine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen zum Übergang von Tremelimumab in die Muttermilch, zur Resorption und zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Milchproduktion vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG2 in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit IMJUDO und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu möglichen Auswirkungen von Tremelimumab auf die Fertilität bei Menschen oder Tieren vor. Jedoch wurde in Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung eine Infiltration mononukleärer Zellen in Prostata und Uterus beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Befunde für die Fertilität ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tremelimumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab

Die Sicherheit von Tremelimumab 300 mg als Einzeldosis in Kombination mit Durvalumab basiert auf gepoolten Daten von 462 HCC-Patienten (HCC-Pool) aus der HIMALAYA-Studie und aus einer weiteren Studie mit HCC-Patienten, der Studie 22. Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren Ausschlag (32,5 %), Pruritus (25,5 %), Diarrhö (25,3 %), Abdominalschmerzen (19,7 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (18,0 %), Fieber (13,9 %), Hypothyreose (13,0 %), Husten/produktiver Husten (10,8 %) und peripheres Ödem (10,4 %) (siehe Tabelle 3).

Die häufigsten (> 3 %) schweren Nebenwirkungen (NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Grad ≥ 3) waren erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (8,9 %), erhöhte Lipase (7,1 %), erhöhte Amylase (4,3 %) und Diarrhö (3,9 %).

Die häufigsten (> 2 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Kolitis (2,6 %), Diarrhö (2,4 %) und Pneumonie (2,2 %).

Die Häufigkeit des Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 6,5 %. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Hepatitis (1,5 %) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (1,3 %).

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie

Die Sicherheit von Tremelimumab gegeben in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie basiert auf Daten von 330 Patienten mit metastasiertem NSCLC. Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren Anämie (49,7 %), Übelkeit (41,5 %), Neutropenie (41,2 %), Ermüdung/Fatigue (36,1 %), verminderter Appetit (28,2 %), Ausschlag (25,8 %), Thrombozytopenie (24,5 %), Diarrhö (21,5 %), Leukopenie (19,4 %), Verstopfung (19,1 %), Erbrechen (18,2 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (17,6 %), Fieber (16,1 %), Infektionen der

oberen Atemwege (15,5 %), Pneumonie (14,8 %), Hypothyreose (13,3 %), Arthralgie (12,4 %), Husten/produktiver Husten (12,1 %) und Pruritus (10,9 %).

Die häufigsten (> 3 %) schweren Nebenwirkungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) waren Neutropenie (23,9 %), Anämie (20,6 %), Pneumonie (9,4 %), Thrombozytopenie (8,2 %), Leukopenie (5,5 %), Ermüdung/Fatigue (5,2 %), erhöhte Lipase (3,9 %) und erhöhte Amylase (3,6 %).

Die häufigsten (> 2 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie (11,5 %), Anämie (5,5 %), Thrombozytopenie (3 %), Kolitis (2,4 %), Diarrhö (2,4 %), Fieber (2,4 %) und febrile Neutropenie (2,1 %).

Tremelimumab wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 4,5 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Pneumonie (1,2 %) und Kolitis (0,9 %).

Tremelimumab wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 40,6 % der Patienten unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisunterbrechung führten, waren Neutropenie (13,6 %), Thrombozytopenie (5,8 %), Leukopenie (4,5 %), Diarrhö (3,0 %), Pneumonie (2,7 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,4 %), Ermüdung/Fatigue (2,4 %), erhöhte Lipase (2,4 %), Kolitis (2,1 %), Hepatitis (2,1 %) und Ausschlag (2,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt, sofern nicht anders angegeben, die Inzidenz der Nebenwirkungen für Patienten, die mit Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab im HCC-Pool von 462 Patienten behandelt wurden und die im Rahmen der POSEIDON-Studie mit IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden. In der POSEIDON-Studie erhielten 330 Patienten über einen medianen Zeitraum von 20 Wochen Tremelimumab.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen mit abnehmender Häufigkeit dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3. Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

	Tremelimumab 75 mg in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie			Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab		
	Alle Grade (%)	Grade 3-4 (%)		Alle Grade (%)	Grade 3-4 (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Infektionen der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	15,5	0,6	Häufig	8,4	0
Pneumonie ^b	Sehr häufig	14,8	7,3	Häufig	4,3	1,3
Influenza	Häufig	3,3	0	Häufig	2,2	0
Orale Candidose	Häufig	2,4	0,3	Gelegentlich	0,6	0
Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c	Gelegentlich	0,6	0,3	Häufig	1,3	0
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems						
Anämie ^d	Sehr häufig	49,7	20,6			
Neutropenie ^{d,e}	Sehr häufig	41,2	23,9			

	Tremelimumab 75 mg in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie			Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab		
	Alle Grade (%)	Grade 3-4 (%)		Alle Grade (%)	Grade 3-4 (%)	
Thrombozytopenie ^{d,f}	Sehr häufig	24,5	8,2			
Leukopenie ^{d,g}	Sehr häufig	19,4	5,5			
Febrile Neutropenie ^d	Häufig	3,0	2,1			
Panzytopenie ^d	Häufig	1,8	0,6			
Immunthrombozytopenie	Gelegentlich	0,3	0	Gelegentlich ^h	0,3	0
Endokrine Erkrankungen						
Hypothyreose ⁱ	Sehr häufig	13,3	0	Sehr häufig	13,0	0
Hyperthyreose ^j	Häufig	6,7	0	Häufig	9,5	0,2
Nebenniereninsuffizienz	Häufig	2,1	0,6	Häufig	1,3	0,2
Hypophyseninsuffizienz/Hypophysitis	Häufig	1,5	0,3	Gelegentlich	0,9	0
Thyreoiditis ^k	Häufig	1,2	0	Häufig	1,7	0
Diabetes insipidus	Gelegentlich	0,3	0,3	Selten ^l	< 0,1	0
Diabetes mellitus Typ 1	Gelegentlich	0,3	0,3	Gelegentlich ^l	0,3	< 0,1
Augenerkrankungen						
Uveitis	Gelegentlich	0,3	0	Selten ^l	< 0,1	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Verminderter Appetit ^d	Sehr häufig	28,2	1,5			
Erkrankungen des Nervensystems						
Periphere Neuropathie ^{d,m}	Häufig	6,4	0			
Enzephalitis ⁿ	Gelegentlich	0,6	0,6	Selten ^l	< 0,1	0
Myasthenia gravis	Selten ^o	< 0,1	< 0,1	Gelegentlich	0,4	0
Guillain-Barré-Syndrom	Selten ^p	< 0,1	0	Selten ^p	< 0,1	0
Meningitis	Selten ^o	0,1	0	Gelegentlich	0,2	0,2
Myelitis transversa ^q	Nicht bekannt	-	-	Nicht bekannt	-	-
Herzerkrankungen						
Myokarditis ^r	Gelegentlich	0,3	0	Gelegentlich	0,4	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Husten/produktiver Husten	Sehr häufig	12,1	0	Sehr häufig	10,8	0,2
Pneumonitis ^s	Häufig	4,2	1,2	Häufig	2,4	0,2
Dysphonie	Häufig	2,4	0	Gelegentlich	0,9	0
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	0,6	0	Gelegentlich	0,2	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Übelkeit ^d	Sehr häufig	41,5	1,8			
Diarrhö	Sehr häufig	21,5	1,5	Sehr häufig	25,3	3,9
Verstopfung ^d	Sehr häufig	19,1	0			
Erbrechen ^d	Sehr häufig	18,2	1,2			
Stomatitis ^{d,t}	Häufig	9,7	0			
Erhöhte Amylase	Häufig ^o	8,5	3,6	Häufig	8,9	4,3
Abdominalschmerzen ^u	Häufig	7,3	0	Sehr häufig	19,7	2,2
Erhöhte Lipase	Häufig ^o	6,4	3,9	Häufig	10,0	7,1
Kolitis ^v	Häufig	5,5	2,1	Häufig	3,5	2,6
Pankreatitis ^w	Häufig	2,1	0,3	Häufig	1,3	0,6
Darmperforation	Selten ^p	< 0,1	< 0,1	Selten ^p	< 0,1	< 0,1
Dickdarmperforation	Gelegentlich ^p	0,1	< 0,1	Gelegentlich ^p	0,1	< 0,1
Zöliakie	Selten ^p	0,03	0,03	Selten ^p	0,03	0,03

	Tremelimumab 75 mg in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie			Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab		
	Alle Grade (%)	Grade 3-4 (%)		Alle Grade (%)	Grade 3-4 (%)	
Leber- und Gallenerkrankungen						
Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht ^x	Sehr häufig	17,6	2,1	Sehr häufig	18,0	8,9
Hepatitis ^y	Häufig	3,9	0,9	Häufig	5,0	1,7
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Alopezie ^d	Sehr häufig	10,0	0			
Ausschlag ^z	Sehr häufig	25,8	1,5	Sehr häufig	32,5	3,0
Pruritus	Sehr häufig	10,9	0	Sehr häufig	25,5	0
Dermatitis ^{aa}	Gelegentlich	0,6	0	Häufig	1,3	0
Nachtschweiß	Gelegentlich	0,6	0	Häufig	1,3	0
Pemphigoid	Gelegentlich	0,3	0,3	Gelegentlich	0,2	0
Erkrankungen der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Arthralgie	Sehr häufig	12,4	0,3			
Myalgie	Häufig	4,2	0	Häufig	3,5	0,2
Myositis ^{bb}	Gelegentlich	0,3	0,3	Gelegentlich	0,6	0,2
Polymyositis ^{bb}	Gelegentlich	0,3	0,3	Gelegentlich	0,2	0,2
Immunvermittelte Arthritis	Gelegentlich ^o	0,2	0	Gelegentlich	0,6	0
Polymyalgia rheumatica	Nicht bekannt ^{cc}	-	-	Gelegentlich	0,6	0,2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	Häufig	6,4	0,3	Häufig	4,5	0,4
Dysurie	Häufig	1,5	0	Häufig	1,5	0
Nephritis ^{dd}	Gelegentlich	0,6	0	Gelegentlich	0,6	0,4
Nichtinfektiöse Zystitis	Gelegentlich	0,3	0	Selten ^l	< 0,1	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Ermüdung/Fatigue ^d	Sehr häufig	36,1	5,2			
Fieber	Sehr häufig	16,1	0	Sehr häufig	13,9	0,2
Peripheres Ödem ^{ee}	Häufig	8,5	0	Sehr häufig	10,4	0,4
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^{ff}	Häufig	3,9	0,3	Häufig	1,3	0

^a umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.

