

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMJUDO 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 20 mg tremelimumab.

Eén injectieflacon met 1,25 ml concentraat bevat 25 mg tremelimumab.

Eén injectieflacon met 15 ml concentraat bevat 300 mg tremelimumab.

Tremelimumab is een humaan, tegen ‘cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd antigeen 4’ (CTLA-4) werkend, immunoglobuline G2 IgG2a monoklonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in muizenmyeloomcellen met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing zonder of vrijwel zonder zichtbare deeltjes. De oplossing heeft een pH van ongeveer 5,5 en een osmolaliteit van ongeveer 285 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IMJUDO in combinatie met durvalumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC).

IMJUDO in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) zonder sensibiliserende EGFR-mutaties of ALK-positieve mutaties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van kanker.

Dosering

De aanbevolen dosis IMJUDO wordt getoond in tabel 1. IMJUDO wordt toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur.

Wanneer IMJUDO wordt toegediend in combinatie met andere therapeutische middelen, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van deze therapeutische middelen voor meer informatie.

Tabel 1. Aanbevolen dosis IMJUDO

Indicatie	Aanbevolen dosis IMJUDO	Duur van de behandeling
Gevorderd of irresectabel HCC	IMJUDO 300 mg ^a toegediend als een enkele dosis in combinatie met durvalumab 1.500 mg ^a op dag 1/cyclus 1, gevolgd door durvalumab monotherapie elke 4 weken.	Tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.
Gemetastaseerde NSCLC	<u>Tijdens platinabevattende chemotherapie:</u> 75 mg^b in combinatie met durvalumab 1.500 mg en platinabevattende chemotherapie om de 3 weken (21 dagen) gedurende 4 cycli (12 weken). <u>Post platina-chemotherapie:</u> Durvalumab 1.500 mg elke 4 weken en op histologie-gebaseerde pemetrexed als onderhoudsbehandeling^c elke 4 weken. Een vijfde dosis IMJUDO 75 mg^{d,e} moet worden gegeven in week 16 naast durvalumab dosis 6.	Tot een maximum van 5 doses. Patiënten kunnen minder dan vijf doses IMJUDO ontvangen in combinatie met durvalumab 1.500 mg en platinabevattende chemotherapie als er sprake is van ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

^a Voor IMJUDO: patiënten met HCC met een lichaamsgewicht van 40 kg of minder moeten een op het gewicht gebaseerde dosering ontvangen, equivalent aan IMJUDO 4 mg/kg tot het gewicht toeneemt tot boven 40 kg.

Voor durvalumab: patiënten met een lichaamsgewicht van 30 kg of minder moeten een op het gewicht gebaseerde dosering ontvangen, equivalent aan durvalumab 20 mg/kg tot het gewicht toeneemt tot boven 30 kg.

^b Voor IMJUDO geldt dat patiënten met gemetastaseerde NSCLC met een lichaamsgewicht van 34 kg of minder een op het gewicht gebaseerde dosering moeten ontvangen, equivalent aan 1 mg/kg IMJUDO tot het gewicht toeneemt tot boven 34 kg. Voor durvalumab geldt dat patiënten met een lichaamsgewicht van 30 kg of minder een op het gewicht gebaseerde dosering moeten ontvangen, equivalent aan 20 mg/kg durvalumab tot het gewicht toeneemt tot boven 30 kg.

^c Overweeg onderhoudstoediening met pemetrexed voor patiënten met niet-plaveiselcel tumoren die tijdens de platinabevattende chemotherapiefase zijn behandeld met pemetrexed en carboplatine/cisplatine.

^d In het geval van het uitstellen van doseringen kan na week 16 een vijfde dosis IMJUDO worden gegeven, naast durvalumab.

^e Als patiënten minder dan 4 cycli platinabevattende chemotherapie krijgen, dan moeten naast durvalumab de resterende cycli van IMJUDO (tot een totaal van 5) worden gegeven tijdens de post platina-chemotherapiefase.

Dosisescalatie of -vermindering wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met IMJUDO in combinatie met durvalumab. Tijdelijk of permanent stoppen met de behandeling kan vereist zijn op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid.

Richtlijnen voor de behandeling van immuungemedieerde bijwerkingen worden beschreven in tabel 2 (raadpleeg rubriek 4.4 voor meer behandelingsaanbevelingen, monitoring- en evaluatie-informatie). Zie ook de SmPC van durvalumab.

Tabel 2. Behandelingswijzigingen voor IMJUDO in combinatie met durvalumab

Bijwerkingen	Ernst ^a	Behandelingswijzigingen
Immuungemedieerde pneumonitis/interstitiële longziekte	Graad 2	Stop tijdelijk ^b
	Graad 3 of 4	Stop permanent
Immuungemedieerde hepatitis	ALAT of ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN of totaal bilirubine > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Stop tijdelijk ^b
	ALAT of ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Stop durvalumab tijdelijk en stop permanent met IMJUDO (indien van toepassing)
	Gelijktijdig ALAT of ASAT > 3 x ULN en totaal bilirubine > 2 x ULN ^c	Stop permanent
	ALAT of ASAT > 10 x ULN of totaal bilirubine > 3 x ULN	
Immuungemedieerde hepatitis bij HCC (of secundaire tumorbetrokkenheid van de lever met abnormale uitgangswaarden) ^d	ALAT of ASAT > 2,5 - ≤ 5 x BLV en ≤ 20 x ULN	Stop tijdelijk ^b
	ALAT of ASAT > 5 - 7 x BLV en ≤ 20 x ULN of gelijktijdig ALAT of ASAT 2,5 - 5 x BLV en ≤ 20 x ULN en totaal bilirubine > 1,5 - < 2 x ULN ^c	Stop durvalumab tijdelijk en stop permanent met IMJUDO (indien van toepassing)
	ALAT of ASAT > 7 x BLV of > 20 x ULN afhankelijk van wat zich het eerst voordoet of bilirubine > 3 x ULN	Stop permanent
Immuungemedieerde colitis of diarree	Graad 2	Stop tijdelijk ^b

Bijwerkingen	Ernst ^a	Behandelingswijzigingen
	Graad 3 of 4	Stop permanent ^e
Intestinale perforatie	ELKE graad	Stop permanent
Immuungemedieerde hyperthyroïdie, thyreoïditis	Graad 2-4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiel
Immuungemedieerde hypothyroïdie	Graad 2-4	Geen wijzigingen
Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie, hypofysitis/hypopituïtarisme	Graad 2-4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiel
Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1	Graad 2-4	Geen wijzigingen
Immuungemedieerde nefritis	Graad 2 met serumcreatinine > 1,5-3 x (ULN of baseline)	Stop tijdelijk ^b
	Graad 3 met serumcreatinine > 3 x baseline of > 3-6 x ULN; graad 4 met serumcreatinine > 6 x ULN	Stop permanent
Immuungemedieerde rash of dermatitis (inclusief pemfigoïd)	Graad 2 gedurende > 1 week of graad 3	Stop tijdelijk ^b
	Graad 4	Stop permanent
Immuungemedieerde myocarditis	Graad 2-4	Stop permanent
Immuungemedieerde myositis/polymyositis/rabdomyolyse	Graad 2 of 3	Stop tijdelijk ^{b,f}
	Graad 4	Stop permanent
Infusiegerelateerde reacties	Graad 1 of 2	Onderbreek of verlaag de infusiesnelheid
	Graad 3 of 4	Stop permanent

Bijwerkingen	Ernst ^a	Behandelingswijzigingen
Immuungemedieerde myasthenia gravis	Graad 2-4	Stop permanent
Immuungemedieerde myelitis transversa	Elke graad	Stop permanent
Immuungemedieerde meningitis	Graad 2	Stop tijdelijk ^b
	Graad 3 of 4	Stop permanent
Immuungemedieerde encefalitis	Graad 2-4	Stop permanent
Immuungemedieerd Guillain-Barré-syndroom	Graad 2-4	Stop permanent
Andere immuungemedieerde bijwerkingen ^g	Graad 2 of 3	Stop tijdelijk ^b
	Graad 4	Stop permanent
Niet-immuungemedieerde bijwerkingen	Graad 2 en 3	Stop tijdelijk tot ≤ graad 1 of herstel naar baseline
	Graad 4	Stop permanent ^h

^a *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versie 4.03. ALAT: alanineaminotransferase; ASAT: aspartaataminotransferase; ULN: bovengrens van normaal (*upper limit of normal*); BLV: uitgangswaarde (*baseline value*)

^b Na tijdelijke stopzetting kunnen IMJUDO en/of durvalumab binnen 12 weken worden hervat als de bijwerkingen zijn verbeterd tot ≤ graad 1 en de dosis corticosteroïden is verlaagd tot ≤ 10 mg prednison of gelijkwaardig per dag. IMJUDO en durvalumab moeten permanent worden stopgezet voor recidiverende bijwerkingen van graad 3, indien van toepassing.

^c Volg voor patiënten met een alternatieve oorzaak de aanbevelingen voor ASAT- of ALAT-verhogingen zonder gelijktijdige verhogingen van bilirubine.

^d Als ASAT en ALAT bij baseline lager dan of gelijk aan de ULN zijn bij patiënten met leverbetrokkenheid, durvalumab tijdelijk of permanent stopzetten op basis van de aanbevelingen voor hepatitis zonder leverbetrokkenheid.

^e Stop permanent met IMJUDO bij graad 3; de behandeling met durvalumab kan echter worden hervat zodra het voorval is verdwenen.

^f Stop permanent met IMJUDO en durvalumab indien de bijwerking niet binnen 30 dagen verbetert tot ≤ graad 1 of als er tekenen zijn van respiratoire insufficiëntie.

^g Omvat immune trombocytopenie, pancreatitis, cystitis niet-infectieus, immuungemedieerde artritis, uveïtis en polymyalgia rheumatica.

^h Met uitzondering van graad 4 laboratoriumafwijkingen, waarbij de beslissing om te stoppen gebaseerd moet worden op begeleidende klinische tekenen/symptomen en klinisch oordeel.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2). Gegevens over patiënten van 75 jaar of ouder met gemetastaseerde NSCLC zijn beperkt (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing van IMJUDO wordt niet aanbevolen bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. De gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing van IMJUDO wordt niet aanbevolen bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. IMJUDO is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van IMJUDO bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld met betrekking tot HCC en NSCLC. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Buiten de goedgekeurde indicaties is IMJUDO in combinatie met durvalumab onderzocht bij kinderen van 1 tot en met 17 jaar met neuroblastoom, solide tumor en sarcoom. Uit de resultaten van het onderzoek kon echter niet worden geconcludeerd dat de voordelen van dergelijk gebruik opwegen tegen de risico's. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

IMJUDO is bestemd voor intraveneus gebruik, het wordt na verdunning toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

IMJUDO in combinatie met durvalumab

Wanneer IMJUDO wordt gegeven in combinatie met durvalumab bij gevorderde of uHCC, wordt IMJUDO toegediend als een aparte intraveneuze infusie gevolgd door durvalumab op dezelfde dag. Zie de SmPC van durvalumab voor informatie over toediening.

IMJUDO in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie

Wanneer IMJUDO wordt gegeven in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie bij NSCLC, wordt op de dag van toediening eerst IMJUDO gegeven, gevolgd door durvalumab en vervolgens platinabevattende chemotherapie.

Wanneer IMJUDO in week 16 als vijfde dosis wordt gegeven in combinatie met durvalumab en onderhoudstherapie met pemetrexed, dan wordt op de dag van toediening eerst IMJUDO gegeven, gevolgd door durvalumab en vervolgens de onderhoudstherapie met pemetrexed.

IMJUDO, durvalumab en platinabevattende chemotherapie worden toegediend als afzonderlijke intraveneuze infusies. IMJUDO en durvalumab worden elk over de duur van 1 uur gegeven. Raadpleeg de SmPC van platinabevattende chemotherapie voor toedieningsinformatie. Raadpleeg de SmPC van pemetrexed voor toedieningsinformatie voor de onderhoudstherapie. Voor elke infusie moeten afzonderlijke infuuszakken en filters worden gebruikt.

