

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

Tremelimumab AstraZeneca 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 DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van of praktisch vrij van 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

Tremelimumab AstraZeneca 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

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

Dosering

De aanbevolen dosis Tremelimumab AstraZeneca wordt getoond in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosis Tremelimumab AstraZeneca

Indicatie	Aanbevolen dosis Tremelimumab AstraZeneca	Duur van de behandeling
Gemetastaseerd NSCLC	<u>Tijdens platinabevattende chemotherapie:</u> 75 mg ^a in combinatie met durvalumab 1500 mg ^b en platinabevattende	Tot een maximum van 5 doses. Patiënten kunnen minder dan vijf doses Tremelimumab AstraZeneca ontvangen in combinatie met durvalumab

	chemotherapie ^c om de 3 weken (21 dagen) gedurende 4 cycli (12 weken). <u>Post platina-chemotherapie:</u> Durvalumab 1500 mg ^c elke 4 weken en op histologie-gebaseerde pemetrexed als onderhoudsbehandeling ^{c,d} elke 4 weken. Een vijfde dosis Tremelimumab AstraZeneca 75 mg ^{e,f} moet worden gegeven in week 16 naast durvalumab dosis 6.	1500 mg en platinabevattende chemotherapie als er sprake is van ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.
--	--	--

^a Voor Tremelimumab AstraZeneca geldt dat patiënten met gemetastaseerd NSCLC met een lichaamsgewicht van 34 kg of minder een op het gewicht gebaseerde dosering moeten ontvangen, equivalent aan 1 mg/kg Tremelimumab AstraZeneca 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.

^b Wanneer Tremelimumab AstraZeneca toegediend wordt in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie, raadpleeg dan de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van durvalumab voor doseringsinformatie.

^c Wanneer Tremelimumab AstraZeneca wordt toegediend in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie, raadpleeg dan de SmPC van nab-pachtaxel, gemcitabine, pemetrexed en carboplatine of cisplatine voor doseringsinformatie.

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

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

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

Dosisescalatie of -verlaging wordt niet aanbevolen voor Tremelimumab AstraZeneca in combinatie met durvalumab. Tijdelijk of permanent stoppen met de behandeling kan vereist zijn op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid, zie tabel 2.

Richtlijnen voor de behandeling van immuungemedieerde bijwerkingen worden beschreven in tabel 2 (zie rubriek 4.4). Zie ook de SmPC van durvalumab.

Tabel 2. Behandelingswijzigingen en behandelingsaanbevelingen voor Tremelimumab AstraZeneca in combinatie met durvalumab

Bijwerkingen	Ernst ^a	Aanpassing van behandeling	Corticosteroïden-behandeling, tenzij anders aangegeven ^b
Immuungemedieerde pneumonitis/interstitiële longziekte	Graad 2	Stop tijdelijk ^c	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 of 4	Stop permanent	

Bijwerkingen	Ernst ^a	Aanpassing van behandeling	Corticosteroïden-behandeling, tenzij anders aangegeven ^b
Immuungemedieerde hepatitis	ALAT of ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN of totaalbilirubine > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Stop tijdelijk ^c	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	ALAT of ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Stop durvalumab tijdelijk en stop permanent met Tremelimumab AstraZeneca	
	Gelijktijdige ALAT of ASAT > 3 x ULN en totaalbilirubine > 2 x ULN ^d	Stop permanent	
	ALAT of ASAT > 10 x ULN of totaalbilirubine > 3 x ULN		
Immuungemedieerde colitis of diarree	Graad 2	Stop tijdelijk ^c	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 of 4	Stop permanent	
Intestinale perforatie	ELKE graad	Stop permanent	Raadpleeg onmiddellijk een chirurg als een intestinale perforatie wordt vermoed
Immuungemedieerde hyperthyreoïdie, thyreoïditis	Graad 2 - 4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiel	Symptomatische behandeling, zie rubriek 4.8
Immuungemedieerde hypothyreoïdie	Graad 2 - 4	Geen wijzigingen	Start schildklierhormoon-vervanging zoals klinisch geïndiceerd
Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie of hypofysitis hypopituitarisme	Graad 2 - 4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiel	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen en hormoonvervanging zoals klinisch geïndiceerd
Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1	Graad 2 - 4	Geen wijzigingen	Start behandeling met insuline zoals klinisch geïndiceerd
Immuungemedieerde nefritis	Graad 2 met serumcreatinine > 1,5 - 3 x (ULN of baseline)	Stop tijdelijk ^c	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen

Bijwerkingen	Ernst ^a	Aanpassing van behandeling	Corticosteroïden-behandeling, tenzij anders aangegeven ^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	Stop tijdelijk ^c	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3		
	Graad 4	Stop permanent	
Immuungemedieerde myocarditis	Graad 2 - 4	Stop permanent	Start 2 tot 4 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen ^e
Immuungemedieerde myositis/polymyositis	Graad 2 of 3	Stop tijdelijk ^{c,f}	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 4	Stop permanent	
Infusiegerelateerde reacties	Graad 1 of 2	Onderbreek of verlaag de infusiesnelheid	Overweeg eventueel premedicatie voor profylaxe van volgende infusiereacties
	Graad 3 of 4	Stop permanent	Ernstige infusiegerelateerde reacties onder controle brengen volgens institutionele standaard, geschikte klinische praktijkrichtlijnen en/of richtlijnen van de samenleving
Infectie	Graad 3 of 4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiel	
Immuungemedieerde myasthenia gravis	Graad 2 - 4	Stop permanent	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen

Bijwerkingen	Ernst ^a	Aanpassing van behandeling	Corticosteroïden-behandeling, tenzij anders aangegeven ^b
Immuungemedieerde encefalitis	Graad 2 - 4	Stop permanent	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
Andere immuungemedieerde bijwerkingen ^g	Graad 2 of 3	Stop tijdelijk ^c	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	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. BLV: *baseline value*.

^b Na verbetering tot ≤ graad 1 dient de afbouw van corticosteroïden te worden gestart en gedurende ten minste 1 maand te 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 verbetering.

^c Na stopzetting kunnen Tremelimumab AstraZeneca 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. Tremelimumab AstraZeneca en durvalumab moeten permanent worden stopgezet voor recidiverende bijwerkingen van graad 3, indien van toepassing.

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

^e Als er binnen 2 tot 3 dagen geen verbetering is ondanks corticosteroïden, start direct met aanvullende immunosuppressieve behandeling. Na herstel (< graad 1) moet het afbouwen van corticosteroïden worden gestart en gedurende ten minste 1 maand worden voortgezet.

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

^g Omvat immuuntrombocytopenie en pancreatitis.

^h Met uitzondering van graad 4 laboratoriumafwijkingen; in dit geval dient de beslissing om te stoppen gebaseerd te worden op begeleidende klinische klachten en verschijnselen en klinisch oordeel.

Voor vermoede immuungemedieerde bijwerkingen moet adequate evaluatie worden uitgevoerd om de etiologie te bevestigen of andere etiologieën uit te sluiten.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tremelimumab AstraZeneca bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing van Tremelimumab AstraZeneca wordt niet aanbevolen bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Er zijn onvoldoende gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie voor doseringsaanbevelingen (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Gegevens van patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie zijn beperkt. Vanwege de geringe betrokkenheid van leverprocessen bij de klaring van tremelimumab wordt geen dosisaanpassing van Tremelimumab AstraZeneca aanbevolen voor patiënten met leverinsufficiëntie, aangezien er geen verschil in blootstelling wordt verwacht (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Tremelimumab AstraZeneca is bestemd voor intraveneus gebruik, het wordt na verdunning toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur.

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

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

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab en platinabevattende chemotherapie worden toegediend als afzonderlijke intraveneuze infusies. Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca worden gevolgd door durvalumab vanaf ongeveer 1 uur (maximaal 2 uur) na het einde van de Tremelimumab AstraZeneca-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 Tremelimumab AstraZeneca 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.