^b umfasst *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie, Pneumonie und bakterielle Pneumonie.

^c umfasst Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.

^d Nebenwirkung basiert ausschließlich auf Nebenwirkungen der Chemotherapie in der POSEIDON-Studie.

^e umfasst Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl.

^f umfasst verminderte Thrombozytenzahl und Thrombozytopenie.

^g umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen.

^h berichtet in Studien außerhalb des HCC-Pools. Häufigkeit basiert auf der POSEIDON-Studie.

ⁱ umfasst erhöhte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut, Hypothyreose und immunvermittelte Hypothyreose.

^j umfasst erniedrigte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut und Hyperthyreose.

^k umfasst autoimmune Thyreoiditis, immunvermittelte Thyreoiditis, Thyreoiditis und subakute Thyreoiditis.

^l berichtet in Studien außerhalb des HCC-Pools. Häufigkeit basiert auf gepoolten Datensätzen von Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden.

^m umfasst periphere Neuropathie, Parästhesie und periphere sensorische Neuropathie.

- ⁿ umfasst Enzephalitis und autoimmune Enzephalitis.
- ^o berichtet in Studien außerhalb der POSEIDON-Studie. Häufigkeit basiert auf gepoolten Datensätzen von Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden.
- ^p berichtet außerhalb der POSEIDON-Studie und des HCC-Pools. Häufigkeit basiert auf den Ergebnissen von gepoolten Datensätzen von Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden.
- ^q berichtet außerhalb der POSEIDON-Studie und des HCC-Pools.
- ^r umfasst autoimmune Myokarditis.
- ^s umfasst immunvermittelte Pneumonitis und Pneumonitis.
- ^t umfasst Schleimhautentzündung und Stomatitis.
- ^u umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.
- ^v umfasst Kolitis, Enteritis und Enterokolitis.
- ^w umfasst autoimmune Pankreatitis, Pankreatitis und akute Pankreatitis.
- ^x umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.
- ^y umfasst autoimmune Hepatitis, Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, Hepatotoxizität, akute Hepatitis und immunvermittelte Hepatitis.
- ^z umfasst Ekzem, Erythem, Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag und pustulösen Ausschlag.
- ^{aa} umfasst Dermatitis und immunvermittelte Dermatitis.
- ^{bb} umfasst Rhabdomyolyse, Myositis und Polymyositis.
- ^{cc} Nebenwirkung wurde nicht in der POSEIDON-Studie beobachtet, wurde jedoch bei Patienten berichtet, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab in klinischen Studien außerhalb des POSEIDON-Datensatzes behandelt wurden.
- ^{dd} umfasst autoimmune Nephritis und immunvermittelte Nephritis.
- ^{ee} umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.
- ^{ff} umfasst Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Urtikaria.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tremelimumab ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung und/oder nach Absetzen der Behandlung von Tremelimumab ab. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen beruhen auf 2280 Patienten aus neun Studien mit verschiedenen Tumorarten, die 75 mg Tremelimumab alle 4 Wochen oder 1 mg/kg alle 4 Wochen in Kombination mit 1500 mg Durvalumab alle 4 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 Wochen erhielten. Dieser kombinierte Sicherheitsdatensatz schließt die POSEIDON-Studie aus (sowie Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und mit platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden). Details über signifikante Nebenwirkungen von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zu Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab beobachtet wurden.

Die nachstehenden Daten spiegeln auch Informationen über signifikante Nebenwirkungen von Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab im HCC-Pool (n=462) wider.

Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 86 Patienten (3,8 %) eine immunvermittelte Pneumonitis auf, einschließlich Grad 3 bei 30 Patienten (1,3 %), Grad 4 bei 1 Patienten (< 0,1 %) und Grad 5 (tödlich) bei 7 Patienten (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 8–912 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 79 der 86 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Sieben

Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 39 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 51 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Pneumonitis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2 %) und Grad 5 (tödlich) bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 5–774 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 5 dieser 6 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

Immunvermittelte Hepatitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 80 Patienten (3,5 %) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 48 Patienten (2,1 %), Grad 4 bei 8 Patienten (0,4 %) und Grad 5 (tödlich) bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 36 Tage (Bereich: 1–533 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 68 der 80 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Acht Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 27 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 34 Patienten (7,4 %) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 20 Patienten (4,3 %), Grad 4 bei 1 Patienten (0,2 %) und Grad 5 (tödlich) bei 3 Patienten (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 13–313 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 32 dieser 34 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Neun Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 13 Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 167 Patienten (7,3 %) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 76 Patienten (3,3 %) und Grad 4 bei 3 Patienten (0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 3–906 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 151 der 167 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Zweiundzwanzig Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 54 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 141 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 31 Patienten (6,7 %) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (3,7 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 23 Tage (Bereich: 2–479 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 28 dieser 31 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Vier Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 5 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 29 Patienten auf.

In Studien außerhalb des HCC-Pools wurde bei Patienten, die Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab erhielten, (selten) eine Darmperforation beobachtet.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 209 Patienten (9,2 %) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 6 Patienten (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 1–624 Tage). Dreizehn Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 8 dieser 13 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 52 Patienten auf. Der immunvermittelten Hypothyreose ging bei 25 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose bzw. bei 2 Patienten eine immunvermittelte Thyreoiditis voraus.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 46 Patienten (10,0 %) eine immunvermittelte Hypothyreose auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 26–763 Tage). Ein Patient erhielt eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei allen Patienten war eine andere Therapie erforderlich, einschließlich einer Hormonersatztherapie. Rekonvaleszenz trat bei 6 Patienten auf. Der immunvermittelten Hypothyreose ging bei 4 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose voraus.

Immunvermittelte Hyperthyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 62 Patienten (2,7 %) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 5 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 33 Tage (Bereich: 4–176 Tage). Achtzehn Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 11 dieser 18 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei dreiundfünfzig Patienten war eine andere Therapie erforderlich (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker). Die Behandlung wurde bei einem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 21 Patienten (4,5 %) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 30 Tage (Bereich: 13–60 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Corticosteroide und alle 4 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei zwanzig Patienten war eine andere Therapie erforderlich (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker). Die Behandlung wurde bei einem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 17 Patienten auf.

Immunvermittelte Thyreoiditis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 15 Patienten (0,7 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 22–141 Tage). Fünf Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 2 dieser 5 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei dreizehn Patienten war eine andere Therapie erforderlich, wie Hormonersatztherapie, Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker. Die Behandlung wurde bei keinem Patienten aufgrund von immunvermittelter Thyreoiditis abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 56 Tage (Bereich: 7–84 Tage). Zwei Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 1 dieser 2 Patienten erhielt eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei allen Patienten war eine andere Therapie erforderlich, einschließlich einer Hormonersatztherapie. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 33 Patienten (1,4 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 16 Patienten (0,7 %) und Grad 4 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 105 Tage (Bereich: 20–428 Tage). Zweiunddreißig Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 10 dieser 32 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei einem Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 11 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 64 Tage (Bereich: 43–504 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 1 dieser 6 Patienten erhielt eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 6 Patienten (0,3 %) ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1 auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %) und Grad 4 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 58 Tage (Bereich: 7–220 Tage). Alle Patienten benötigten Insulin. Die Behandlung wurde bei 1 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 1 Patienten auf.

In Studien außerhalb des HCC-Pools wurde bei Patienten, die Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab erhielten, (gelegentlich) ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 16 Patienten (0,7 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 8 Patienten (0,4 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 123 Tage (Bereich: 63–388 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 8 dieser 16 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei vier Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 7 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 5 Patienten (1,1 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 149 Tage (Bereich: 27–242 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 1 dieser 4 Patienten erhielt eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei drei Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelte Nephritis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 9 Patienten (0,4 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 79 Tage (Bereich: 39–183 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 7 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 4 Patienten (0,9 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (0,4 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 53 Tage (Bereich: 26–242 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 3 dieser 4 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes

Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

Immunvermittelter Ausschlag

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 112 Patienten (4,9 %) ein immunvermittelter Ausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) auf, einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (0,7 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 35 Tage (Bereich: 1–778 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 57 dieser 112 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 65 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 26 Patienten (5,6 %) ein immunvermittelter Ausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) auf, einschließlich Grad 3 bei 9 Patienten (1,9 %) und Grad 4 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 25 Tage (Bereich: 2–933 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Corticosteroide und 14 dieser 26 Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 19 Patienten auf.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) traten bei 45 Patienten (2,0 %) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Es gab keine Ereignisse von Grad 4 oder 5.