Tijdens cyclus 1 moet IMJUDO worden gevolgd door durvalumab vanaf ongeveer 1 uur (maximaal 2 uur) na het einde van de IMJUDO-infusie. De infusie met platinabevattende chemotherapie moet ongeveer 1 uur (maximaal 2 uur) na het einde van de infusie met durvalumab beginnen. Als er tijdens cyclus 1 geen klinisch significante problemen zijn, dan kunnen naar oordeel van de arts de volgende cycli van durvalumab onmiddellijk na IMJUDO worden gegeven en kan de periode tussen het einde van de infusie met durvalumab en het begin van de chemotherapie worden teruggebracht tot 30 minuten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Raadpleeg rubriek 4.2, tabel 2 voor aanbevolen behandelingswijzigingen. Bij een vermoeden van immuungemedieerde bijwerkingen moet een adequate evaluatie worden uitgevoerd om de etiologie te bevestigen of alternatieve etiologieën uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking moet IMJUDO in combinatie met durvalumab tijdelijk worden gestopt en moeten corticosteroïden worden toegediend. Bij een verbetering tot $\leq$ graad 1 moet afbouwen van de corticosteroïden worden gestart en gedurende ten minste 1 maand worden voortgezet. Overweeg een verhoging van de dosis corticosteroïden en/of het gebruik van aanvullende systemische immunosuppressiva als er sprake is van verslechtering of geen sprake van verbetering.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Immuungemedieerde pneumonitis

Immuungemedieerde pneumonitis of interstitiële longziekte, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van pneumonitis. Vermoedelijke pneumonitis moet worden bevestigd met radiografische beeldvorming en andere infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten, en moet worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Bij voorvallen van graad 2 moet worden gestart met een aanvangsdosis van 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door afbouwen. Bij voorvallen van graad 3 of 4 moet worden gestart met een aanvangsdosis van 2-4 mg methylprednisolon/kg/dag of equivalent, gevolgd door afbouwen.

Immuungemedieerde hepatitis

Immuungemedieerde hepatitis, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Monitor de alanineaminotransferase-, aspartaataminotransferase-, totaal bilirubine- en alkalische fosfataseniveaus voorafgaand aan de start van de behandeling en voorafgaand aan elke volgende infusie. Aanvullende monitoring moet worden overwogen op basis van klinische beoordeling. Immuungemedieerde hepatitis moet worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Corticosteroïden moeten worden toegediend met een aanvangsdosis van 1-2 mg prednison/kg/dag of gelijkwaardig, gevolgd door afbouwen voor alle graden.

Immuungemedieerde colitis

Immuungemedieerde colitis of diarree, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Intestinale perforatie en dikke-darmporatie werden gemeld bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van colitis/diarree en intestinale perforatie en worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Corticosteroïden moeten worden toegediend met een aanvangsdosis van 1-2 mg prednison/kg/dag of equivalent, gevolgd door afbouwen voor graad 2-4. Raadpleeg onmiddellijk een chirurg bij een vermoeden van intestinale perforatie van WELKE graad dan ook.

Immuungemedieerde endocrinopathieën

Immuungemedieerde hypothyroïdie, hyperthyroïdie en thyreoïditis

Immuungemedieerde hypothyroïdie, hyperthyroïdie en thyreoïditis traden op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie, en hypothyroïdie kan volgen op hyperthyroïdie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op abnormale uitslagen bij schildklierfunctietests voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling. Immuungemedieerde hypothyroïdie, hyperthyroïdie en thyreoïditis moeten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Start bij immuungemedieerde hypothyroïdie met schildklierhormoonsubstitutie zoals klinisch geïndiceerd voor graad 2-4. Bij immuungemedieerde hyperthyroïdie/thyreoïditis kan symptomatische behandeling worden geïmplementeerd voor graad 2-4.

Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie

Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van bijnierinsufficiëntie. Voor symptomatische bijnierinsufficiëntie moeten patiënten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Corticosteroïden moeten worden toegediend met een aanvangsdosis van 1-2 mg prednison/kg/dag of equivalent, gevolgd door afbouwen en een hormoonsubstitutie zoals klinisch geïndiceerd voor graad 2-4.

Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1

Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1, die zich eerst kan voordoen als diabetische ketoacidose die fataal kan zijn als deze niet vroeg wordt ontdekt, trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van diabetes mellitus type 1. Voor symptomatische diabetes mellitus type 1 moeten patiënten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Behandeling met insuline kan worden gestart zoals klinisch geïndiceerd voor graad 2-4.

Immuungemedieerd(e) hypofysitis/hypopituïtarisme

Immuungemedieerd(e) hypofysitis of hypopituïtarisme trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van hypofysitis of hypopituïtarisme. Voor symptomatische hypofysitis of hypopituïtarisme moeten patiënten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Corticosteroïden moeten worden toegediend met een aanvangsdosis van 1-2 mg prednison/kg/dag of equivalent, gevolgd door afbouwen en een hormoonsubstitutie zoals klinisch geïndiceerd voor graad 2-4.

Immuungemedieerde nefritis

Immuungemedieerde nefritis, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op abnormale uitslagen bij nierfunctietests voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling en worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Corticosteroïden moeten worden toegediend met een aanvangsdosis van 1-2 mg prednison/kg/dag of equivalent, gevolgd door afbouwen voor graad 2-4.

Immuungemedieerde rash

Immuungemedieerde rash of dermatitis (inclusief pemfigoïd), gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Voorvallen van Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij patiënten behandeld met PD-1- en CTLA-4-remmers. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van rash of dermatitis en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Corticosteroïden moeten worden toegediend met een aanvangsdosis van 1-2 mg prednison/kg/dag of equivalent, gevolgd door afbouwen voor graad 2 gedurende > 1 week of graad 3 en 4.

Immuungemedieerde myocarditis

Immuungemedieerde myocarditis, die fataal kan zijn, trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van immuungemedieerde myocarditis en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Corticosteroïden moeten worden toegediend met een aanvangsdosis van 2-4 mg prednison/kg/dag of equivalent, gevolgd door afbouwen voor graad 2-4. Als ondanks corticosteroïden binnen 2 tot 3 dagen geen verbetering optreedt, start dan onmiddellijk met aanvullende immunosuppressieve therapie. Als de klachten zijn verholpen (graad 0), moet worden begonnen met het afbouwen van de corticosteroïden en moet dit gedurende ten minste 1 maand worden voortgezet.

Immuungemedieerde pancreatitis

Immuungemedieerde pancreatitis trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van immuungemedieerde pancreatitis en worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Andere immuungemedieerde bijwerkingen

Op basis van het werkingsmechanisme van tremelimumab in combinatie met durvalumab, kunnen andere potentiële immuungemedieerde bijwerkingen optreden. De volgende immuungerelateerde bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab of met durvalumab en chemotherapie: myasthenia gravis, myelitis transversa, myositis, polymyositis, rabdomyolyse, meningitis, encefalitis, Guillain-Barré-syndroom, immune trombocytopenie, cystitis niet-infectieus, immuungemedieerde artritis, uveïtis en polymyalgia rheumatica (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen en worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Corticosteroïden moeten worden toegediend met een aanvangsdosis van 1-2 mg prednison/kg/dag of equivalent, gevolgd door afbouwen voor graad 2-4.

Infusiegerelateerde reacties

Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties. Ernstige infusiegerelateerde reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab (zie rubriek 4.8). Infusiegerelateerde reacties moeten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Bij een ernst van graad 1 of 2 kan premedicatie worden overwogen ter profylaxe van daaropvolgende infusiereacties. Voor graad 3 of 4: behandel ernstige infusiegerelateerde reacties volgens de institutionele zorgstandaard, de toepasselijke klinische praktijkrichtlijnen en/of maatschappelijke richtlijnen.

Ziektespecifieke voorzorg

Gemetastaseerde NSCLC

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) die werden behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie (zie rubriek 4.8 en

5.1). Een zorgvuldige afweging van de potentiële voordelen en risico's van dit regime op individuele basis wordt aanbevolen.

Patiënten uitgesloten van klinische onderzoeken

Gevorderd of irresectabel HCC

Patiënten met de volgende kenmerken werden uitgesloten van klinische onderzoeken: Child-Pugh-score B of C, poortadertrombose, levertransplantatie, ongecontroleerde hypertensie, voorgeschiedenis van of huidige hersenmetastasen, ruggenmergcompressie, co-infectie met virale hepatitis B en hepatitis C, actieve of eerdere gedocumenteerde gastro-intestinale (GI) bloeding binnen 12 maanden, ascites waarvoor niet-farmacologische interventie nodig is binnen 6 maanden, hepatische encefalopathie binnen 12 maanden vóór de start van de behandeling, actieve of eerder gedocumenteerde auto-immun- of ontstekingsaandoeningen. In de afwezigheid van gegevens, moet tremelimumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties, na zorgvuldige afweging van potentiële voordelen en risico's op individuele basis.

Gemetastaseerde NSCLC

Patiënten met de volgende kenmerken werden uitgesloten van klinische studies: actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte; actieve en/of onbehandelde hersenmetastasen; een voorgeschiedenis van immunodeficiëntie; toediening van systemische immunosuppressie binnen 14 dagen vóór het begin van tremelimumab of durvalumab, met uitzondering van een fysiologische dosis systemische corticosteroïden (≤ 10 mg/dag prednison of equivalent); ongecontroleerde gelijktijdige ziektes; actieve tuberculose of hepatitis B- of C- of HIV-infectie of patiënten die een levend verzwakt vaccin kregen binnen 30 dagen voor of na de start van tremelimumab of durvalumab. In de afwezigheid van gegevens, moet tremelimumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties, na zorgvuldige afweging van potentiële voordelen en risico's op individuele basis.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van systemische corticosteroïden of immunosuppressiva voorafgaand aan de start van tremelimumab, met uitzondering van een fysiologische dosis systemische corticosteroïden (≤ 10 mg/dag prednison of equivalent), wordt niet aanbevolen vanwege hun mogelijke verstoring van de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van tremelimumab. Systemische corticosteroïden of andere immunosuppressiva kunnen echter worden gebruikt na het starten van tremelimumab voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen formele farmacokinetische (FK) onderzoeken naar geneesmiddel-geneesmiddelinteractie uitgevoerd met tremelimumab. Omdat de primaire eliminatie van tremelimumab plaatsvindt via eiwitkatabolisme via het reticulo-endotheliaal systeem of doelgedieerde dispositie, worden geen metabole geneesmiddel-geneesmiddelinteracties verwacht. FK geneesmiddelinteracties tussen tremelimumab in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie werden beoordeeld in het POSEIDON-onderzoek, waarbij werd aangetoond dat er geen klinisch relevante FK interacties waren tussen tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, carboplatine of cisplatine bij gelijktijdige behandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met tremelimumab en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis tremelimumab.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tremelimumab bij zwangere vrouwen. Op basis van het werkingsmechanisme en overdracht van humaan IgG2 via de placenta heeft tremelimumab het potentieel om het behoud van de zwangerschap te beïnvloeden en kan het foetale schade veroorzaken wanneer het aan een zwangere vrouw wordt toegediend. Onderzoeken bij dieren wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). IMJUDO wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van tremelimumab in de moedermelk, de absorptie en effecten op het kind dat borstvoeding krijgt, en de effecten op de melkproductie. Van humaan IgG2 is bekend dat het wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met IMJUDO en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten van tremelimumab op de vruchtbaarheid bij mensen of dieren. Mononucleaire celinfiltratie in prostaat en baarmoeder werd echter waargenomen in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen voor de vruchtbaarheid is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tremelimumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

IMJUDO in combinatie met durvalumab

De veiligheid van tremelimumab 300 mg als enkele dosis in combinatie met durvalumab is gebaseerd op samengevoegde gegevens van 462 HCC-patiënten (HCC-pool) uit het HIMALAYA-onderzoek en een ander onderzoek bij HCC-patiënten, Studie 22. De meest voorkomende (> 10%) bijwerkingen waren rash (32,5%), pruritus (25,5%), diarree (25,3%), buikpijn (19,7%), aspartaataminotransferase verhoogd/alanine-aminotransferase verhoogd (18,0%), pyrexie (13,9%), hypothyroïdie (13,0%), hoesten/productieve hoest (10,8%) en oedeem perifeer (10,4%) (zie tabel 3).

De meest voorkomende (> 3%) ernstige bijwerkingen (NCI CTCAE graad ≥ 3) waren aspartaataminotransferase verhoogd/alanine-aminotransferase verhoogd (8,9%), lipase verhoogd (7,1%), amylase verhoogd (4,3%) en diarree (3,9%).

De meest voorkomende (> 2%) ernstige bijwerkingen waren colitis (2,6%), diarree (2,4%) en pneumonie (2,2%).

De frequentie van stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen is 6,5%. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling waren hepatitis (1,5%) en aspartaataminotransferase verhoogd/alanine-aminotransferase verhoogd (1,3%).

IMJUDO in combinatie met durvalumab en chemotherapie

De veiligheid van tremelimumab in combinatie met durvalumab en chemotherapie is gebaseerd op gegevens bij 330 patiënten met gemetastaseerde NSCLC. De meest voorkomende (> 10%) bijwerkingen waren anemie (49,7%), nausea (41,5%), neutropenie (41,2%), vermoeidheid (36,1%), verminderde eetlust (28,2%), rash (25,8%), trombocytopenie (24,5%), diarree (21,5%), leukopenie (19,4%), constipatie (19,1%), braken (18,2%), aspartaataminotransferase verhoogd/alanine-aminotransferase verhoogd (17,6%), pyrexie (16,1%), infecties van de bovenste luchtwegen (15,5%), pneumonie (14,8%), hypothyroïdie (13,3%), artralgie (12,4%), hoest/productieve hoest (12,1%) en pruritus (10,9%).