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

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

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 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 worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

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 en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op abnormale uitslagen bij levertests voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling met tremelimumab in combinatie met durvalumab en chemotherapie, en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling. Immuungemedieerde hepatitis moet worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

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 en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Intestinale perforatie en dikke darmperforatie 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.

Immuungemedieerde endocrinopathiën

Immuungemedieerde hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis

Immuungemedieerde hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis traden op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab en chemotherapie, en hypothyreoïdie kan volgen op hyperthyreoïdie (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 hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis moeten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie

Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie 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.

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 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.

Immuungemedieerde hypofysitis/hypopituïtarisme

Immuungemedieerde hypofysitis of hypopituïtarisme trad op bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie 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.

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 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.

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 en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Voorvallen van Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij patiënten behandeld met PD-1-remmers. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van rash of dermatitis en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde myocarditis

Immuungemedieerde myocarditis, die fataal kan zijn, 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 myocarditis en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

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: myasthenia gravis, myositis, polymyositis, meningitis, encefalitis, Guillain-Barré-syndroom, immuuntrombocytopenie en niet-infectieuze cystitis. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

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 en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Infusiegerelateerde reacties moeten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Ziektespecifieke voorzorg

Gemetastaseerd 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 studies

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 geneesmiddelinteractiestudies 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. Farmacokinetische geneesmiddelinteracties tussen tremelimumab in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie werden beoordeeld in het POSEIDON-onderzoek waarbij werd aangetoond dat er geen klinisch relevante farmacokinetische 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 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. In reproductieonderzoeken bij dieren was toediening van tremelimumab aan drachtige cynomolgusapen tijdens de periode van organogenese niet geassocieerd met maternale toxiciteit of effecten op het behoud van de zwangerschap of de embryofetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Van humaan IgG2 is bekend dat het de placentabarière passeert. Tremelimumab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen 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, of de effecten op de melkproductie. Humaan IgG2 wordt

uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege het potentieel voor bijwerkingen van tremelimumab bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen worden vrouwen die borstvoeding geven geadviseerd geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling 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

De veiligheid van tremelimumab in combinatie met durvalumab en chemotherapie is gebaseerd op gegevens bij 330 patiënten met gemetastaseerd NSCLC. De meest voorkomende (> 20%) bijwerkingen waren anemie (49,7%), nausea (41,5%), neutropenie (41,2%), vermoeidheid (36,1%), rash (25,8%), trombocytopenie (24,5%) en diarree (21,5%).

De meest voorkomende (> 2%) bijwerkingen van 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%), amylase verhoogd (3,6%), febrile neutropenie (2,4%), colitis (2,1%) en aspartaataminotransferase verhoogd/alanineaminotransferase verhoogd (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%), verhoogd aspartaataminotransferase/verhoogd alanineaminotransferase (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, tenzij anders aangegeven, geeft een overzicht van de incidentie van bijwerkingen bij patiënten behandeld met tremelimumab in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie in het POSEIDON-onderzoek, waarin 330 patiënten tremelimumab kregen. De patiënten werden 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 in afnemende frequentie. De overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

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

	Tremelimumab met durvalumab en platinabevattende chemotherapie		
Bijwerking	Elke graad (%)		Graad 3-4 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Infecties van de bovenste luchtwegen ^a	Zeer vaak	15,5	0,6
Pneumonie ^b	Zeer vaak	14,8	7,3
Influenza	Vaak	3,3	0
Orale candidiasis	Vaak	2,4	0,3
Tand- en orale wekedeleninfecties ^c	Soms	0,6	0,3
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
Endocriene aandoeningen			
Hypothyreoïdie ^h	Zeer vaak	13,3	0
Hyperthyreoïdie ⁱ	Vaak	6,7	0
Bijnierinsufficiëntie	Vaak	2,1	0,6
Hypopituitarisme / Hypofysitis	Vaak	1,5	0,3
Thyreoïditis ^j	Vaak	1,2	0
Diabetes insipidus	Soms	0,3	0,3
Diabetes mellitus type 1	Soms	0,3	0,3
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Verminderde eetlust ^d	Zeer vaak	28,2	1,5
Zenuwstelselaandoeningen			
Encefalitis ^k	Soms	0,6	0,6
Myasthenia gravis ^l	Niet bekend		
Guillain-Barré-syndroom ^l	Niet bekend		
Meningitis ^l	Niet bekend		
Hartaandoeningen			
Myocarditis ^m	Soms	0,3	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Hoesten / Productieve hoest	Zeer vaak	12,1	0
Pneumonitis ⁿ	Vaak	4,2	1,2
Dysfonie	Vaak	2,4	0
Interstitiële longziekte	Soms	0,6	0
Maagdarmstelselaandoeningen			
Nausea ^d	Zeer vaak	41,5	1,8
Diarree	Zeer vaak	21,5	1,5
Constipatie ^d	Zeer vaak	19,1	0
Braken ^d	Zeer vaak	18,2	1,2
Stomatitis ^{d,o}	Vaak	9,7	0