Laborwertabweichungen

Bei Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie in der POSEIDON-Studie behandelt wurden (n=330), war der Anteil von Patienten, bei denen eine Veränderung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder Grad 4 auftrat, wie folgt: 6,2 % für Alaninaminotransferase erhöht, 5,2 % für Aspartataminotransferase erhöht, 4,0 % für Blutkreatinin erhöht, 9,4 % für Amylase erhöht und 13,6 % für Lipase erhöht. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Veränderung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN (*upper limit of normal*; oberer Normwert) zu $>$ ULN auftrat, betrug 24,8 % und für eine Veränderung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN (*lower limit of normal*; unterer Normwert) auf $<$ LLN betrug 32,9 %.

Klasseneffekte der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Es wurden Fälle der folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren berichtet, die auch während der Behandlung mit Tremelimumab auftreten können: exokrine Pankreasinsuffizienz.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Die Immunogenität von Tremelimumab basiert auf den gepoolten Daten von 2075 Patienten, die mit 75 mg oder 1 mg/kg Tremelimumab behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (*anti-drug antibodies*, ADA) waren. Zweihundertzweiundfünfzig Patienten (12,1 %) wurden positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper gegen Tremelimumab wurden bei 10,0 % (208/2075) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tremelimumab und hatte auch keinen erkennbaren Einfluss auf die Sicherheit.

In der HIMALAYA-Studie wurden von den 182 Patienten, die mit Tremelimumab 300 mg als Einzeldosis in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von ADA gegen Tremelimumab waren, 20 Patienten (11,0 %) positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper gegen Tremelimumab wurden bei 4,4 % (8/182) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine erkennbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Sicherheit.

In der POSEIDON-Studie wurden von den 278 Patienten, die mit 75 mg Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab 1500 mg alle 3 Wochen und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von ADA waren, 38 Patienten (13,7 %) positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper gegen Tremelimumab wurden bei 11,2 % (31/278) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine erkennbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Sicherheit.

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte Daten für HCC-Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter vor.

In der POSEIDON-Studie wurden bei Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, einige Unterschiede bezüglich der Sicherheit zwischen älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Die Sicherheitsdaten von Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, sind limitiert auf insgesamt 74 Patienten. Bei 35 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, gab es eine höhere Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen und eine höhere Abbruchrate jeglicher Studienbehandlungen aufgrund von Nebenwirkungen (45,7 % bzw. 28,6 %), verglichen mit 39 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, die nur eine platinbasierte Chemotherapie erhielten (35,9 % bzw. 20,5 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Informationen zu einer Überdosierung mit Tremelimumab liegen nicht vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine entsprechende symptomatische Behandlung muss unverzüglich eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate. ATC-Code: L01FX20

Wirkmechanismus

Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen (CTLA-4) wird primär auf der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimiert. Die Interaktion zwischen CTLA-4 und seinen Liganden CD80 und CD86 begrenzt die Aktivierung von Effektor-T-Zellen durch eine Reihe potentieller Mechanismen, primär durch Einschränkung der co-stimulierenden Signalgebung durch CD28.

Tremelimumab ist ein selektiver, vollständig humaner IgG2-Antikörper, der die Interaktion von CTLA-4 mit CD80 und CD86 blockiert und somit die Aktivierung und Proliferation der T-Zellen verstärkt, was zu vermehrter Diversität der T-Zellen und verstärkter Anti-Tumoraktivität führt.

Die Kombination von Tremelimumab, einem CTLA-4-Inhibitor, und Durvalumab, einem PD-L1-Inhibitor, resultiert in einer verbesserten Anti-Tumor-Antwort bei metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und hepatozellulärem Karzinom.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

HCC - HIMALAYA-Studie

Die Wirksamkeit von IMJUDO 300 mg als Einzeldosis in Kombination mit Durvalumab wurde in der HIMALAYA-Studie untersucht, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit Patienten mit bestätigtem, nicht resezierbarem HCC (*unresectable HCC*, uHCC), die keine vorherige systemische Behandlung gegen das HCC erhalten haben. Die Studie umfasste Patienten mit *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)-Stadium C oder -Stadium B (nicht zugänglich für eine lokoregionäre Therapie) und mit einem *Child-Pugh-Score* Klasse A.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Hirnmetastasen oder Hirnmetastasen in der Vorgeschichte; mit Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus-Koinfektion; mit aktiven oder zuvor dokumentierten gastrointestinalen (GI-)Blutungen innerhalb von 12 Monaten; mit Aszites, der innerhalb von 6 Monaten eine nicht-pharmakologische Intervention erforderte; mit hepatischer Enzephalopathie innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Behandlung; mit aktiven oder zuvor dokumentierten Autoimmun- oder entzündlichen Erkrankungen.

Patienten mit Ösophagusvarizen wurden eingeschlossen, mit Ausnahme von Patienten mit aktiven oder zuvor dokumentierten gastrointestinalen Blutungen innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn.

Die Randomisierung wurde nach makrovaskulärer Invasion (MVI) (ja vs. nein), nach Ätiologie der Lebererkrankung (bestätigtes Hepatitis-B-Virus vs. bestätigtes Hepatitis-C-Virus vs. andere) und nach dem ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) stratifiziert (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG). In der HIMALAYA-Studie wurden 1171 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten:

- Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen
- IMJUDO 300 mg als Einzeldosis + Durvalumab 1500 mg, gefolgt von Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen
- Sorafenib 400 mg zweimal täglich

Die Tumorbeurteilungen erfolgten alle 8 Wochen in den ersten 12 Monaten und danach alle 12 Wochen. Die Beurteilungen in Bezug auf das Überleben erfolgten monatlich in den ersten 3 Monaten nach Beendigung der Behandlung und danach alle 2 Monate.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) für den Vergleich von IMJUDO 300 mg als Einzeldosis in Kombination mit Durvalumab vs. Sorafenib. Die sekundären Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS), die vom Prüfarzt bewertete objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR) und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR) gemäß RECIST v1.1.

Die demografischen sowie krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Studienarmen gut ausgewogen. Die demografischen Eigenschaften der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn waren wie folgt: männlich (83,7 %), Alter < 65 Jahre (50,4 %), weiß (44,6 %), asiatisch (50,7 %), schwarz oder afroamerikanisch (1,7 %), andere ethnische Herkunft (2,3 %), ECOG-PS 0 (62,6 %), *Child-Pugh-Score* Klasse A (99,5 %), makrovaskuläre Invasion

(25,2 %), extrahepatische Ausbreitung (53,4 %), Baseline-AFP-Wert < 400 ng/ml (63,7 %), Baseline-AFP-Wert ≥ 400 ng/ml (34,5 %), virale Ätiologie; Hepatitis-B-Virus (30,6 %), Hepatitis-C-Virus (27,2 %), nicht infiziert (42,2 %), auswertbare PD-L1-Daten (86,3 %), PD-L1-*tumour area positivity* (TAP)-Wert ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1-TAP-Wert < 1 % (48,3 %) [VENTANA PD-L1 (SP263) IHC-Assay].

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse aus der HIMALAYA-Studie für IMJUDO 300 mg mit Durvalumab vs. Sorafenib

	IMJUDO 300 mg + Durvalumab (n = 393)	Sorafenib (n = 389)
Dauer des <i>Follow-up</i>		
Medianes <i>Follow-up</i> (Monate) ^a	33,2	32,2
OS		
Anzahl Todesfälle (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Medianes OS (Monate) (95%-KI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95%-KI)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-Wert ^b	0,0035	
PFS		
Anzahl Ereignisse (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Medianes PFS (Monate) (95%-KI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (95%-KI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%)^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Vollständiges Ansprechen n (%)	12 (3,1)	0
Partielles Ansprechen n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Mediane DoR (Monate)	22,3	18,4