De meest voorkomende (> 3%) ernstige bijwerkingen (NCI CTCAE graad ≥ 3) waren neutropenie (23,9%), anemie (20,6%), pneumonie (9,4%), trombocytopenie (8,2%), leukopenie (5,5%), vermoeidheid (5,2%), lipase verhoogd (3,9%) en amylase verhoogd (3,6%).

De meest voorkomende (> 2%) ernstige bijwerkingen waren pneumonie (11,5%), anemie (5,5%), trombocytopenie (3%), colitis (2,4%), diarree (2,4%), pyrexie (2,4%) en febrile neutropenie (2,1%).

Tremelimumab werd bij 4,5% van de patiënten stopgezet vanwege bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling waren pneumonie (1,2%) en colitis (0,9%).

Tremelimumab werd bij 40,6% van de patiënten onderbroken als gevolg van bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot onderbreken van de behandeling waren neutropenie (13,6%), trombocytopenie (5,8%), leukopenie (4,5%), diarree (3,0%), pneumonie (2,7%), aspartaataminotransferase verhoogd/alanine-aminotransferase verhoogd (2,4%), vermoeidheid (2,4%), lipase verhoogd (2,4%), colitis (2,1%), hepatitis (2,1%) en rash (2,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft, tenzij anders aangegeven, een overzicht van de incidentie van bijwerkingen (*adverse reactions*, ADR's) bij patiënten behandeld met tremelimumab 300 mg in combinatie met durvalumab in de HCC-pool van 462 patiënten en van IMJUDO in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie in het POSEIDON-onderzoek, waarin 330 patiënten tremelimumab kregen. In het POSEIDON-onderzoek werden de patiënten blootgesteld aan tremelimumab gedurende een mediaan van 20 weken.

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse in MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende frequentie. De overeenkomstige frequentiecategorie voor elke bijwerking wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab

	Tremelimumab 75 mg in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie			Tremelimumab 300 mg in combinatie met durvalumab		
	Elke graad (%)		Graad 3-4 (%)	Elke graad (%)		Graad 3-4 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen						
Infecties van de bovenste luchtwegen ^a	Zeer vaak	15,5	0,6	Vaak	8,4	0

	Tremelimumab 75 mg in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie			Tremelimumab 300 mg in combinatie met durvalumab		
	Elke graad (%)		Graad 3-4 (%)	Elke graad (%)		Graad 3-4 (%)
Pneumonie ^b	Zeer vaak	14,8	7,3	Vaak	4,3	1,3
Griep	Vaak	3,3	0	Vaak	2,2	0
Orale candidiasis	Vaak	2,4	0,3	Soms	0,6	0
Tand- en orale wekedeleninfecties ^c	Soms	0,6	0,3	Vaak	1,3	0
Bloed- en lymfestelselaandoeningen						
Anemie ^d	Zeer vaak	49,7	20,6			
Neutropenie ^{d,e}	Zeer vaak	41,2	23,9			
Trombocytopenie ^{d,f}	Zeer vaak	24,5	8,2			
Leukopenie ^{d,g}	Zeer vaak	19,4	5,5			
Febriele neutropenie ^d	Vaak	3,0	2,1			
Pancytopenie ^d	Vaak	1,8	0,6			
Immune trombocytopenie	Soms	0,3	0	Soms ^h	0,3	0
Endocriene aandoeningen						
Hypothyroïdie ⁱ	Zeer vaak	13,3	0	Zeer vaak	13,0	0
Hyperthyroïdie ^j	Vaak	6,7	0	Vaak	9,5	0,2
Bijnierinsufficiëntie	Vaak	2,1	0,6	Vaak	1,3	0,2
Hypopituïtarisme/ Hypofysitis	Vaak	1,5	0,3	Soms	0,9	0
Thyreoiditis ^k	Vaak	1,2	0	Vaak	1,7	0
Diabetes insipidus	Soms	0,3	0,3	Zelden ^l	<0,1	0
Diabetes mellitus type 1	Soms	0,3	0,3	Soms ^l	0,3	<0,1
Oogaandoeningen						
Uveïtis	Soms	0,3	0	Zelden ^l	<0,1	0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						
Verminderde eetlust ^d	Zeer vaak	28,2	1,5			
Zenuwstelselaandoeningen						
Neuropathie perifeer ^{d,m}	Vaak	6,4	0			
Encefalitis ⁿ	Soms	0,6	0,6	Zelden ^l	<0,1	0
Myasthenia gravis	Zelden ^o	<0,1	<0,1	Soms	0,4	0
Guillain-Barré-syndroom	Zelden ^p	<0,1	0	Zelden ^p	<0,1	0
Meningitis	Zelden ^o	0,1	0	Soms	0,2	0,2
Myelitis transversa ^q	Niet bekend	-	-	Niet bekend	-	-
Hartaandoeningen						
Myocarditis ^r	Soms	0,3	0	Soms	0,4	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen						
Hoesten/Productieve hoest	Zeer vaak	12,1	0	Zeer vaak	10,8	0,2
Pneumonitis ^s	Vaak	4,2	1,2	Vaak	2,4	0,2
Dysfonie	Vaak	2,4	0	Soms	0,9	0
Interstiële longziekte	Soms	0,6	0	Soms	0,2	0
Maagdarmsstelselaandoeningen						
Nausea ^d	Zeer vaak	41,5	1,8			
Diarree	Zeer vaak	21,5	1,5	Zeer vaak	25,3	3,9
Constipatie ^d	Zeer vaak	19,1	0			

	Tremelimumab 75 mg in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie			Tremelimumab 300 mg in combinatie met durvalumab		
	Elke graad (%)		Graad 3-4 (%)	Elke graad (%)		Graad 3-4 (%)
Braken ^d	Zeer vaak	18,2	1,2			
Stomatitis ^{d,t}	Vaak	9,7	0			
Amylase verhoogd	Vaak ^o	8,5	3,6	Vaak	8,9	4,3
Buikpijn ^u	Vaak	7,3	0	Zeer vaak	19,7	2,2
Lipase verhoogd	Vaak ^o	6,4	3,9	Vaak	10,0	7,1
Colitis ^v	Vaak	5,5	2,1	Vaak	3,5	2,6
Pancreatitis ^w	Vaak	2,1	0,3	Vaak	1,3	0,6
Intestinale perforatie	Zelden ^p	<0,1	<0,1	Zelden ^p	<0,1	<0,1
Dikkedarmperforatie	Soms ^p	0,1	<0,1	Soms ^p	0,1	<0,1
Coeliakie	Zelden ^p	0,03	0,03	Zelden ^p	0,03	0,03
Lever- en galaandoeningen						
Aspartaat-aminotransferase verhoogd/Alanine-aminotransferase verhoogd ^x	Zeer vaak	17,6	2,1	Zeer vaak	18,0	8,9
Hepatitis ^y	Vaak	3,9	0,9	Vaak	5,0	1,7
Huid- en onderhuidaandoeningen						
Alopecia ^d	Zeer vaak	10,0	0			
Rash ^z	Zeer vaak	25,8	1,5	Zeer vaak	32,5	3,0
Pruritus	Zeer vaak	10,9	0	Zeer vaak	25,5	0
Dermatitis ^{aa}	Soms	0,6	0	Vaak	1,3	0
Nachtzweet	Soms	0,6	0	Vaak	1,3	0
Pemfigoïd	Soms	0,3	0,3	Soms	0,2	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen						
Artralgie	Zeer vaak	12,4	0,3			
Myalgie	Vaak	4,2	0	Vaak	3,5	0,2
Myositis ^{bb}	Soms	0,3	0,3	Soms	0,6	0,2
Polymyositis ^{bb}	Soms	0,3	0,3	Soms	0,2	0,2
Immuungemedieerde artritis	Soms ^o	0,2	0	Soms	0,6	0
Polymyalgia rheumatica	Niet bekend ^{cc}	-	-	Soms	0,6	0,2
Nier- en urinewegaandoeningen						
Bloed creatinine verhoogd	Vaak	6,4	0,3	Vaak	4,5	0,4
Dysurie	Vaak	1,5	0	Vaak	1,5	0
Nefritis ^{dd}	Soms	0,6	0	Soms	0,6	0,4
Cystitis niet-infectieus	Soms	0,3	0	Zelden ^l	<0,1	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						
Vermoeidheid ^d	Zeer vaak	36,1	5,2			
Pyrexie	Zeer vaak	16,1	0	Zeer vaak	13,9	0,2
Oedeem perifeer ^{ee}	Vaak	8,5	0	Zeer vaak	10,4	0,4
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties						
Infusiegerelateerde reactie ^{ff}	Vaak	3,9	0,3	Vaak	1,3	0

^a Omvat laryngitis, nasofaryngitis, faryngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis en bovenste-luchtweginfectie.

^b Omvat pneumocystis jirovecii-pneumonie, pneumonie en bacteriële pneumonie.

^c Omvat periodontitis, tandpulpitis, tandabces en tandinfectie.

- ^d Bijwerking alleen van toepassing op bijwerkingen door chemotherapie in het POSEIDON-onderzoek.
- ^e Omvat neutropenie en neutrofielentelling verlaagd.
- ^f Omvat bloedplaatjestelling verlaagd en trombocytopenie.
- ^g Omvat leukopenie en wittebloedceltelling verlaagd.
- ^h Gemeld in onderzoeken buiten de HCC-pool. Frequentie is gebaseerd op het POSEIDON-onderzoek.
- ⁱ Omvat bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, hypothyroïdie en immuungemedieerde hypothyroïdie.
- ^j Omvat bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verlaagd en hyperthyroïdie.
- ^k Omvat auto-immunitaire thyreoïditis, immuungemedieerde thyreoïditis, thyreoïditis en thyreoïditis subacuut.
- ^l Gemeld in onderzoeken buiten de HCC-pool. Frequentie is gebaseerd op een gepoolde dataset van patiënten die waren behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab.
- ^m Omvat neuropathie perifeer, paresthesie en perifere sensorische neuropathie.
- ⁿ Omvat encefalitis en encefalitis auto-immuun.
- ^o Gemeld in onderzoeken buiten het POSEIDON-onderzoek. Frequentie is gebaseerd op een gepoolde dataset van patiënten die waren behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab.
- ^p Gemeld in onderzoeken buiten het POSEIDON-onderzoek en de HCC-pool. Frequentie is gebaseerd op een gepoolde dataset van patiënten die waren behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab.
- ^q Gemeld in onderzoeken buiten het POSEIDON-onderzoek en de HCC-pool.
- ^r Omvat auto-immuunmyocarditis.
- ^s Omvat immuungemedieerde pneumonitis en pneumonitis.
- ^t Omvat slijmvliesontsteking en stomatitis.
- ^u Omvat buikpijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn en flankpijn.
- ^v Omvat colitis, enteritis en enterocolitis.
- ^w Omvat auto-immune pancreatitis, pancreatitis en pancreatitis acuut.
- ^x Omvat alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, leverenzym verhoogd en transaminasen verhoogd.
- ^y Omvat auto-immunhepatitis, hepatitis, hepatocellulair letsel, hepatotoxiciteit, hepatitis acuut en immuungemedieerde hepatitis.
- ^z Omvat eczeem, erytheem, rash, rash vlekkelig, rash maculo-papulair, rash papulair, rash pruritus en pustuleuze rash.
- ^{aa} Omvat dermatitis en immuungemedieerde dermatitis.
- ^{bb} Omvat rabdomyolyse, myositis en polymyositis.
- ^{cc} Deze bijwerking is niet waargenomen in het POSEIDON-onderzoek, maar werd wel gemeld bij patiënten behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab in klinische studies buiten de POSEIDON-dataset.
- ^{dd} Omvat auto-immune nefritis en immuungemedieerde nefritis.
- ^{ee} Omvat oedeem perifeer en perifere zwelling.
- ^{ff} Omvat infusiegerelateerde reactie en urticaria.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tremelimumab wordt in verband gebracht met immuungemedieerde bijwerkingen. De meeste daarvan, waaronder ernstige reacties, verdwenen na het starten van geschikte medische therapie of het staken van tremelimumab. De gegevens voor de volgende immuungemedieerde bijwerkingen zijn gebaseerd op 2.280 patiënten uit negen onderzoeken over meerdere tumortypes, die tremelimumab 75 mg elke 4 weken of 1 mg/kg elke 4 weken kregen in combinatie met durvalumab 1.500 mg elke 4 weken, 20 mg/kg elke 4 weken of 10 mg/kg elke 2 weken. Deze gecombineerde veiligheidsdataset sluit het POSEIDON-onderzoek uit (en patiënten behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie). Details voor significante bijwerkingen voor tremelimumab bij toediening in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie worden weergegeven als er klinisch relevante verschillen werden opgemerkt in vergelijking met tremelimumab in combinatie met durvalumab.

De onderstaande gegevens geven ook informatie weer voor significante bijwerkingen voor tremelimumab 300 mg in combinatie met durvalumab in de HCC-pool (n=462).