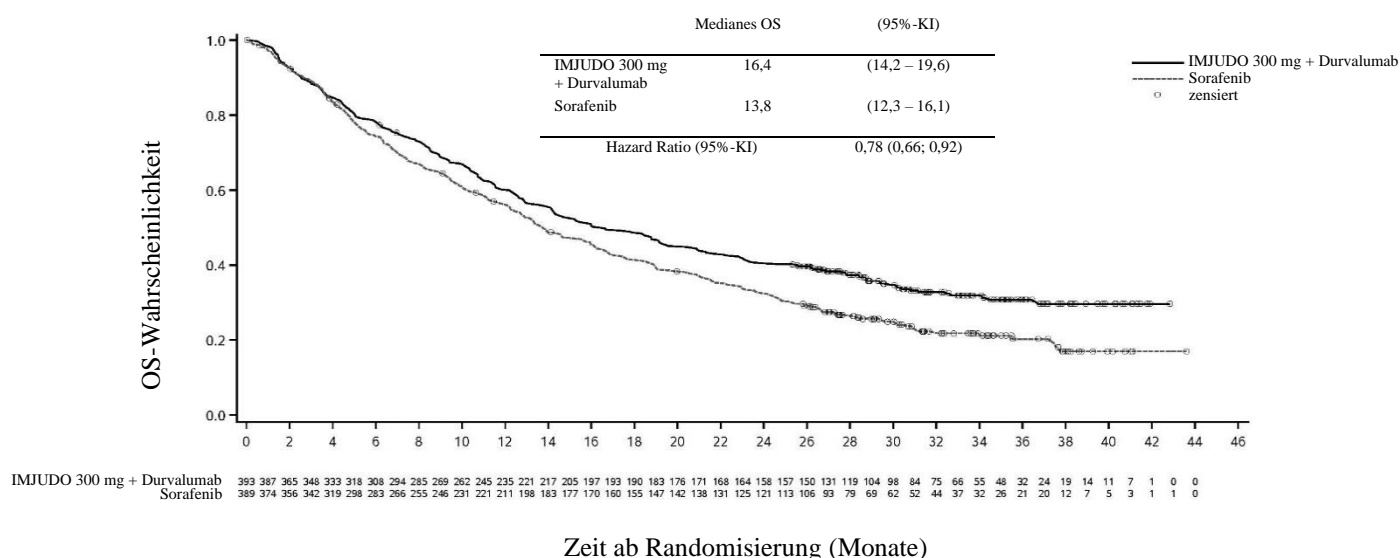
^a Berechnet nach dem umgekehrten Kaplan-Meier-Verfahren (mit umgekehrtem Zensurindikator).

^b basierend auf einer *Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function* mit O'Brien-Fleming-Typ-Grenze und mit der tatsächlichen Anzahl der beobachteten Ereignisse betrug die Grenze für die Feststellung der statistischen Signifikanz 0,0398 für IMJUDO 300 mg + Durvalumab vs. Sorafenib ([Lan und DeMets 1983](#)).

^c Bestätigtes vollständiges Ansprechen.

KI=Konfidenzintervall

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des OS



NSCLC - POSEIDON-Studie

Mit der POSEIDON-Studie sollte die Wirksamkeit von Durvalumab mit oder ohne IMJUDO in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie untersucht werden. POSEIDON war eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 1013 Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensibilisierende epidermale Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutation oder genomische Tumoraberration vom Typ anaplastische Lymphomkinase (ALK). Patienten mit histologisch oder zytologisch dokumentiertem metastasiertem NSCLC waren für die Aufnahme in die Studie geeignet. Die Patienten hatten keine vorhergehende Chemotherapie oder eine andere systemische Therapie des metastasierten NSCLC erhalten. Vor der Randomisierung wurde bei den Patienten der Tumor-PD-L1-Status mittels Ventana PD-L1 (SP263) Assay bestätigt. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme einen *World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group(EGCO)-Performance-Status* von 0 oder 1.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiver oder vorbestehender dokumentierter Autoimmunerkrankung; aktiven und/oder unbehandelten Hirnmetastasen; Immuninsuffizienz in der Vorgeschichte; Erhalt einer systemischen Immunsuppression innerhalb von 14 Tagen vor Beginn von IMJUDO oder Durvalumab; ausgenommen systemische Corticosteroide in physiologischer Dosis; aktiver Tuberkulose oder Hepatitis-B- oder -C- oder HIV-Infektion; oder Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor oder nach Beginn von IMJUDO und/oder Durvalumab einen attenuierten Lebendimpfstoff erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Randomisierung wurde nach PD-L1-Expression auf Tumorzellen (TC) ($TC \geq 50\%$ vs. $TC < 50\%$), Krankheitsstadium (Stadium IVA vs. Stadium IVB, gemäß der 8. Ausgabe des *American Joint Committee on Cancer*) und Histologie (Nicht-Plattenepithel vs. Plattenepithel) stratifiziert.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten:

- Arm 1: IMJUDO 75 mg mit Durvalumab 1500 mg und platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie. Eine fünfte Dosis IMJUDO 75 mg wurde in Woche 16 parallel zu Durvalumab Dosis 6 gegeben.
- Arm 2: Durvalumab 1500 mg und platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie.

- Arm 3: platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen. Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes 2 zusätzliche Zyklen erhalten, bei entsprechender klinischer Indikation (insgesamt 6 Zyklen nach der Randomisierung).

Die Patienten erhielten eines der folgenden platinbasierten Chemotherapieregime:

- Nicht-Plattenepithel-NSCLC
 - Pemetrexed 500 mg/m² mit Carboplatin AUC 5-6 oder Cisplatin 75 mg/m² alle 3 Wochen. Sofern dies nicht vom Prüfarzt als kontraindiziert beurteilt wurde, konnte eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed gegeben werden.
- Plattenepithel-NSCLC
 - Gemcitabin 1000 oder 1250 mg/m² an den Tagen 1 und 8 mit Cisplatin 75 mg/m² oder Carboplatin AUC 5-6 an Tag 1 alle 3 Wochen.
- Nicht-Plattenepithel- oder Plattenepithel-NSCLC
 - Nab-Paclitaxel 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 mit Carboplatin AUC 5-6 an Tag 1 alle 3 Wochen.

IMJUDO wurde bis zu maximal 5 Dosen gegeben, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftraten. Durvalumab und (gegebenenfalls) eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed wurden bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt.

Tumorbeurteilungen wurden in Woche 6 und Woche 12 ab dem Datum der Randomisierung durchgeführt und danach alle 8 Wochen bis zur bestätigten objektiven Krankheitsprogression. Nach Beendigung der Therapie wurden alle 2 Monate Daten zum Überleben erhoben.

Die dualen primären Endpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) für Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm 2) vs. platinbasierte Chemotherapie allein (Arm 3). Die wichtigsten sekundären Endpunkte der Studie waren PFS und OS für IMJUDO + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm 1) und platinbasierte Chemotherapie allein (Arm 3). Die sekundären Endpunkte umfassten objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR) und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR). PFS, ORR und DoR wurden durch eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung (*blinded independent central review*, BICR) gemäß RECIST v1.1 bewertet.

Die demografischen sowie krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Studienarmen gut ausgewogen. Die demografischen Eigenschaften der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn waren wie folgt: männlich (76,0 %), Alter \geq 65 Jahre (47,1 %), Alter \geq 75 Jahre (11,3 %), medianes Alter 64 Jahre (Bereich: 27 bis 87 Jahre), weiß (55,9 %), asiatisch (34,6 %), schwarz oder afroamerikanisch (2,0 %), andere (7,6 %), nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (84,2 %), Raucher oder Ex-Raucher (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %) und WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Die Krankheitscharakteristika waren wie folgt: Stadium IVA (50,0 %), Stadium IVB (49,6 %), histologische Subgruppen von Plattenepithel (36,9 %), Nicht-Plattenepithel (62,9 %), Hirnmetastasen (10,5 %), PD-L1-Expression TC \geq 50 % (28,8 %) und PD-L1-Expression TC < 50 % (71,1 %).

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für IMJUDO + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm 1) gegenüber platinbasierter Chemotherapie allein (Arm 3). Für IMJUDO + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS vs. platinbasierte Chemotherapie allein. Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst.

Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse aus der POSEIDON-Studie

	Arm 1: IMJUDO + Durvalumab+ platinbasierte Chemotherapie (n=338)	Arm 3: platinbasierte Chemotherapie (n=337)
OS^a		
Anzahl Todesfälle (%)	251 (74,3)	285 (84,6)

	Arm 1: IMJUDO + Durvalumab+ platinbasierte Chemotherapie (n=338)	Arm 3: platinbasierte Chemotherapie (n=337)
Medianes OS (Monate) (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-Wert ^c	0,00304	
PFS ^a		
Anzahl Ereignisse (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medianes PFS (Monate) (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-Wert ^c	0,00031	
ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Vollständiges Ansprechen n (%)	2 (0,6)	0
Partielles Ansprechen n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Mediane DoR (Monate) (95%-KI) ^{d,e}	9,5 (7,2; NE)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Ergebnisse für PFS zum *Cut-off*-Datum 24.Juli 2019 (medianes *Follow-up* 10,15 Monate). Ergebnisse für OS zum *Cut-off*-Datum 12.März 2021 (medianes *Follow-up* 34,86 Monate). Die Grenzen zur Festlegung der Wirksamkeit (Arm 1 vs. Arm 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-seitig) wurden mittels *Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function* ermittelt, die einem O'Brien-Fleming-Ansatz nahekommt. PFS wurde mittels BICR gemäß RECIST v1.1 bewertet.

^b HR wurden auf Grundlage eines Cox-pH-Modells ermittelt, stratifiziert nach PD-L1, Histologie und Krankheitsstadium.

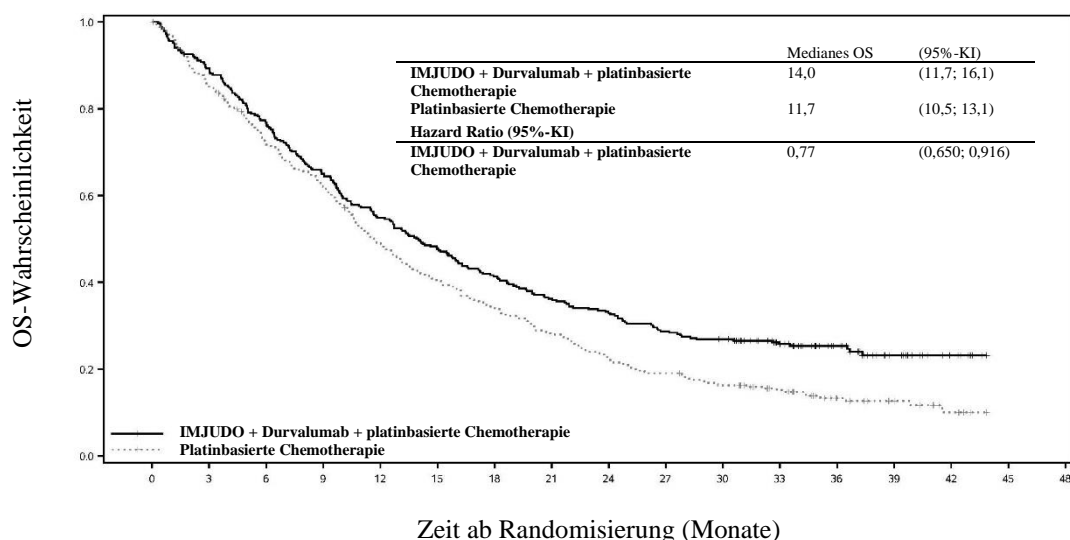
^c 2-seitiger p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1, Histologie und Krankheitsstadium.

^d Bestätigtes objektives Ansprechen (OR).

^e *Post-hoc*-Analyse.

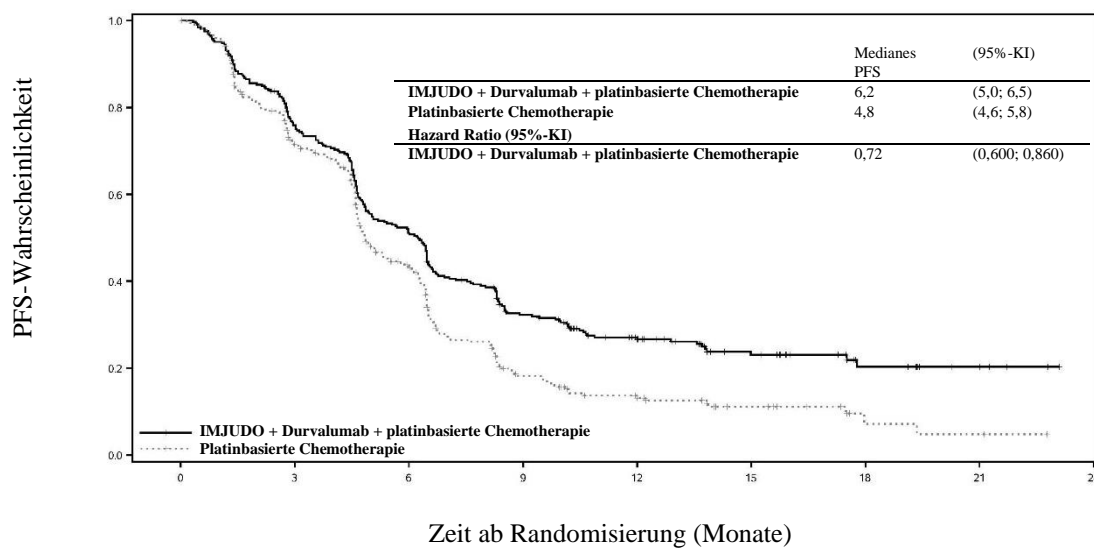
NE=nicht erreicht, KI=Konfidenzintervall

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve des OS



Anzahl Patienten unter Risiko																
Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinbasierte Chemotherapie	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

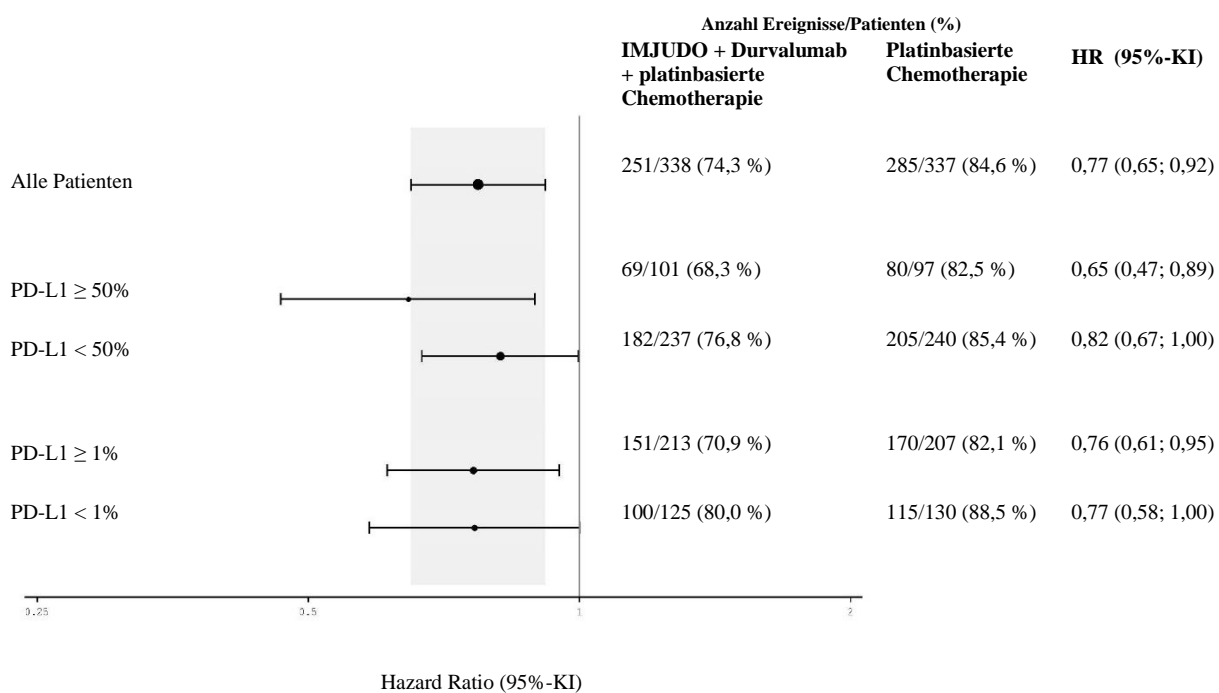
Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurve des PFS



Anzahl Patienten unter Risiko									
Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinbasierte Chemotherapie	337	219	121	43	23	12	3	2	0

In Abbildung 4 sind die Wirksamkeitsergebnisse des OS nach Tumor PD-L1-Expression aus vordefinierten Subgruppenanalysen zusammengefasst.

Abbildung 4. Forest-Plot des OS nach PD-L1-Expression für IMJUDO + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie



Ältere Patienten

Insgesamt wurden 75 Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren in die IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie (n=35) und alleiniger platinbasierter Chemotherapie (n = 40) Arme der POSEIDON-Studie aufgenommen. Eine explorative HR von 1,05 (95 %-KI: 0,64; 1,71) für das Gesamtüberleben wurde für IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierter Chemotherapie innerhalb dieser Studiensubgruppe beobachtet. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Subgruppenanalyse können keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen werden, aber Vorsicht ist geboten, wenn dieses Behandlungsschema für ältere Patienten in Erwägung gezogen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMJUDO in Kombination mit Durvalumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Die Studie D419EC00001 war eine multizentrische, offene Dosisfindungs- und Dosisexpansionsstudie zur Beurteilung der Sicherheit, vorläufigen Wirksamkeit und Pharmakokinetik von IMJUDO in Kombination mit Durvalumab, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenen malignen soliden Tumoren (mit Ausnahme von Primärtumoren des zentralen Nervensystems), die eine Krankheitsprogression hatten und für die keine Standardbehandlung existiert. In die Studie aufgenommen wurden 50 pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit den Primärtumor-Kategorien: Neuroblastom, solider Tumor und Sarkom. Die Patienten erhielten 1 mg/kg IMJUDO entweder in Kombination mit 20 mg/kg Durvalumab oder mit 30 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen intravenös über 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie alle 4 Wochen. In der Dosisfindungsphase ging der Kombinationstherapie von IMJUDO mit Durvalumab ein einziger Zyklus mit Durvalumab voraus. 8 Patienten in dieser Phase brachen jedoch die Behandlung vor der Anwendung von IMJUDO ab. Daher erhielten von den 50 in die Studie aufgenommenen Patienten 42 IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und 8 nur Durvalumab. In der Dosisexpansionsphase wurde eine ORR von 5,0 % (1/20 Patienten) in dem Analysenset berichtet, der bezüglich des Ansprechens auswertbar war. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den bekannten Sicherheitsprofilen von IMJUDO und Durvalumab bei Erwachsenen beobachtet. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Tremelimumab wurde für Tremelimumab als Monotherapie, in Kombination mit Durvalumab und in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie untersucht.