De richtlijnen voor het onder controle brengen van deze bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.4.

Immuungemedieerde pneumonitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) trad immuungemedieerde pneumonitis op bij 86 (3,8%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 30 (1,3%) patiënten, graad 4 bij 1 (< 0,1%) patiënt en graad 5 (fataal) bij 7 (0,3%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 57 dagen (bereik: 8-912 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 79 van de 86 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Zeven patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 39 patiënten. Herstel trad op bij 51 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde pneumonitis op bij 6 (1,3%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 1 (0,2%) patiënt en graad 5 (fataal) bij 1 (0,2%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 29 dagen (bereik: 5-774 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 5 van de 6 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Eén patiënt kreeg ook andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 2 patiënten. Herstel trad op bij 3 patiënten.

Immuungemedieerde hepatitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) trad immuungemedieerde hepatitis op bij 80 (3,5%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 48 (2,1%) patiënten, graad 4 bij 8 (0,4%) patiënten en graad 5 (fataal) bij 2 (< 0,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 36 dagen (bereik: 1-533 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 68 van de 80 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Acht patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 27 patiënten. Herstel trad op bij 47 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde hepatitis op bij 34 (7,4%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 20 (4,3%) patiënten, graad 4 bij 1 (0,2%) patiënt en graad 5 (fataal) bij 3 (0,6%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 29 dagen (bereik: 13-313 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 32 van de 34 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Negen patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 10 patiënten. Herstel trad op bij 13 patiënten.

Immuungemedieerde colitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) trad immuungemedieerde colitis of diarree op bij 167 (7,3%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 76 (3,3%) patiënten en graad 4 bij 3 (0,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 57 dagen (bereik: 3-906 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 151 van de 167 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Tweeëntwintig patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 54 patiënten. Herstel trad op bij 141 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde colitis of diarree op bij 31 (6,7%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 17 (3,7%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 23 dagen (bereik: 2-479 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 28 van de 31 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Vier patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 5 patiënten. Herstel trad op bij 29 patiënten.

Intestinale perforatie werd waargenomen bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab (zelden) in onderzoeken buiten de HCC-pool.

Immuungemedieerde endocrinopathieën

Immuungemedieerde hypothyroïdie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) trad immuungemedieerde hypothyroïdie op bij 209 (9,2%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 6 (0,3%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 85 dagen (bereik: 1-624 dagen). Dertien patiënten kregen systemische corticosteroiden en 8 van de 13 kregen een hooggedoseerde corticosteroidenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). De behandeling werd gestaakt bij 3 patiënten. Herstel trad op bij 52 patiënten. Immuungemedieerde hypothyroïdie werd voorafgegaan door immuungemedieerde hyperthyroïdie bij 25 patiënten of immuungemedieerde thyreoïditis bij 2 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde hypothyroïdie op bij 46 (10,0%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 85 dagen (bereik: 26-763 dagen). Eén patiënt kreeg een hooggedoseerde corticosteroidenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Alle patiënten hadden andere therapie nodig, waaronder hormoonvervangingstherapie. Herstel trad op bij 6 patiënten. Immuungemedieerde hypothyroïdie werd voorafgegaan door immuungemedieerde hyperthyroïdie bij 4 patiënten.

Immuungemedieerde hyperthyroïdie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) trad immuungemedieerde hyperthyroïdie op bij 62 (2,7%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 5 (0,2%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 33 dagen (bereik: 4-176 dagen). Achttien patiënten kregen systemische corticosteroiden en 11 van de 18 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroidenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Drieënvijftig patiënten hadden andere therapie nodig (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchloraat, calciumantagonist of bètablokker). Eén patiënt staakte de behandeling vanwege hyperthyroïdie. Herstel trad op bij 47 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde hyperthyroïdie op bij 21 (4,5%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 1 (0,2%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 30 dagen (bereik: 13-60 dagen). Vier patiënten kregen systemische corticosteroiden en alle vier de patiënten kregen hooggedoseerde corticosteroidenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Twintig patiënten hadden andere behandeling nodig (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchloraat, calciumkanaalblokker of bètablokker). Eén patiënt staakte de behandeling vanwege hyperthyroïdie. Herstel trad op bij 17 patiënten.

Immuungemedieerde thyreoïditis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) trad immuungemedieerde thyreoïditis op bij 15 (0,7%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 57 dagen (bereik: 22-141 dagen). Vijf patiënten kregen systemische corticosteroiden en 2 van de 5 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroidenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Dertien patiënten hadden andere therapie nodig, waaronder hormonale substitutietherapie, thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchloraat, calciumantagonist of bètablokker. Geen van de patiënten staakte de behandeling vanwege immuungemedieerde thyreoïditis. Herstel trad op bij 5 patiënten.

In de HCC-pool (n = 462) trad immuungemedieerde thyreoïditis op bij 6 (1,3%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 56 dagen (bereik: 7-84 dagen). Twee patiënten kregen systemische corticosteroiden en 1 van de 2 patiënten kreeg een hooggedoseerde corticosteroidenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Alle patiënten hadden andere therapie nodig, waaronder hormoonvervangingstherapie. Herstel trad op bij 2 patiënten.

Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) trad immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie op bij 33 (1,4%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 16 (0,7%) patiënten en van graad 4 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 105 dagen (bereik: 20-428 dagen). Tweeëndertig patiënten kregen systemische corticosteroïden en 10 van de 32 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). Bij één patiënt werd de behandeling gestaakt. Herstel trad op bij 11 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie op bij 6 (1,3%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 1 (0,2%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 64 dagen (bereik: 43-504 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 1 van de 6 patiënten kreeg een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Herstel trad op bij 2 patiënten.

Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) kwam immuungemedieerde diabetes mellitus type 1 voor bij 6 (0,3%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 1 (< 0,1%) patiënt en graad 4 bij 2 (< 0,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 58 dagen (bereik: 7-220 dagen). Alle patiënten hadden insuline nodig. De behandeling werd gestaakt bij 1 patiënt. Herstel trad op bij 1 patiënt.

Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1 werd waargenomen bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab (soms) in onderzoeken buiten de HCC-pool.

Immuungemedieerd(e) hypofysitis/hypopituïtarisme

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) trad immuungemedieerd(e) hypofysitis/hypopituïtarisme op bij 16 (0,7%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 8 (0,4%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang voor de voorvallen was 123 dagen (bereik: 63-388 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 8 van de 16 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Vier patiënten hadden ook endocriene therapie nodig. De behandeling werd gestaakt bij 2 patiënten. Herstel trad op bij 7 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerd(e) hypofysitis/hypopituïtarisme op bij 5 (1,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang van de voorvallen was 149 dagen (bereik: 27-242 dagen). Vier patiënten kregen systemische corticosteroïden en 1 van de 4 patiënten kreeg een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Drie patiënten hadden ook endocriene therapie nodig. Herstel trad op bij 2 patiënten.

Immuungemedieerde nefritis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) trad immuungemedieerde nefritis op bij 9 (0,4%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 79 dagen (bereik: 39-183 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 7 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). De behandeling werd gestaakt bij 3 patiënten. Herstel trad op bij 5 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde nefritis op bij 4 (0,9%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 2 (0,4%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 53 dagen (bereik: 26-242 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 3 van de 4 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). De behandeling werd gestaakt bij 2 patiënten. Herstel trad op bij 3 patiënten.

Immuungemedieerde rash

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) trad immuungemedieerde rash of dermatitis (inclusief pemfigoïd) op bij 112 (4,9%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 17 (0,7%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 35 dagen (bereik: 1-778 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 57 van de 112 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). De behandeling werd gestaakt bij 10 patiënten. Herstel trad op bij 65 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde rash of dermatitis (waaronder pemfigoïd) op bij 26 (5,6%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 9 (1,9%) patiënten en van graad 4 bij 1 (0,2%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 25 dagen (bereik: 2-933 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 14 van de 26 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Eén patiënt kreeg andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 3 patiënten. Herstel trad op bij 19 patiënten.

Infusiegerelateerde reacties

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van tremelimumab in combinatie met durvalumab (n=2.280) traden infusiegerelateerde reacties op bij 45 (2,0%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 2 (< 0,1%) patiënten. Er waren geen bijwerkingen van graad 4 of 5.

Laboratoriumafwijkingen

Bij patiënten die werden behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie in het POSEIDON-onderzoek (n=330), was het percentage patiënten dat een verschuiving van baseline naar een laboratoriumafwijking van graad 3 of 4 ondervond als volgt: 6,2% voor alanine-aminotransferase verhoogd, 5,2% voor aspartaataminotransferase verhoogd, 4,0% voor bloedcreatinine verhoogd, 9,4% voor amylase verhoogd en 13,6% voor lipase verhoogd. Het percentage patiënten bij wie ten opzichte van baseline een verandering in thyreoïdstimulerend hormoon (TSH) optrad van $\leq$ ULN naar $>$ ULN was 24,8% en het percentage bij wie een verandering in TSH t.o.v. baseline optrad van $\geq$ LLN naar $<$ LLN was 32,9%.

Klasse-effecten van immuuncheckpointremmers

Tijdens de behandeling met andere immuuncheckpointremmers zijn gevallen gemeld van de volgende bijwerkingen, die ook kunnen optreden tijdens de behandeling met tremelimumab: pancreatische exocriene insufficiëntie.

Immunogeniciteit

Zoals met alle therapeutische eiwitten, is er een potentieel voor immunogeniciteit. De immunogeniciteit van tremelimumab is gebaseerd op samengevoegde gegevens van 2075 patiënten die werden behandeld met tremelimumab 75 mg of 1 mg/kg en beoordeelbaar waren voor de aanwezigheid van antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA's). Tweehonderdtweeënvijftig patiënten (12,1%) testten positief op ADA's die optraden tijdens de behandeling. Neutraliserende antilichamen tegen tremelimumab werden gedetecteerd bij 10,0% (208/2075) van de patiënten. De aanwezigheid van ADA's had geen invloed op de farmacokinetiek van tremelimumab en er was geen merkbaar effect op de veiligheid.

In het HIMALAYA-onderzoek testten van de 182 patiënten die werden behandeld met tremelimumab 300 mg als enkele dosis in combinatie met durvalumab en die beoordeelbaar waren voor de aanwezigheid van ADA's tegen tremelimumab, 20 (11,0%) patiënten positief op tijdens de behandeling optredende ADA's. Neutraliserende antilichamen tegen tremelimumab werden gedetecteerd bij 4,4% (8/182) van de patiënten. De aanwezigheid van ADA's had geen duidelijk effect op de farmacokinetiek of veiligheid.

In het POSEIDON-onderzoek testten van de 278 patiënten die werden behandeld met tremelimumab 75 mg in combinatie met durvalumab 1.500 mg om de 3 weken en platinabevattende chemotherapie en die evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van ADA's, 38 (13,7%) patiënten positief op tijdens de behandeling optredende ADA's. Neutraliserende antilichamen tegen tremelimumab werden gedetecteerd bij 11,2% (31/278) van de patiënten. De aanwezigheid van ADA's had geen duidelijk effect op de farmacokinetiek of veiligheid.

Ouderen

Gegevens van HCC-patiënten van 75 jaar of ouder zijn beperkt.

In het POSEIDON-onderzoek bij patiënten die werden behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie, werden enkele verschillen in veiligheid gemeld tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere patiënten. Veiligheidsgegevens van patiënten van 75 jaar of ouder zijn beperkt tot een totaal aantal van 74 patiënten. Bij 35 patiënten van 75 jaar of ouder die werden behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie, was er een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen en stopzetting van elke onderzoeksbehandeling vanwege bijwerkingen (respectievelijk 45,7% en 28,6%) ten opzichte van 39 patiënten van 75 jaar of ouder die alleen platinabevattende chemotherapie kregen (respectievelijk 35,9% en 20,5%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met tremelimumab. In geval van overdosering moeten patiënten nauwgezet gemonitord worden op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en moet gepaste symptomatische behandeling onmiddellijk worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddel conjugaten, ATC-code: L01FX20

Werkingsmechanisme

Cytotoxisch T-lymfocyten-antigeen-4 (CTLA-4) komt voornamelijk tot expressie op het oppervlak van T-lymfocyten. Interactie van CTLA-4 met zijn liganden, CD80 en CD86, beperkt effector-T-celactivering, via een aantal potentiële mechanismen, maar vooral door co-stimulerende signalering via CD28 te beperken.

Tremelimumab is een selectief, volledig humaan IgG2-antilichaam dat CTLA-4-interactie met CD80 en CD86 blokkeert, waardoor de activering en proliferatie van T-cellen wordt verbeterd, wat resulteert in een verhoogde T-celdiversiteit en verbeterde antitumoractiviteit.

De combinatie van tremelimumab, een CTLA-4 remmer en durvalumab, een PD-L1-remmer resulteert in verbeterde antitumorresponses in gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker en hepatocellulair carcinoom.

Klinische werkzaamheid

HCC - HIMALAYA-onderzoek

De werkzaamheid van IMJUDO 300 mg als enkele dosis in combinatie met durvalumab werd geëvalueerd in het HIMALAYA-onderzoek, een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek bij patiënten met bevestigd uHCC die geen voorafgaande systemische behandeling voor HCC hadden gekregen. Het onderzoek includeerde patiënten met Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadium C of B (niet in aanmerking komend voor locoregionale behandeling) en Child-Pugh Score klasse A.

Het onderzoek sloot patiënten uit met hersenmetastasen of een voorgeschiedenis van hersenmetastasen; co-infectie met virale hepatitis B en hepatitis C; actieve of eerder gedocumenteerde gastro-intestinale (GI) bloeding binnen 12 maanden; ascites waarvoor niet-farmacologische interventie nodig was binnen 6 maanden; hepatische encefalopathie binnen 12 maanden vóór de start van de behandeling; actieve of eerder gedocumenteerde auto-immun- of ontstekingsaandoeningen.

Patiënten met oesofageale varices werden geïnccludeerd, behalve patiënten met actieve of eerder gedocumenteerde GI-bloedingen binnen 12 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.

De randomisatie werd gestratificeerd volgens macrovasculaire invasie (MVI) (ja vs. nee), etiologie van leverziekte (bevestigd hepatitis B-virus vs. bevestigd hepatitis C-virus vs. anderen) en ECOG-prestatiestatus (0 vs. 1). In het HIMALAYA-onderzoek werden 1171 patiënten 1:1:1 gerandomiseerd naar:

- Durvalumab 1.500 mg elke 4 weken
- IMJUDO 300 mg als enkele dosis + durvalumab 1.500 mg; gevolgd door durvalumab 1.500 mg elke 4 weken
- Sorafenib 400 mg tweemaal daags

De tumoren werden gedurende de eerste 12 maanden iedere 8 weken beoordeeld en daarna iedere 12 weken. Gedurende de eerste 3 maanden na stopzetting van de behandeling werd de overleving maandelijks beoordeeld, daarna om de 2 maanden.

Het primaire eindpunt bij de vergelijking van IMJUDO 300 mg als een enkelvoudige dosis in combinatie met durvalumab vs. sorafenib was totale overleving (OS). Secundaire eindpunten omvatten progressievrije overleving (PFS), door de onderzoeker beoordeeld objectief responspercentage (ORR) en duur van respons (DoR) volgens RECIST v1.1.

De demografische gegevens en baseline ziektekenmerken waren tussen de onderzoeksarmen goed in balans. De baseline demografische gegevens van de totale onderzoekspopulatie waren als volgt: mannen (83,7%), leeftijd < 65 jaar (50,4%); blank (44,6%), Aziatisch (50,7%), zwart of Afro-Amerikaans (1,7%), overige rassen (2,3%); ECOG PS 0 (62,6%), Child-Pugh score klasse A (99,5%), macrovasculaire invasie (25,2%), extrahepatische verspreiding (53,4%), baseline AFP < 400 ng/ml (63,7%), baseline AFP ≥ 400 ng/ml (34,5%), virale etiologie; hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), niet geïnfecteerd (42,2%), evalueerbare PD-L1-gegevens (86,3%), PD-L1 Tumour area positivity (TAP) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263) assay].

Resultaten zijn weergegeven in tabel 4 en in figuur 1.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten voor het HIMALAYA-onderzoek voor IMJUDO 300 mg met durvalumab vs. Sorafenib

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Duur van de follow-up		
Mediane follow-up (maanden) ^a	33,2	32,2
OS		

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Aantal sterfgevallen (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Mediane OS (maanden) (95% BI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95% BI)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-waarde ^b	0,0035	
PFS		
Aantal voorvallen (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Mediane PFS (maanden) (95% BI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (95% BI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Volledige respons n (%)	12 (3,1)	0
Partiële respons n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Mediane DoR (maanden)	22,3	18,4

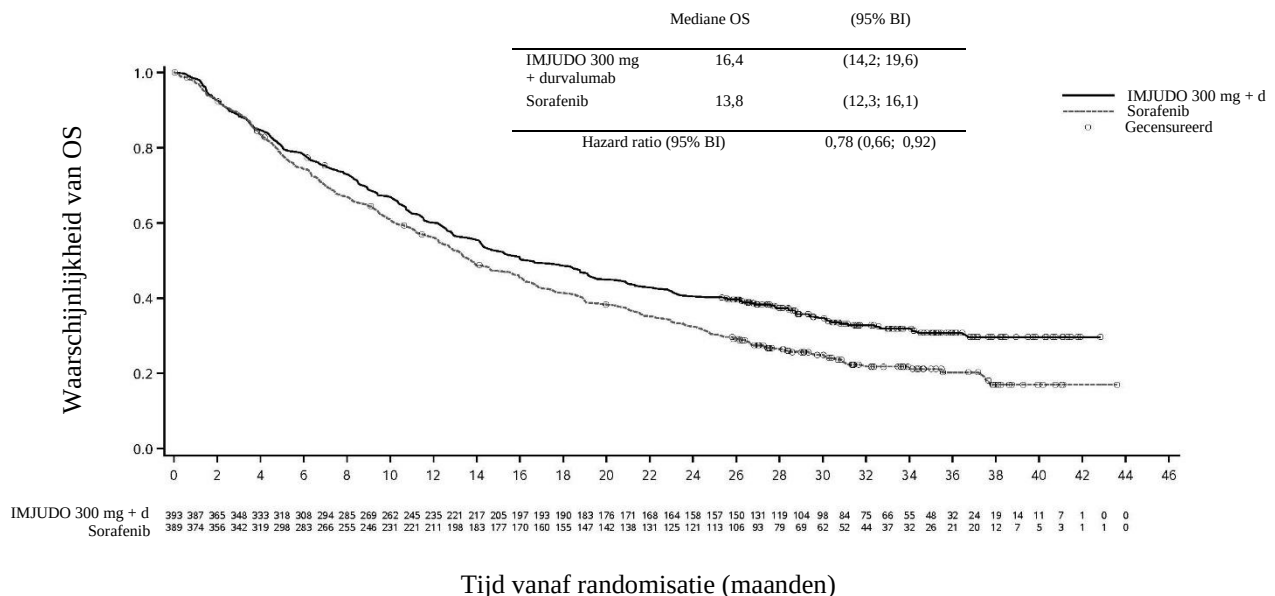
^a Berekend volgens de omgekeerde Kaplan-Meier-techniek (met omgekeerde censor-indicator).

^b Op basis van een Lan-DeMets alfa-spendingfunctie met O'Brien Fleming-typegrens en het werkelijke aantal waargenomen gebeurtenissen, was de grens voor het verklaren van statistische significantie voor IMJUDO 300 mg + durvalumab vs. Sorafenib 0,0398 (Lan^{en}DeMets 1983).

^c Bevestigde volledige respons.

BI= Betrouwbaarheidsinterval

Figuur 1. Kaplan-Meier curve van OS



NSCLC – POSEIDON-onderzoek

Het POSEIDON-onderzoek was opgezet om de werkzaamheid van durvalumab met of zonder IMJUDO in combinatie met platinabevattende chemotherapie te evalueren. POSEIDON was een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek bij 1.013 patiënten met gemetastaseerde NSCLC zonder mutaties van sensibiliserende epidermalegroefactorreceptor (EGFR) of anaplastisch-lymfoomkinase- (ALK-) genomische tumorafwijkingen. Patiënten met histologisch of cytologisch gedocumenteerde gemetastaseerde NSCLC kwamen in aanmerking voor inclusie. De patiënten hadden geen eerdere chemotherapie of enige andere systemische therapie voor gemetastaseerde NSCLC

gekregen. Voorafgaand aan de randomisatie werd de PD-L1-status van de tumor van de patiënten bevestigd met behulp van de Ventana PD-L1 (SP263) assay. Bij inclusie hadden de patiënten een Wereldgezondheidsorganisatie/*Eastern Cooperative Oncology Group*-prestatiestatus (WHO/ECOG-PS) van 0 of 1.

Het onderzoek sloot patiënten uit met actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte; actieve en/of onbehandelde hersenmetastasen; een voorgeschiedenis van immunodeficiëntie; toediening van systemische immunosuppressiva binnen 14 dagen vóór het begin van IMJUDO of durvalumab, met uitzondering van een fysiologische dosis systemische corticosteroïden; actieve tuberculose of hepatitis B- of C- of HIV-infectie; of patiënten die binnen 30 dagen voor of na de start van IMJUDO en/of durvalumab een levend verzwakt vaccin kregen (zie rubriek 4.4).

Randomisatie werd gestratificeerd voor tumorcellen (TC) PD-L1-expressie ($TC \geq 50\%$ vs. $TC < 50\%$), ziektestadium (Stadium IVA vs. Stadium IVB, volgens de 8e editie van het *American Joint Committee on Cancer*) en histologie (niet-plaveiselcel vs. plaveiselcel).

De patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd om te ontvangen:

- Arm 1: IMJUDO 75 mg met durvalumab 1.500 mg en platinabevattende chemotherapie elke 3 weken gedurende 4 cycli, gevolgd door durvalumab 1.500 mg elke 4 weken als monotherapie. Een vijfde dosis IMJUDO 75 mg werd gegeven in week 16 naast durvalumab dosis 6.
- Arm 2: Durvalumab 1.500 mg en platinabevattende chemotherapie elke 3 weken gedurende 4 cycli, gevolgd door durvalumab 1.500 mg elke 4 weken als monotherapie.
- Arm 3: Platinabevattende chemotherapie elke 3 weken gedurende 4 cycli. Patiënten konden naar inschatting van de onderzoeker 2 extra cycli krijgen (in totaal 6 cycli na randomisatie), zoals klinisch geïndiceerd.

De patiënten kregen een van de volgende platinabevattende chemotherapieregimes:

- Niet-plaveiselcel-NSCLC
 - Pemetrexed 500 mg/m² met carboplatine AUC 5-6 of cisplatine 75 mg/m² om de 3 weken. Tenzij gecontra-indiceerd door de onderzoeker, kon onderhoudsbehandeling met pemetrexed worden gegeven.
- Plaveiselcel-NSCLC
 - Gemcitabine 1.000 of 1.250 mg/m² op dag 1 en 8 met cisplatine 75 mg/m² of carboplatine AUC 5-6 op dag 1 om de 3 weken.
- Niet-plaveisel- of plaveiselcel-NSCLC
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² op dag 1, 8 en 15 met carboplatine AUC 5-6 op dag 1 om de 3 weken.

IMJUDO werd gegeven tot een maximum van 5 doseringen, tenzij er sprake was van ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Durvalumab en histologie-gebaseerde onderhoudsbehandeling met pemetrexed (indien van toepassing) werden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Tumorbeoordelingen werden uitgevoerd in week 6 en week 12 vanaf de datum van randomisatie en vervolgens om de 8 weken tot bevestigde objectieve ziekteprogressie. Overlevingsbeoordelingen werden elke 2 maanden na het staken van de behandeling uitgevoerd.

De twee primaire eindpunten van de studie waren progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor durvalumab + platinabevattende chemotherapie (Arm 2) versus platinabevattende chemotherapie alleen (Arm 3). De belangrijkste secundaire eindpunten van de studie waren PFS en OS voor IMJUDO + durvalumab + platinabevattende chemotherapie (Arm 1) en platinabevattende chemotherapie alleen (Arm 3). De secundaire eindpunten omvatten onder andere het objectieve responspercentage (ORR) en de duur van respons (DoR). PFS, ORR en DoR werden beoordeeld met behulp van *Blinded Independent Central Review* (BICR) volgens RECIST v1.1.

De demografische en baseline ziektekenmerken waren goed in evenwicht tussen de onderzoekarmen. De baseline demografie van de totale onderzoekspopulatie was als volgt: man (76,0%); leeftijd ≥ 65

jaar (47,1%), leeftijd $\geq$ 75 jaar (11,3%) mediane leeftijd 64 jaar (bereik: 27 tot 87 jaar); blank (55,9%), Aziatisch (34,6%), zwart of Afro-Amerikaans (2,0%), overige rassen (7,6%) waarvan niet-Spaans of Latino (84,2%); huidige roker of oud-roker (78,0%) en WHO/ECOG-PS 0 (33,4%), WHO/ECOG-PS 1 (66,5%). De ziektekenmerken waren als volgt: Stadium IVA (50,0%), Stadium IVB (49,6%), histologische subgroepen van plaveiselcel (36,9%), niet-plaveiselcel (62,9%), hersenmetastasen (10,5%), PD-L1-expressie TC $\geq$ 50% (28,8%), PD-L1-expressie TC < 50% (71,1%).