Die PK von Tremelimumab wurde bei Patienten bei Dosierungen zwischen 75 mg bis 750 mg oder 10 mg/kg intravenös einmal alle 4 oder 12 Wochen als Monotherapie oder als Einzeldosis von 300 mg untersucht. Die PK-Exposition erhöhte sich dosisproportional (lineare PK) bei Dosen von ≥ 75 mg. Der Steady-State wurde nach etwa 12 Wochen erreicht. Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse, die die Patienten umfasste (n=1605), die Tremelimumab als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln im Dosisbereich von ≥ 75 mg (oder 1 mg/kg) alle 3 oder 4 Wochen erhielten, betrugen die geschätzte Tremelimumab-Clearance (CL) und das Verteilungsvolumen (*volume of distribution*, Vd) 0,309 l/Tag beziehungsweise 6,33 l. Die terminale Halbwertszeit betrug etwa 14,2 Tage. Primäre Eliminationswege von Tremelimumab sind Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder Elimination des Antikörper-Zielprotein-Komplexes.

Besondere Patientengruppen

Alter (18–87 Jahre), Körpergewicht (34–149 kg), Geschlecht, positiver Anti-Wirkstoff-Antikörper-(ADA)-Status, Albuminwerte, LDH-Werte, Kreatininwerte, Tumortyp, ethnische Herkunft oder ECOG/WHO-Status hatten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die PK von Tremelimumab.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Leichte (Kreatinin-Clearance (CrCL) 60 bis 89 ml/min) und mäßige Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatinin-Clearance (CrCL) 30 bis 59 ml/min) hatten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die PK von Tremelimumab. Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsbeeinträchtigung (CrCL 15 bis 29 ml/min) auf die PK von Tremelimumab sind nicht bekannt; es kann keine Aussage getroffen werden, ob möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich ist. Da monoklonale IgG-Antikörper jedoch nicht primär über den renalen Weg ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass eine Veränderung der Nierenfunktion die Tremelimumab-Exposition beeinflusst.

Beeinträchtigung der Leber

Leichte Beeinträchtigung der Leber (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin $>$ 1,0 bis 1,5-fach ULN und beliebiger AST-Wert) und mäßige Beeinträchtigung der Leber (Bilirubin $>$ 1,5 bis 3-fach ULN und beliebiger AST-Wert) hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf die PK von Tremelimumab. Die Auswirkungen einer schweren Beeinträchtigung der Leber (Bilirubin $>$ 3,0-fach ULN und beliebiger AST-Wert) auf die PK von Tremelimumab sind nicht bekannt; es kann keine Aussage getroffen werden, ob möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich ist. Da monoklonale IgG-Antikörper nicht primär über den hepatischen Weg eliminiert werden, ist allerdings nicht zu erwarten, dass eine Veränderung der Leberfunktion einen Einfluss auf die Exposition von Tremelimumab hat.

Kinder und Jugendliche

Die PK von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab wurde in einer Studie mit 50 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren, in der Studie D419EC00001, untersucht. Die Patienten erhielten 1 mg/kg Tremelimumab entweder in Kombination mit 20 mg/kg Durvalumab oder in Kombination mit 30 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen intravenös über 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie alle 4 Wochen. Basierend auf der Analyse der Populations-PK war die systemische Exposition von Tremelimumab bei pädiatrischen Patienten \geq 35 kg, die 1 mg/kg Tremelimumab alle 4 Wochen erhielten, vergleichbar mit der Exposition bei Erwachsenen, die 1 mg/kg alle 4 Wochen erhielten, wohingegen die Exposition bei pädiatrischen Patienten $<$ 35 kg im Vergleich zu Erwachsenen niedriger war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tiertoxikologie

In der chronischen 6-monatigen Studie an Cynomolgus-Affen war die Gabe von Tremelimumab mit einem dosisabhängigen Auftreten von anhaltendem Durchfall und Ausschlag, Schorf und offenen Wunden verbunden, die dosislimitierend waren. Diese klinischen Anzeichen waren ebenfalls mit vermindertem Appetit und Gewichtsverlust sowie geschwollenen peripheren Lymphknoten assoziiert. Die histopathologischen Befunde, die mit den beobachteten klinischen Anzeichen übereinstimmten, umfassten reversible chronische Entzündungen im Zäkum und im Kolon sowie mononukleäre Zellinfiltration in die Haut und Hyperplasie in lymphatischen Geweben.

Eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenz und des Schweregrads der mononukleären Zellinfiltration, mit oder ohne Entzündung der mononukleären Zellen, wurde in der Speicheldrüse, dem Pankreas (Azinus), der Schilddrüse, den Nebenschilddrüsen, den Nebennieren, dem Herzen, dem Ösophagus, der Zunge, dem periportalen Leberbereich, der Skelettmuskulatur, der Prostata, dem Uterus, der Hypophyse, dem Auge (Konjunktiva, extraokulare Muskeln) und dem *Plexus choroideus* des Gehirns beobachtet. In dieser Studie wurde bei Tieren, die mit der niedrigsten Dosis von 5 mg/kg/Woche behandelt wurden, kein NOAEL ermittelt; jedoch wurde die mittlere Dosis von 15 mg/kg/Woche als höchste nicht schwer toxische Dosis (*Highest Non-Severely Toxic Dose*, HNSTD) eingestuft. Diese Dosis wies eine expositionsbasierte Sicherheitsspanne von 1,77–5,33 gegenüber einer klinisch

relevanten Exposition auf, basierend auf dem klinischen Dosierungsregime von entweder 300 mg als Einzeldosis oder 75 mg alle drei Wochen.

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene und genotoxische Potential von Tremelimumab wurde nicht untersucht.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurde eine mononukleäre Zellinfiltration in Prostata und Uterus beobachtet. Da keine Fertilitätsstudien an Tieren mit Tremelimumab durchgeführt wurden, ist die Relevanz dieser Befunde für die Fertilität nicht bekannt. In Reproduktionsstudien war die Gabe von Tremelimumab an trächtige Cynomolgus-Affen während des Zeitraums der Organogenese nicht mit maternaler Toxizität oder Auswirkungen auf Schwangerschaftsverluste, fötales Gewicht oder externe, viszerale, skelettale Anomalien oder Gewichte ausgewählter fötaler Organe assoziiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre bei 2 °C – 8 °C.

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 48 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Zubereitung nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die hergestellte Infusionslösung unverzüglich verwendet werden. Bei nicht sofortiger Anwendung liegen die Lagerungszeit und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders. Sie würden normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Fehlendes mikrobiologisches Wachstum wurde in der gebrauchsfertigen Lösung für bis zu 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C und bis zu 48 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Zubereitung nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zwei Packungsgrößen von IMJUDO sind erhältlich:

- 1,25 ml (entsprechend 25 mg Tremelimumab) Konzentrat in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem elastomeren Stopfen und violetterm Flip-Off-Verschluss aus Aluminium. Packungsgröße 1 Einzeldosis-Durchstechflasche.
- 15 ml (entsprechend 300 mg Tremelimumab) Konzentrat in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem elastomeren Stopfen und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss aus Aluminium. Packungsgröße 1 Einzeldosis-Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Lösung

IMJUDO wird als Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und enthält keine Konservierungsmittel, eine aseptische Arbeitsweise ist einzuhalten.

- Kontrollieren Sie das Arzneimittel visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbung. IMJUDO ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe, verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind. Durchstechflasche nicht schütteln.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen der/den IMJUDO-Durchstechflasche/n und überführen Sie es in einen Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 %iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5 %iger) Glukoselösung für Injektionszwecke. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung soll zwischen 0,1 mg/ml und 10 mg/ml liegen. Lösung nicht einfrieren oder schütteln.
- Es ist darauf zu achten, dass die Sterilität der hergestellten Lösung gewährleistet ist.
- Stechen Sie nach Entnahme des Arzneimittels nicht erneut in die Durchstechflasche hinein.
- Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Anwendung

- Geben Sie die Infusionslösung intravenös über 60 Minuten unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2 oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.

- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Februar 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riß
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von IMJUDO in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde eine Übereinkunft hinsichtlich des Inhalts und Formats des vorgesehenen Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Verbreitungsmodalitäten und aller weiteren Aspekte des Programms treffen. Die zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung zielt darauf ab, das Bewusstsein für die Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen zu erhöhen und Informationen über die Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen bereitzustellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem IMJUDO vermarktet wird, alle Ärzte, von denen zu erwarten ist, dass sie IMJUDO anwenden, Zugang zu Folgendem haben bzw. erhalten, um dies ihren Patienten zur Verfügung zu stellen:

Patientenkarte

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Eine Warnung, dass immunvermittelte Nebenwirkungen (in Laiensprache) auftreten können und dass diese schwerwiegend sein können.
- Eine Beschreibung der Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen.
- Eine Erinnerung, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, um Anzeichen und Symptome zu besprechen.
- Platz für die Kontaktangaben des verschreibenden Arztes.
- Eine Erinnerung, die Karte immer bei sich zu tragen.