Het onderzoek liet een statistisch significante verbetering in OS zien met IMJUDO + durvalumab + platinabevattende chemotherapie (Arm 1) versus platinabevattende chemotherapie alleen (Arm 3). IMJUDO + durvalumab + platinabevattende chemotherapie liet een statistisch significante verbetering in PFS zien ten opzichte van platinabevattende chemotherapie alleen. De resultaten worden hieronder samengevat.

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten voor het POSEIDON-onderzoek

	Arm 1: IMJUDO + durvalumab + platinabevattende chemotherapie (n=338)	Arm 3: Platinabevattende chemotherapie (n=337)
OS^a		
Aantal sterfgevallen (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediane OS (maanden) (95%-BI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95%-BI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-waarde ^c	0,00304	
PFS^a		
Aantal voorvallen (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95%-BI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-waarde ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Volledige respons n (%)	2 (0,6)	0
Partiële respons n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Mediane DoR (maanden) (95%-BI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analyse van PFS bij afkapdatum 24 juli 2019 (mediane follow-up 10,15 maanden). Analyse van OS bij afkapdatum 12 maart 2021 (mediane follow-up 34,86 maanden). De grenzen voor het verklaren van werkzaamheid (Arm 1 vs. Arm 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-zijdig) werden bepaald door een Lan-DeMets *alpha spending function* die een O'Brien Fleming-benadering benadert. PFS werd beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1.

^b HR worden afgeleid met behulp van een Cox pH-model gestratificeerd naar PD-L1, histologie en ziektestadium.

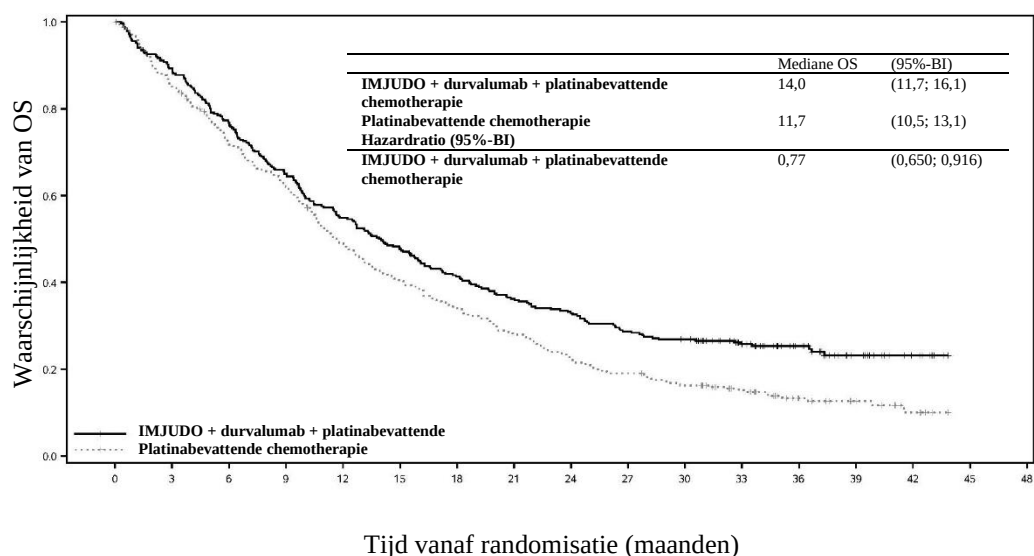
^c 2-zijdige p-waarde op basis van een log-ranktest gestratificeerd naar PD-L1, histologie en ziektestadium.

^d Bevestigde objectieve respons.

^e Post-hoc analyse.

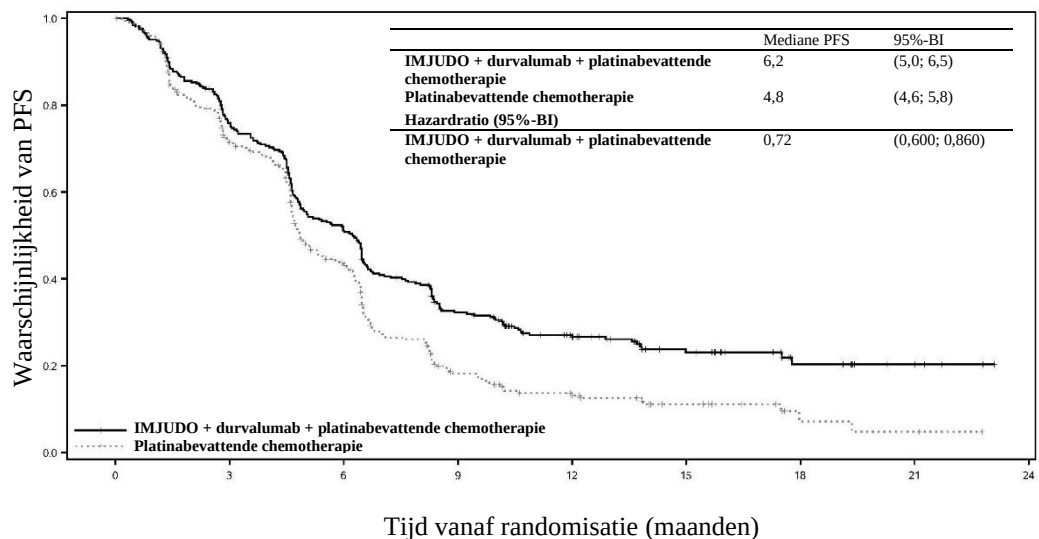
NR=Niet bereikt, BI=betrouwbaarheidsinterval

Figuur 2. Kaplan-Meier curve van OS



Aantal patiënten dat een risico loopt																
Maand	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durvalumab + platinabevattende chemotherapie	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinabevattende chemotherapie	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

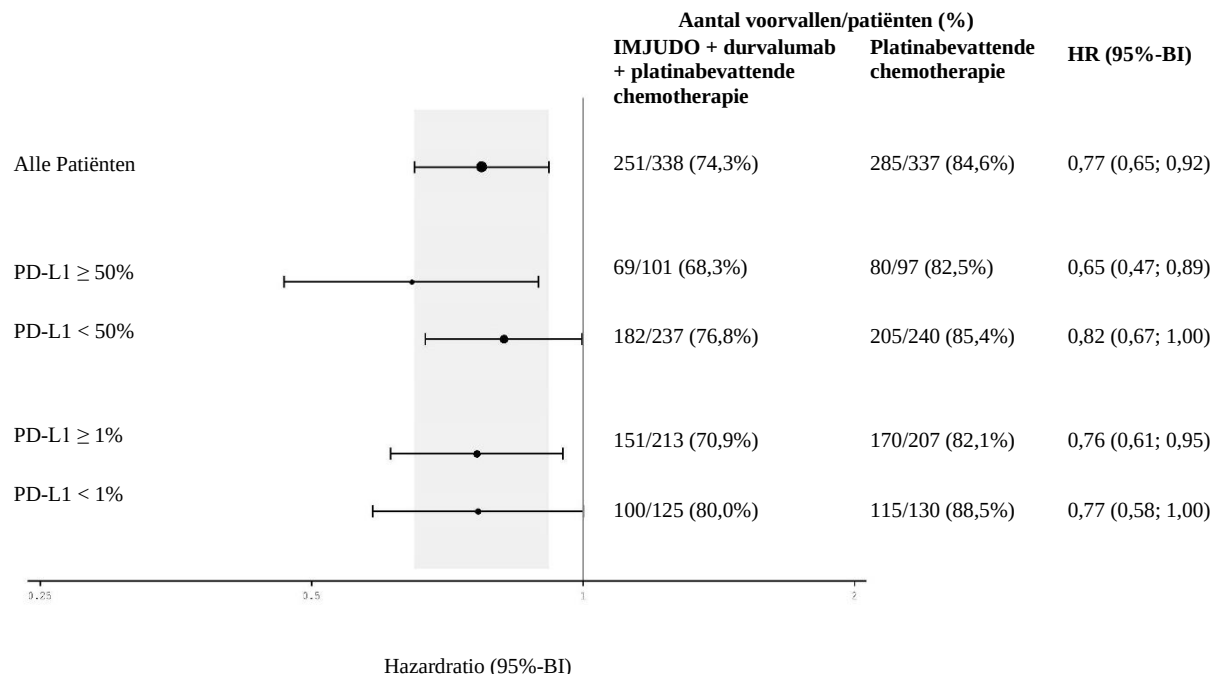
Figuur 3. Kaplan-Meier curve van PFS



Aantal patiënten dat een risico loopt									
Maanden	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + platinabevattende chemotherapie	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinabevattende chemotherapie	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figuur 4 geeft een samenvatting weer van de effectiviteitsresultaten van OS naar tumor PD-L1-expressie in vooraf gespecificeerde subgroepenanalyses.

Figuur 4. Forest plot van OS naar PD-L1-expressie voor IMJUDO + durvalumab + platinabevattende chemotherapie versus platinabevattende chemotherapie



Oudere patiënten

In totaal werden 75 patiënten van ≥ 75 jaar geïnccludeerd in de armen van het POSEIDON-onderzoek, IMJUDO in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie (n=35) en platinabevattende chemotherapie alleen (n=40). Een exploratieve HR van 1,05 (95%-BI: 0,64; 1,71) voor OS werd waargenomen voor IMJUDO in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie vs. platinabevattende chemotherapie binnen deze onderzoekssubgroep. Vanwege het exploratieve karakter van deze subgroepenanalyse kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken, maar voorzichtigheid is geboden bij het overwegen van dit regime voor oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van IMJUDO in combinatie met durvalumab bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Onderzoek D419EC00001 was een multicenter, open-label dosisbepalings- en dosisexpansieonderzoek om de veiligheid, voorlopige werkzaamheid en farmacokinetiek van IMJUDO in combinatie met durvalumab gevolgd door durvalumab-monotherapie te evalueren bij pediatrische patiënten met gevorderde maligne solide tumoren (behalve primaire tumoren van het centraal zenuwstelsel) die ziekteprogressie vertoonden en voor wie geen standaardbehandeling bestaat. Aan de studie namen 50 pediatrische patiënten deel met een leeftijdscategorie van 1 tot en met 17 jaar met primaire tumorcategorieën: neuroblastoom, solide tumor en sarcoom. Patiënten kregen elke 4 weken gedurende 4 cycli IMJUDO 1 mg/kg ofwel in combinatie met durvalumab 20 mg/kg ofwel in combinatie met durvalumab 30 mg/kg, gevolgd door durvalumab als monotherapie elke 4 weken. In de dosisbepalingsfase werd de combinatietherapie met IMJUDO en durvalumab voorafgegaan door een enkele cyclus durvalumab; acht patiënten in deze fase stopten echter met de behandeling voordat ze IMJUDO kregen. Van de 50 patiënten die aan het onderzoek deelnamen, kregen er dus 42 IMJUDO in combinatie met durvalumab en 8 alleen durvalumab. In de dosisexpansiefase werd een ORR (*objective response rate*) van 5,0% (1 op de 20 patiënten) gerapporteerd in de analyseset die kon worden beoordeeld op respons. Er werden geen nieuwe

veiligheidssignalen waargenomen ten opzichte van de bekende veiligheidsprofielen van IMJUDO en durvalumab bij volwassenen. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (FK) van tremelimumab werd beoordeeld voor tremelimumab als monotherapie, in combinatie met durvalumab en in combinatie met platinabevattende chemotherapie.

De FK van tremelimumab werd onderzocht bij patiënten met doseringen variërend van 75 mg tot 750 mg of 10 mg/kg, die eenmaal per 4 of 12 weken intraveneus als monotherapie werden toegediend, of in een enkele dosis van 300 mg. De FK-blootstelling verhoogde dosisproportioneel (lineaire FK) bij doses ≥ 75 mg. 'Steady-state' werd bereikt na ongeveer 12 weken. Op basis van een FK-populatie-analyse met patiënten (n=1.605) die iedere 3 of 4 weken tremelimumab als monotherapie of in combinatie met andere geneesmiddelen kregen in het dosisbereik van ≥ 75 mg (of 1 mg/kg), waren de geschatte tremelimumab-klaring (CL) en het distributievolume (Vd) respectievelijk 0,309 l/dag en 6,33 l. De terminale halfwaardetijd was ongeveer 14,2 dagen. De primaire eliminatieroutes van tremelimumab zijn eiwitkatabolisme via het reticulo-endotheliaal systeem of doelgedieerde dispositie.

Speciale populaties

Leeftijd (18–87 jaar), lichaamsgewicht (34-149 kg), geslacht, positieve anti-geneesmiddelenantilichaam (ADA)-status, albuminespiegels, LDH-niveaus, creatininespiegels, tumortype, ras en ECOG/WHO-status hadden geen klinisch significant effect op de FK van tremelimumab.

Nierinsufficiëntie

Lichte (creatinineklaring [CrCL] 60 tot 89 ml/min) en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CrCL] 30 tot 59 ml/min) hadden geen klinisch significant effect op de FK van tremelimumab. Het effect van ernstige nierinsufficiëntie (CrCL 15 tot 29 ml/min) op de FK van tremelimumab is onbekend; de mogelijke noodzaak van een dosisaanpassing kan niet worden vastgesteld. Aangezien IgG-monoklonale antilichamen echter niet primair via de nieren worden geklaard, wordt niet verwacht dat een verandering in de nierfunctie de blootstelling aan tremelimumab zal beïnvloeden.