ANNEX III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMJUDO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tremelimumab

2. WIRKSTOFF

Ein ml Konzentrat enthält 20 mg Tremelimumab.
Eine Durchstechflasche mit 1,25 ml Konzentrat enthält 25 mg Tremelimumab.
Eine Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat enthält 300 mg Tremelimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1713/001 25 mg Durchstechflasche

EU/1/22/1713/002 300 mg Durchstechflasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT AUF DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

IMJUDO 20 mg/ml steriles Konzentrat
tremelimumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

IMJUDO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tremelimumab
(tremelimumab)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist IMJUDO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMJUDO beachten?
3. Wie ist IMJUDO anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IMJUDO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist IMJUDO und wofür wird es angewendet?

IMJUDO ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Tremelimumab enthält. Dabei handelt es sich um eine Art von Arzneimittel, die als *monoklonaler Antikörper* bezeichnet wird. Dieses Arzneimittel wurde entwickelt, um eine bestimmte Zielsubstanz im Körper zu erkennen. IMJUDO wirkt, indem es Ihrem Immunsystem dabei hilft, den Krebs zu bekämpfen.

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab wird zur Behandlung einer bestimmten Art von Leberkrebs angewendet, dem sogenannten fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinom (*hepatocellular carcinoma*, HCC). Es wird angewendet, wenn Ihr HCC:

- nicht durch eine Operation entfernt werden kann (nicht resezierbar ist)
- möglicherweise innerhalb Ihrer Leber oder in andere Bereiche des Körpers gestreut hat.

IMJUDO wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer bestimmten Art von Lungenkrebs (dem sogenannten fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom) angewendet. Es wird in Kombination mit anderen Mitteln gegen Krebs angewendet (Durvalumab und Chemotherapie).

Da IMJUDO in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs gegeben wird, ist es wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen dieser anderen Arzneimittel lesen. Falls Sie Fragen zu diesen Arzneimitteln haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMJUDO beachten?

IMJUDO darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Tremelimumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor IMJUDO bei Ihnen angewendet wird, wenn:

- Sie eine Autoimmunerkrankung haben (eine Krankheit, bei der das körpereigene Immunsystem die eigenen Zellen angreift);
- Sie eine Organtransplantation hatten;
- Sie Lungenprobleme oder Probleme mit der Atmung haben;
- Sie Leberprobleme haben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor IMJUDO bei Ihnen angewendet wird, wenn einer dieser Punkte auf Sie zutreffen könnte.

Wenn IMJUDO bei Ihnen angewendet wird, können bei Ihnen einige **schwerwiegende Nebenwirkungen** auftreten.

Ihr Arzt kann Ihnen andere Arzneimittel geben, um schwerere Komplikationen zu verhindern und um Ihre Beschwerden zu lindern. Ihr Arzt kann die nächste Dosis IMJUDO hinauszögern oder Ihre Behandlung mit IMJUDO beenden. **Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt**, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen auftreten:

- neu auftretender oder sich verschlimmernder Husten, Kurzatmigkeit, Schmerzen in der Brust (können Anzeichen einer **Lungenentzündung** sein)
- Übelkeit oder Erbrechen, vermindertes Hungergefühl, rechtsseitige Bauchschmerzen, Gelbfärbung der Haut oder der Augäpfel, Benommenheit, dunkler Urin, erhöhte Blutungsneigung oder raschere Bildung von Blutergüssen (können Anzeichen einer **Leberentzündung** sein)
- Durchfall oder stärkere Darmbewegungen, Stuhl mit Blut oder Schleim, der schwarz, teerartig oder klebrig ist, starke Bauchschmerzen oder Druckempfindlichkeit (können Anzeichen einer **Darmentzündung** oder eines Lochs im Darm sein)
- schneller Herzschlag, extreme Müdigkeit, Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust, Schwindel oder Ohnmacht, Haarausfall, Kältegefühl, Verstopfung, Kopfschmerzen, die nicht weggehen, oder unübliche Kopfschmerzen (können Anzeichen entzündeter **Drüsen** sein, insbesondere der Schilddrüse, der Nebennieren, der Hirnanhangsdrüse oder der Bauchspeicheldrüse)
- verstärktes Hunger- oder Durstgefühl und häufigeres Wasserlassen, hoher Blutzucker, schnelles und tiefes Atmen, Verwirrtheit, süßlicher Atemgeruch, süßer oder metallischer Geschmack im Mund oder ein andersartiger Urin- oder Schweißgeruch (können Anzeichen von **Diabetes** sein)
- Abnahme der ausgeschiedenen Urinmenge (kann Anzeichen einer **Nierenentzündung** sein)
- Ausschlag, Juckreiz, Hautblasen oder Geschwüre im Mund oder auf anderen Schleimhäuten (können Anzeichen von **Hautentzündung** sein)
- Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag (können Anzeichen von **Herzmuskelentzündung** sein)
- Muskelschmerzen oder -steifheit oder Muskelschwäche oder schnelle Ermüdung der Muskeln (können Anzeichen einer Entzündung oder anderer Probleme der **Muskeln** sein)
- Schüttelfrost oder Zittern, Juckreiz oder Ausschlag, Hitzewallungen, Kurzatmigkeit oder keuchende Atmung, Schwindel oder Fieber (können Anzeichen von **Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion** sein)
- Krampfanfälle, Nackensteifheit, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit der Augen, Verwirrtheit und Schläfrigkeit (können Anzeichen einer Entzündung des **Gehirns** oder der Hirnhaut und des **Rückenmarks** sein)
- **Entzündung des Rückenmarks** (Myelitis transversa): Symptome können Schmerzen, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schwäche in den Armen oder Beinen, Blasen- oder Darmbeschwerden, darunter häufigeres Wasserlassen, Harninkontinenz, Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Verstopfung umfassen
- Schmerzen, Schwäche und Lähmungen in den Händen, Füßen oder Armen (können Anzeichen einer **Nervenentzündung** sein, Guillain-Barré-Syndrom)

- Gelenkschmerzen, -schwellung und/oder -steifigkeit (können Anzeichen einer **Gelenkentzündung**, einer immunvermittelten Arthritis, sein)
- Rötung der Augen, Augenschmerzen, Lichtempfindlichkeit und/oder Sehveränderungen (können Anzeichen und Symptome einer Entzündung des **Auges** sein, Uveitis)
- Blutungen (aus der Nase oder Zahnfleischbluten) und/oder Blutergüsse (können Anzeichen **niedriger Blutplättchenwerte** sein).

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, falls eines der oben genannten Symptome bei Ihnen auftritt.

Kinder und Jugendliche

IMJUDO sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Anwendung von IMJUDO in dieser Patientengruppe nicht untersucht worden ist.

Anwendung von IMJUDO zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch pflanzliche Arzneimittel und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Schwangerschaft und Fortpflanzungsfähigkeit

Dieses Arzneimittel wird **während der Schwangerschaft nicht empfohlen**. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung mit IMJUDO und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob IMJUDO in die menschliche Muttermilch übergeht. Möglicherweise wird Ihnen geraten, während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass IMJUDO Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Wenn bei Ihnen jedoch Nebenwirkungen auftreten, die Ihre Konzentrationsfähigkeit und Ihr Reaktionsvermögen beeinträchtigen, sollten Sie beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

IMJUDO hat einen geringen Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

IMJUDO enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mg Polysorbat 80 in einer Durchstechflasche mit 1,25 ml Konzentrat oder 3 mg Polysorbat 80 in einer Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat entsprechend 0,2 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist IMJUDO anzuwenden?

IMJUDO wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes verabreicht. Ihr Arzt wird Ihnen IMJUDO mittels einer ca. 1-stündigen Infusion (Tropf) in eine Vene geben.

Bei Leberkrebs wird es in Kombination mit Durvalumab gegeben.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- 300 mg als Einzeldosis zur einmaligen Anwendung, wenn Sie 40 kg oder mehr wiegen.
- 4 mg pro kg Körpergewicht, wenn Sie weniger als 40 kg wiegen.

Wenn IMJUDO in Kombination mit Durvalumab gegen Ihren Leberkrebs gegeben wird, erhalten Sie zunächst IMJUDO und dann Durvalumab.

Bei Lungenkrebs wird es in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie gegeben.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- 75 mg alle 3 Wochen, wenn Sie 34 kg oder mehr wiegen.
- 1 mg pro kg Körpergewicht alle 3 Wochen, wenn Sie weniger als 34 kg wiegen.

Sie erhalten in der Regel 5 Dosen IMJUDO. Die ersten 4 Dosen werden in Woche 1, 4, 7 und 10 verabreicht. Die fünfte Dosis wird in der Regel nach weiteren 6 Wochen gegeben, in Woche 16. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungen Sie genau benötigen.

Wenn IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie gegeben wird, erhalten Sie zunächst IMJUDO, dann Durvalumab und dann die Chemotherapie.

Falls Sie einen Termin versäumen, um IMJUDO zu erhalten

Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Behandlung mit diesem Arzneimittel versäumen. Falls Sie einen Termin verpassen, **wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt**, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie IMJUDO erhalten, können bei Ihnen einige schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Eine detaillierte Liste finden Sie in **Abschnitt 2**.

Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen auftritt, die in einer klinischen Studie mit Patienten, die IMJUDO in Kombination mit Durvalumab erhielten, gemeldet wurden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Patienten berichtet, die IMJUDO in Kombination mit Durvalumab erhielten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schilddrüsenunterfunktion, die Müdigkeit oder Gewichtszunahme verursachen kann
- Husten
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- abnormale Leberwerte (Aspartataminotransferase erhöht; Alaninaminotransferase erhöht)
- Ausschlag
- Juckreiz
- Fieber
- Schwellung der Beine (periphere Ödeme)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen der oberen Atemwege
- Infektion der Lunge (Pneumonie)
- grippeähnliche Erkrankung
- Infektionen des Zahnfleisches und der Mundschleimhaut
- Schilddrüsenüberfunktion, die einen schnellen Herzschlag oder Gewichtsverlust verursachen kann
- Entzündung der Schilddrüse (Thyreoiditis)
- verringerte Ausschüttung von Nebennierenhormonen, die Müdigkeit verursachen kann
- Lungenentzündung (Pneumonitis)
- abnormale Bauchspeicheldrüsenwerte
- Entzündung des Darms oder des Dickdarms (Kolitis)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Entzündung der Leber (Hepatitis)
- Entzündung der Haut
- Nachtschweiß
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- abnormale Nierenfunktionstests (erhöhter Blutkreatininwert)
- Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)
- Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion des Arzneimittels, die Fieber oder Hitzewallungen verursachen kann

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektion im Mund
- geringe Anzahl an Blutplättchen mit Anzeichen für übermäßige Blutungen und Blutergüsse (Immunthrombozytopenie)
- Unterfunktion der Hirnanhangsdrüse, Entzündung der Hirnanhangsdrüse
- Diabetes mellitus Typ 1
- eine Erkrankung, die sich durch Muskelschwäche und eine schnelle Ermüdung der Muskeln auszeichnet (Myasthenia gravis)
- Entzündung der Membran um Rückenmark und Gehirn (Meningitis)
- Herzmuskelentzündung (Myokarditis)
- heisere Stimme (Dysphonie)
- Vernarbung des Lungengewebes
- Blasenbildung der Haut
- Muskelentzündung (Myositis)
- Entzündung der Muskeln und Gefäße
- Nierenentzündung (Nephritis), die Ihre Urinmenge vermindern kann
- Gelenkentzündung (immunvermittelte Arthritis)
- Muskelentzündung, die Schmerzen oder Steifheit (Polymyalgia rheumatica) verursacht

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Diabetes insipidus
- Entzündung des Auges (Uveitis)
- Entzündung des Gehirns (Enzephalitis)
- Nervenentzündung (Guillain-Barré-Syndrom)
- Loch im Darm (Darmdurchbruch)
- Zöliakie (gekennzeichnet durch Symptome wie Magenschmerzen, Durchfall und Blähungen nach der Einnahme glutenhaltiger Nahrungsmittel)
- Blasenentzündung (Zystitis). Anzeichen und Symptome können häufiges und/oder schmerzhaftes Wasserlassen, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen

Weitere Nebenwirkungen, die mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ berichtet wurden (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Entzündung eines Teils des Rückenmarks (Myelitis transversa)
- Mangel an oder Verringerung von Verdauungsenzymen, die von der Bauchspeicheldrüse gebildet werden (exokrine Pankreasinsuffizienz)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Patienten berichtet, die IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie erhielten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen der oberen Atemwege
- Infektion der Lunge (Pneumonie)
- geringe Anzahl roter Blutkörperchen
- geringe Anzahl weißer Blutkörperchen
- geringe Anzahl an Blutplättchen
- Schilddrüsenunterfunktion, die Müdigkeit oder Gewichtszunahme verursachen kann
- vermindertes Hungergefühl
- Husten
- Übelkeit
- Durchfall
- Erbrechen
- Verstopfung
- abnormale Leberwerte (Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht)
- Haarausfall
- Ausschlag
- Juckreiz
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Fieber

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- grippeähnliche Erkrankung
- Pilzinfektion im Mund
- geringe Anzahl weißer Blutkörperchen mit Anzeichen von Fieber
- geringe Anzahl roter Blutkörperchen, weißer Blutkörperchen und Blutplättchen (Panzytopenie)
- Schilddrüsenüberfunktion, die einen schnellen Herzschlag oder Gewichtsverlust verursachen kann
- verringerte Hormonspiegel, die in den Nebennieren produziert werden, was zu Müdigkeit führen kann
- Unterfunktion der Hirnanhangsdrüse, Entzündung der Hirnanhangsdrüse
- Entzündung der Schilddrüse (Thyreoiditis)
- Nervenentzündung, die Taubheit, Schwäche, Kribbeln oder brennende Schmerzen in den Armen und Beinen verursacht (periphere Neuropathie)
- Lungenentzündung (Pneumonitis)
- heisere Stimme (Dysphonie)
- Entzündung im Mund oder der Lippen
- abnormale Bauchspeicheldrüsenwerte
- Bauchschmerzen
- Entzündung des Darms oder des Dickdarms (Kolitis)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Leberentzündung, die Übelkeit oder ein vermindertes Hungergefühl auslösen kann (Hepatitis)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- abnormale Nierenfunktionstests (erhöhter Blutkreatininwert)
- Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)

- Schwellung der Beine (periphere Ödeme)
- Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion des Arzneimittels, die Fieber oder Hitzewallungen verursachen kann

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Infektionen des Zahnfleisches und der Mundschleimhaut
- geringe Anzahl an Blutplättchen mit Anzeichen für übermäßige Blutungen und Blutergüsse (Immunthrombozytopenie)
- Diabetes insipidus
- Diabetes mellitus Typ 1
- Entzündung des Gehirns (Enzephalitis)
- Herzmuskelentzündung (Myokarditis)
- Vernarbung von Lungengewebe
- Blasenbildung der Haut
- Nachtschweiß
- Entzündung der Haut
- Muskelentzündung (Myositis)
- Entzündung der Muskeln und Gefäße
- Nierenentzündung (Nephritis), wodurch Ihre Urinmenge vermindert sein kann
- Blasenentzündung (Zystitis). Anzeichen und Symptome können häufiges und/oder schmerzhaftes Wasserlassen, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen.
- Entzündung des Auges (Uveitis)
- Gelenkentzündung (immunvermittelte Arthritis)

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- eine Erkrankung, die sich durch Muskelschwäche und eine schnelle Ermüdung der Muskeln (Myasthenia gravis) auszeichnet
- Nervenentzündung (Guillain-Barré-Syndrom)
- Entzündung der Membran um Rückenmark und Gehirn (Meningitis)
- Loch im Darm (Darmdurchbruch)
- Zöliakie (gekennzeichnet durch Symptome wie Magenschmerzen, Durchfall und Blähungen nach der Einnahme glutenhaltiger Nahrungsmittel)

Weitere Nebenwirkungen, die mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ berichtet wurden (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Entzündung eines Teils des Rückenmarks (Myelitis transversa)
- Mangel an oder Verringerung von Verdauungsenzymen, die von der Bauchspeicheldrüse gebildet werden (exokrine Pankreasinsuffizienz)
- Muskelentzündung, die Schmerzen oder Steifheit (Polymyalgia rheumatica) verursacht

Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, falls eine der oben aufgelisteten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, **wenden Sie sich an Ihren Arzt**. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist IMJUDO aufzubewahren?

IMJUDO wird Ihnen in einem Krankenhaus oder in einer ambulanten Praxis gegeben. Die medizinische Fachkraft ist verantwortlich für dessen Lagerung.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ und dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn es trübe oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.

Bewahren Sie nicht verwendete Reste der Infusionslösung nicht zur erneuten Benutzung auf. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was IMJUDO enthält

Der Wirkstoff ist Tremelimumab.

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Tremelimumab.

Jede Durchstechflasche enthält entweder 300 mg Tremelimumab in 15 ml Konzentrat oder 25 mg Tremelimumab in 1,25 ml Konzentrat.

Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2 „IMJUDO hat einen geringen Natriumgehalt“), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie IMJUDO aussieht und Inhalt der Packung

IMJUDO Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine konservierungsmittelfreie, klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, frei von sichtbaren Partikeln.

Es ist in Packungen mit entweder 1 Durchstechflasche aus Glas mit 1,25 ml Konzentrat oder 1 Durchstechflasche aus Glas mit 15 ml Konzentrat erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung und Anwendung der Infusion:

- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe, verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind.
- Durchstechflasche nicht schütteln.
- Entnehmen Sie der/den Durchstechflasche/n das benötigte Volumen an Konzentrat und überführen Sie es in einen Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 % iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5 % iger) Glukoselösung für Injektionszwecke, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 0,1 mg/ml bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung vorsichtig durch Umdrehen mischen.
- Nach Verdünnung muss das Arzneimittel unverzüglich verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, soll die Zeit vom Einstechen in die Durchstechflasche bis zum Beginn der Anwendung maximal 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) betragen. Bei Lagerung im Kühlschrank müssen die Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Geben Sie die Infusionslösung über eine 1 Stunde unter Anwendung eines sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-Line-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.
- IMJUDO ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Tremelimumab zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der verfügbaren Daten zur Polymyalgia rheumatica hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Polymyalgia rheumatica zumindest für plausibel. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Tremelimumab enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tremelimumab der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Tremelimumab enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.