Leverinsufficiëntie

Lichte leverinsufficiëntie (bilirubine $\leq$ ULN en ASAT $>$ ULN of bilirubine $> 1,0$ tot $1,5 \times$ ULN en gelijk welke ASAT) en matige leverinsufficiëntie (bilirubine $> 1,5$ tot $3 \times$ ULN en gelijk welke ASAT) hadden geen klinisch significant effect op de FK van tremelimumab. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie (bilirubine $> 3,0 \times$ ULN en gelijk welke ASAT) op de FK van tremelimumab is onbekend; de mogelijke noodzaak van een dosisaanpassing kan niet worden vastgesteld. Echter, omdat IgG monoklonale antilichamen niet primair worden geklaard via de lever, heeft een verandering in de leverfunctie naar verwachting geen invloed op de blootstelling aan tremelimumab.

Pediatrische patiënten

De FK van tremelimumab in combinatie met durvalumab werd geëvalueerd in een onderzoek bij 50 pediatrische patiënten met een leeftijdscategorie van 1 tot en met 17 jaar in onderzoek D419EC00001. Patiënten kregen elke 4 weken gedurende 4 cycli tremelimumab 1 mg/kg ofwel in combinatie met durvalumab 20 mg/kg ofwel in combinatie met durvalumab 30 mg/kg, gevolgd door durvalumab als monotherapie elke 4 weken. Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse was de systemische blootstelling aan tremelimumab bij pediatrische patiënten ≥ 35 kg die elke 4 weken tremelimumab 1 mg/kg kregen vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die elke 4 weken tremelimumab 1 mg/kg kregen, terwijl bij pediatrische patiënten < 35 kg de systemische blootstelling lager was in vergelijking met volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Di toxicologie

In het chronische 6 maanden durende onderzoek bij cynomolgusapen was behandeling met tremelimumab geassocieerd met dosisgerelateerde incidentie van aanhoudende diarree en rash, korstjes en open zweren, die dosisbeperkend waren. Deze klinische symptomen waren ook geassocieerd met verminderde eetlust en lichaamsgewicht en gezwollen perifere lymfeklieren. Histopathologische bevindingen die correleerden met de waargenomen klinische symptomen omvatten reversibele chronische ontsteking in de blinde darm en dikke darm, mononucleaire celinfiltratie in de huid en hyperplasie in lymfoïde weefsels.

Een dosisafhankelijke toename van de incidentie en ernst van mononucleaire celinfiltratie met of zonder mononucleaire celontsteking werd waargenomen in speekselklier, alveesklier (acinair), schildklier, bijschildklier, bijnier, hart, slokdarm, tong, periportaal levergebied, skeletspier, prostaat, baarmoeder, hypofyse, oog (conjunctiva, extra-oculaire spieren) en choroïde plexus van de hersenen. Er werd geen NOAEL gevonden in dit onderzoek bij dieren die werden behandeld met de laagste dosis van 5 mg/kg/week, maar de tussenliggende dosis van 15 mg/kg week werd beschouwd als de hoogste niet-ernstig toxische dosis (HNSTD). Deze dosis zorgde voor een op blootstelling gebaseerde veiligheidsmarge van 1,77-5,33 tot klinisch relevante blootstelling op basis van een klinisch doseringsregime van ofwel een enkelvoudige dosis van 300 mg ofwel 75 mg elke 3 weken.

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Het carcinogene en genotoxische potentieel van tremelimumab is niet geëvalueerd.

Reproductieve toxicologie

In toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering werd mononucleaire celinfiltratie in prostaat en baarmoeder waargenomen. Aangezien er geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren zijn uitgevoerd met tremelimumab, is de relevantie van deze bevindingen voor de vruchtbaarheid niet bekend. In reproductieonderzoeken was de toediening van tremelimumab aan drachtige Cynomolgus-apen tijdens de periode van organogenese niet geassocieerd met maternale toxiciteit of effecten op zwangerschapsverliezen, foetaal gewicht of externe, viscerale, skeletafwijkingen of gewicht van geselecteerde foetale organen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Histidinehydrochloridemonohydraat
Trehalosedihydraat
Dinatriumedetaatdihydraat
Polysorbaat 80
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar bij 2°C – 8°C.

Verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende maximaal 28 dagen bij 2°C tot 8°C en gedurende maximaal 48 uur bij kamertemperatuur (tot 25°C) vanaf het moment van bereiding.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide oplossing voor infusie onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C of 12 uur bij kamertemperatuur (tot 25°C), tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Gebrek aan microbiële groei in de bereide oplossing voor infusie is aangetoond gedurende maximaal 28 dagen bij 2°C tot 8°C en gedurende maximaal 48 uur bij kamertemperatuur (tot 25°C) vanaf het moment van bereiding.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Er zijn twee verpakkingsgrootten IMJUDO verkrijgbaar:

- 1,25 ml (in totaal 25 mg tremelimumab) concentraat in een type I glazen injectieflacon met een elastomeer stop en een violette flip-off aluminium afdichting. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon met één dosis.
- 15 ml (in totaal 300 mg tremelimumab) concentraat in een type I glazen injectieflacon met een elastomeer stop en een donkerblauwe flip-off aluminium afdichting. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon met één dosis.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing

IMJUDO wordt geleverd als een injectieflacon met één dosis en bevat geen conserveermiddelen; aseptische techniek moet in acht worden genomen.

- Inspecteer het geneesmiddel visueel op deeltjes en verkleuring. IMJUDO is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of als er zichtbare deeltjes worden waargenomen. De injectieflacon niet schudden.

- Trek de vereiste hoeveelheid op uit de injectieflacon(s) met IMJUDO en breng deze over in een intraveneuze zak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie. Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren. De eindconcentratie van de verdunde oplossing moet tussen 0,1 mg/ml en 10 mg/ml liggen. De oplossing niet bevriezen of schudden.
- Zorg ervoor dat de bereide oplossing steriel is.
- Ga na het optrekken van het geneesmiddel niet nogmaals de injectieflacon in.
- Eventueel in de injectieflacon achtergebleven restant weggooien.

Toediening

- Dien de infusieoplossing intraveneus toe gedurende 60 minuten via een intraveneuze lijn met een steriel, laag-eiwitbindend 0,2 of 0,22 micron inline filter.
- Dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe via dezelfde infusielijn.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van IMJUDO in elke lidstaat zal de vergunninghouder voor het in de handel brengen overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en het format van het educatieve programma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma. De extra risicobeperkende maatregel is gericht op het vergroten van bewustwording en het verstrekken van informatie over de symptomen van immuungemedieerde bijwerkingen.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar IMJUDO op de markt wordt gebracht, alle artsen waarvan verwacht wordt dat zij IMJUDO zullen voorschrijven, toegang hebben tot/voorzien worden van het volgende om aan hun patiënten te verstrekken:

Patiëntenkaart

Kernboodschappen van de patiëntenkaart zijn:

- Een waarschuwing dat immuungemedieerde bijwerkingen (in leekentermen) kunnen optreden en dat ze ernstig kunnen zijn.
- Een beschrijving van de symptomen van immuungemedieerde bijwerkingen.
- Een herinnering om onmiddellijk contact op te nemen met een zorgverlener om tekenen en symptomen te bespreken.
- Ruimte voor contactgegevens van de voorschrijver.
- Een herinnering om de kaart altijd bij zich te dragen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMJUDO 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
tremelimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml concentraat bevat 20 mg tremelimumab.
Eén injectieflacon met 1,25 ml concentraat bevat 25 mg tremelimumab.
Eén injectieflacon met 15 ml concentraat bevat 300 mg tremelimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, dinatriumedetaatdihydraat, polysorbaat 80, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1713/001 injectieflacon van 25 mg
EU/1/22/1713/002 injectieflacon van 300 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEKE IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D barcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

IMJUDO 20 mg/ml steriel concentraat
tremelimumab
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

AstraZeneca

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

IMJUDO 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie tremelimumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is IMJUDO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt IMJUDO toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IMJUDO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

IMJUDO is een geneesmiddel tegen kanker. Het bevat de werkzame stof tremelimumab, een type geneesmiddel dat een *monoklonaal antilichaam* wordt genoemd. Dit geneesmiddel is ontworpen om een specifieke doelstof in het lichaam te herkennen. IMJUDO werkt door uw immuunsysteem te helpen uw kanker te bestrijden.

IMJUDO in combinatie met durvalumab wordt gebruikt voor de behandeling van een vorm van leverkanker, die gevorderd of niet-reseceerbaar hepatocellulair carcinoom (HCC) wordt genoemd. Het wordt gebruikt wanneer uw HCC:

- niet operatief kan worden verwijderd (niet-reseceerbaar), en
- mogelijk uitgezaaid is in uw lever of naar andere delen van het lichaam.

IMJUDO wordt gebruikt voor de behandeling van een vorm van longkanker, die gevorderde niet-kleincellige longkanker wordt genoemd, bij volwassenen. Het zal worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker (durvalumab en chemotherapie).

Aangezien IMJUDO wordt gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, is het belangrijk dat u ook de bijsluiters van deze andere geneesmiddelen leest. Als u vragen heeft over deze geneesmiddelen, neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u IMJUDO krijgt toegediend als u:

- een auto-immuunziekte heeft (een ziekte waarbij het immuunsysteem van het lichaam zijn eigen cellen aanvalt);
- een orgaantransplantatie heeft ondergaan;
- longproblemen of ademhalingsproblemen heeft;
- leverproblemen heeft.

Als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), **neem dan contact op met uw arts** voordat u dit middel krijgt.

Als u IMJUDO krijgt toegediend, kunt u een aantal **ernstige bijwerkingen** krijgen.

Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven die ernstigere complicaties voorkomen en helpen bij het verminderen van uw symptomen. Uw arts kan de volgende dosis IMJUDO uitstellen of stoppen met uw behandeling met IMJUDO. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- nieuwe of erger wordende hoest; kortademigheid; pijn op de borst (dit kunnen tekenen zijn van **longontsteking**)
- zich ziek voelen (misselijkheid) of braken; zich minder hongerig voelen; pijn aan de rechterkant van uw maag; geel worden van de huid of het oogwit; sufheid; donkere urine of gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen dan normaal (dit kunnen tekenen zijn van **leverontsteking**)
- diarree of vaker ontlasting hebben dan gebruikelijk; ontlasting die zwart, teerachtig of plakkerig is met bloed of slijm; ernstige maagpijn of gevoelige maag (dit kunnen tekenen zijn van **darmontsteking** of een gat in de darm)
- snelle hartslag; extreme vermoeidheid; gewichtstoename of gewichtsverlies; duizeligheid of flauwvallen; haaruitval; het koud hebben; constipatie; hoofdpijn die niet verdwijnt of ongebruikelijke hoofdpijn (dit kunnen tekenen zijn van **klieren** die ontstoken zijn, met name de schildklier, bijnier, hypofyse of alveesklier)
- zich hongeriger of dorstiger voelen dan gewoonlijk; meer plassen dan gebruikelijk; hoge bloedsuikerspiegel; snelle en diepe ademhaling; verwardheid; een zoete geur van uw adem; een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet (dit kunnen tekenen zijn van **diabetes**)
- vermindering van de hoeveelheid urine die u plast (kan een teken zijn van **nierontsteking**)
- uitslag; jeuk; huidblaren of zweren in de mond of op andere vochtige oppervlakken (dit kunnen tekenen zijn van **huidontsteking**)
- pijn op de borst; kortademigheid; onregelmatige hartslag (dit kunnen tekenen zijn van **hartspierontsteking**)
- spierpijn, stijfheid of spierzwakte of snelle vermoeidheid van de spieren (dit kunnen tekenen zijn van ontsteking of andere problemen van de **spieren**)
- koude rillingen of trillen, jeuk of huiduitslag, rood worden, kortademigheid of piepende ademhaling, duizeligheid of koorts (dit kunnen tekenen zijn van **infusiegerelateerde reacties**)
- toevallen (epileptische aanvallen); stijve nek; hoofdpijn; koorts, koude rillingen; braken; oogevoeligheid voor licht; verwarring en slaperigheid (dit kunnen tekenen zijn van ontsteking van de **hersenen** of het membraan rond de hersenen en het **ruggenmerg**)
- **ontsteking van het ruggenmerg** (myelitis transversa): symptomen zijn onder meer pijn, gevoelloosheid, tintelingen of zwakte van de armen of benen; problemen met de blaas of de darmen, waaronder vaker plassen, plas niet kunnen ophouden (urine-incontinentie), moeite met plassen en verstopping (constipatie)
- pijn; zwakte en verlamming in de handen, voeten of armen (dit kunnen tekenen zijn van ontsteking van de **zenuwen**, Guillain-Barré-syndroom)
- pijnlijke, gezwollen en/of stijve gewrichten (dit kunnen tekenen zijn van ontsteking van de **gewrichten**, immuunmedieerde artritis)
- roodheid van het oog, pijn aan het oog, gevoeligheid voor licht en/of niet goed of wazig zien (dit kunnen tekenen zijn van ontsteking van het **oog**, uveïtis)

- bloedingen (neus of tandvlees) en/of blauwe plekken (dit kunnen tekenen zijn van een **laag aantal bloedplaatjes**)

Als u een van de bovengenoemde bijwerkingen heeft, moet u **onmiddellijk uw arts raadplegen**.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

IMJUDO mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het bij deze patiënten niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast IMJUDO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen en geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn.

Zwangerschap en vruchtbaarheid

Dit geneesmiddel wordt **niet aanbevolen tijdens de zwangerschap**. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Vertel dat dan aan uw arts. Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken terwijl u wordt behandeld met IMJUDO en gedurende ten minste 3 maanden na uw laatste dosis.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of IMJUDO in de moedermelk terecht komt. U kunt het advies krijgen om geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na uw laatste dosis.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat IMJUDO invloed heeft op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken. Als u echter bijwerkingen heeft die invloed hebben op uw concentratie- en reactievermogen, moet u voorzichtig zijn bij het besturen van een voertuig of het gebruik van machines.

IMJUDO heeft een laag natriumgehalte

IMJUDO bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) in elke dosis, dat wil zeggen dat het in wezen natriumvrij is.

IMJUDO bevat polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat 0,3 mg polysorbaat 80 in een injectieflacon van 1,25 ml of 3 mg polysorbaat 80 in een injectieflacon van 15 ml, hetgeen overeenkomt met 0,2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe wordt IMJUDO toegediend?

IMJUDO zal worden toegediend in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een ervaren arts. Uw arts zal u IMJUDO toedienen via een infusie (druppelinfuus) in uw ader gedurende ongeveer een uur.

Het wordt gegeven in combinatie met durvalumab bij leverkanker.

De aanbevolen dosering is:

- Als u 40 kg of meer weegt, is de dosis 300 mg als eenmalige enkele dosis.
- Als u minder dan 40 kg weegt, is de dosis 4 mg per kg lichaamsgewicht.

Wanneer IMJUDO wordt gegeven in combinatie met durvalumab voor uw leverkanker, krijgt u eerst IMJUDO, daarna durvalumab.

Het wordt gegeven in combinatie met durvalumab en chemotherapie bij longkanker.

De aanbevolen dosering is:

- Als u 34 kg of meer weegt: 75 mg om de 3 weken
- Als u minder dan 34 kg weegt: 1 mg per kg lichaamsgewicht om de 3 weken

U krijgt meestal in totaal 5 doseringen IMJUDO. De eerste 4 doseringen worden gegeven in week 1, 4, 7 en 10. De vijfde dosering wordt dan meestal 6 weken later gegeven, in week 16. Uw arts zal beslissen hoeveel behandelingen u precies nodig heeft.

Wanneer IMJUDO wordt gegeven in combinatie met durvalumab en chemotherapie, krijgt u eerst IMJUDO, daarna durvalumab en vervolgens chemotherapie.

Als u een afspraak mist

Het is erg belangrijk dat u geen dosering van dit geneesmiddel overslaat. Als u een afspraak mist, **bel dan onmiddellijk uw arts** om een nieuwe afspraak te maken.

Heeft u nog andere vragen over uw behandeling? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer u IMJUDO krijgt, kunt u een aantal ernstige bijwerkingen hebben. **Zie rubriek 2** voor een gedetailleerde lijst hiervan.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt die zijn gerapporteerd in een klinisch onderzoek met patiënten die IMJUDO kregen in combinatie met durvalumab.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken bij patiënten die IMJUDO in combinatie met durvalumab kregen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- onderactieve schildklier, wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken
- hoesten
- diarree
- maagklachten
- afwijkende uitslagen bij levertesten (aspartaataminotransferase verhoogd; alanineaminotransferase verhoogd)
- huiduitslag
- jeuk
- koorts
- zwelling van de benen (perifeer oedeem)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- infecties van de bovenste luchtwegen
- longinfectie (pneumonie)
- griepachtige ziekte
- infecties van tanden en zachte weefsels in de mond
- overactieve schildklier, wat snelle hartslag of gewichtsverlies kan veroorzaken
- ontsteking van de schildklier (thyreoïditis)
- verlaagde afscheiding van hormonen geproduceerd door de bijnieren, wat vermoeidheid kan veroorzaken
- ontsteking van de longen (pneumonitis)

- afwijkende resultaten bij alvleesklierfunctietests
- ontsteking van de darmen (colitis)
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- ontsteking van de huid
- nachtelijk zweten
- spierpijn (myalgie)
- afwijkende uitslagen bij nierfunctietests (bloedcreatinine verhoogd)
- pijn bij het plassen (dysurie)
- reactie op de infusie van het geneesmiddel, wat koorts of rood worden kan veroorzaken

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- schimmelinfectie in de mond
- laag aantal bloedplaatjes met tekenen van overmatig bloeden en blauwe plekken (immuutrombocytopenie)
- onderactieve hypofyse; ontsteking van hypofyse
- diabetes mellitus type 1
- een aandoening waarbij de spieren zwak worden en er een snelle vermoeidheid van de spieren optreedt (myasthenia gravis)
- ontsteking van het membraan rond het ruggenmerg en de hersenen (meningitis)
- ontsteking van het hart (myocarditis)
- hese stem (dysfonie)
- littekenvorming op longweefsel
- blaarvorming op de huid
- ontsteking van de spieren (myositis)
- ontsteking van de spieren en bloedvaten
- ontsteking van de nieren (nefritis) die uw hoeveelheid urine kan verlagen
- ontsteking van de gewrichten (immuungemedieerde artritis)
- ontsteking van de spieren. Dit kan leiden tot pijn en stijfheid (polymyalgia rheumatica)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten)

- diabetes insipidus
- ontsteking van het oog (uveïtis)
- ontsteking van de hersenen (encefalitis)
- ontsteking van de zenuwen (Guillain-Barré-syndroom)
- gat in de darm (darmperforatie)
- coeliakie (U kunt niet tegen gluten. U kunt last hebben van buikpijn en diarree)
- ontsteking van de blaas (cystitis). Tekenen en symptomen kunnen zijn: vaak en/of pijnlijk urineren, aandrang om te plassen, bloed in de urine, pijn of druk in de onderbuik

Andere bijwerkingen die zijn gemeld met een onbekende frequentie (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

- ontsteking van een deel van het ruggenmerg (myelitis transversa)
- onvoldoende spijsverteringsenzymen die worden aangemaakt door de alvleesklier. Voedingsstoffen worden dan niet opgenomen in de darmen (pancreatische exocriene insufficiëntie)

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken bij patiënten die IMJUDO in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie kregen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- infectie van de bovenste luchtwegen
- longinfectie (longontsteking)
- laag aantal rode bloedcellen

- laag aantal witte bloedcellen
- laag aantal bloedplaatjes
- traag werkende schildklier, wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken
- verminderde eetlust
- hoesten
- misselijkheid
- diarree
- braken
- verstopping (obstipatie)
- afwijkende uitslagen bij levertesten (aspartaataminotransferase verhoogd; alanineaminotransferase verhoogd)
- haaruitval
- huiduitslag
- jeuk
- gewrichtspijn (artralgie)
- zich vermoeid of zwak voelen
- koorts

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- griepachtige ziekte
- schimmelinfectie in de mond
- laag aantal witte bloedcellen met tekenen van koorts
- laag aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie)
- overactieve schildklier, wat een versnelde hartslag of gewichtsverlies kan veroorzaken
- verlaagde secretie van hormonen geproduceerd door de bijnielen, wat vermoeidheid kan veroorzaken
- onderactieve functie van de hypofyse; ontsteking van de hypofyse
- ontsteking van de schildklier (thyreoïditis)
- ontsteking van de zenuwen, wat gevoelloosheid, zwakte, tintelingen of een brandende pijn in de armen en benen veroorzaakt (neuropathie perifeer)
- ontsteking van de longen (pneumonitis)
- hese stem (dysfonie)
- ontsteking van de mond of lippen
- afwijkende uitslagen bij alvleeskliertesten
- maagpijn
- ontsteking van de darmen (colitis)
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- ontsteking van de lever, wat misselijkheid kan veroorzaken of waardoor u zich minder hongerig kan voelen (hepatitis)
- spierpijn (myalgie)
- afwijkende uitslagen bij nierfunctietesten (verhoogd creatininegehalte in het bloed)
- pijn bij het plassen (dysurie)
- zwelling van de benen (perifeer oedeem)
- reactie op de infusie van het geneesmiddel, wat koorts of rood worden kan veroorzaken

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- infecties van tanden/kiezen en zachte weefsels in de mond
- laag aantal bloedplaatjes met tekenen van overmatig bloeden en blauwe plekken (immune trombocytopenie)
- diabetes insipidus
- diabetes mellitus type 1
- ontsteking van de hersenen (encefalitis)
- ontsteking van het hart (myocarditis)
- littekens van longweefsel
- blaarvorming op de huid
- nachtelijk zweten
- ontsteking van de huid
- ontsteking van de spier (myositis)
- ontsteking van de spieren en bloedvaten
- ontsteking van de nieren (nefritis) wat uw hoeveelheid urine kan verlagen
- blaasontsteking (cystitis). Klachten en verschijnselen kunnen zijn: vaak plassen en/of pijn bij het plassen, aandrang om te plassen, bloed in de urine, pijn of druk in de onderbuik.
- ontsteking van het oog (uveïtis)
- ontsteking van de gewrichten (immuungemedieerde artritis)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten)

- een aandoening waarbij de spieren zwak worden en er een snelle vermoeidheid van de spieren optreedt (myasthenia gravis)
- ontsteking van de zenuwen (syndroom van Guillain-Barré)
- ontsteking van het membraan rond het ruggenmerg en de hersenen (meningitis)
- gat in de darm (darmperforatie)
- coeliakie (U kunt niet tegen gluten. U kunt last hebben van buikpijn en diarree)

Andere bijwerkingen die zijn gemeld met frequentie niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

- onvoldoende spijsverteringsenzymen die worden aangemaakt door de alvleesklier. Voedingsstoffen worden dan niet opgenomen in de darmen (pancreatische exocriene insufficiëntie)
- ontsteking van een deel van het ruggenmerg (myelitis transversa)
- ontsteking van de spieren. Dit kan leiden tot pijn en stijfheid (polymyalgia rheumatica)

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de bovenstaande bijwerkingen krijgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, **neem dan contact op met uw arts**. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

IMJUDO zal worden toegediend in een ziekenhuis of kliniek en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg is verantwoordelijk voor de opslag ervan.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Dit geneesmiddel niet gebruiken als het troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat.

Ongebruikte hoeveelheden van de infusie-oplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is tremelimumab.

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 20 mg tremelimumab.

Elke injectieflacon bevat 300 mg tremelimumab in 15 ml concentraat of 25 mg tremelimumab in 1,25 ml concentraat.

De andere stoffen in dit middel zijn: histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, dinatriumedetaatdihydraat (zie rubriek 2 “IMJUDO heeft een laag natriumgehalte”), polysorbaat 80 en water voor injectie.

Hoe ziet IMJUDO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IMJUDO concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een conserveermiddelvrije, heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 glazen injectieflacon met 1,25 ml concentraat of met 1 glazen injectieflacon met 15 ml concentraat.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding en toediening van de infusie:

- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Het concentraat is een heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes. Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of als er zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- De injectieflacon niet schudden.
- Trek de vereiste hoeveelheid concentraat op uit de injectieflacon(s) en breng deze over in een intraveneuze zak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie voor het bereiden van een verdunde oplossing met een eindconcentratie die varieert van 0,1 tot 10 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren.
- Zodra het geneesmiddel verdund is, moet het onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet worden ingevroren. Indien niet onmiddellijk gebruikt, mag de totale tijd vanaf het aanprikken van de injectieflacon tot het begin van de toediening niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C of 12 uur bij kamertemperatuur (tot 25°C). Indien in de koelkast bewaard, moet men de intraveneuze zakken op kamertemperatuur laten komen voorafgaand aan gebruik. Dien de infusie-oplossing intraveneus toe gedurende 1 uur door middel van een intraveneuze lijn met een steriel, laag-eiwitbindend 0,2 of 0,22 micron inline filter.
- Dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe via dezelfde infusielijn.
- IMJUDO is een enkelvoudige dosis. Eventueel in de injectieflacon achtergebleven restant weggooien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tremelimumab, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over polymyalgia rheumatica, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen tremelimumab in combinatie met durvalumab en polymyalgia rheumatica als ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die tremelimumab bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tremelimumab is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tremelimumab bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.