Bijwerking	Elke graad (%)		Graad 3-4 (%)
Amylase verhoogd ^l	Vaak	8,5	3,6
Buikpijn ^p	Vaak	7,3	0
Lipase verhoogd ^l	Vaak	6,4	3,9
Colitis ^q	Vaak	5,5	2,1
Pancreatitis ^r	Vaak	2,1	0,3
Intestinale perforatie ^l	Niet bekend		
Dikkedarmperforatie ^l	Niet bekend		
Lever- en galwegaandoeningen			
Aspartaatamino-transferase verhoogd / Alanineamino-transferase verhoogd ^s	Zeer vaak	17,6	2,1
Hepatitis ^t	Vaak	3,9	0,9
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Alopecia ^d	Zeer vaak	10,0	0
Rash ^u	Zeer vaak	26,1	1,5
Pruritus	Zeer vaak	10,9	0
Dermatitis	Soms	0,6	0
Nachtzweet	Soms	0,6	0
Pemfigoïd	Soms	0,3	0,3
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Myalgie	Vaak	4,2	0
Myositis	Soms	0,3	0,3
Polymyositis	Soms	0,3	0,3
Artralgie	Zeer vaak	12,4	0,3
Nier- en urinewegaandoeningen			
Bloed creatinine verhoogd	Vaak	6,4	0,3
Dysurie	Vaak	1,5	0
Nefritis	Soms	0,6	0
Cystitis niet-infectieus	Soms	0,3	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid ^d	Zeer vaak	36,1	5,2
Pyrexie	Zeer vaak	16,1	0
Perifeer oedeem ^v	Vaak	8,5	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Infusiegerelateerde reactie ^w	Vaak	3,9	0,3

^a Omvat laryngitis, nasofaryngitis, faryngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis en bovensteluchtweginfecties.

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

^c Omvat tandabsces en tandinfectie.

^d Bijwerking is alleen van toepassing op bijwerkingen door chemotherapie in het POSEIDON-onderzoek.

^e Inclusief neutropenie en verlaagd aantal neutrofielen.

^f Inclusief verlaagd aantal bloedplaatjes en trombocytopenie.

^g Inclusief leukopenie en verlaagd aantal witte bloedcellen.

^h Inclusief verhoogd thyreoïdstimulerend hormoon in bloed en hypothyreoïdie.

ⁱ Inclusief verlaagd thyreoïdstimulerend hormoon bloed en hyperthyreoïdie.

^j Inclusief auto-immuunthyreoïditis en thyreoïditis.

^k Inclusief encefalitis en auto-immune encefalitis.

^l Bijwerking werd niet waargenomen in het POSEIDON-onderzoek, maar werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met durvalumab of tremelimumab +durvalumab in klinische onderzoeken buiten de POSEIDON-dataset.

- ^m Inclusief auto-immuunmyocarditis.
- ⁿ Inclusief immuungemedieerde pneumonitis en pneumonitis.
- ^o Inclusief slijmvliesontsteking en stomatitis.
- ^p Inclusief buikpijn, buikpijn onder, buikpijn boven en flankpijn.
- ^q Inclusief colitis, enteritis en enterocolitis.
- ^r Inclusief auto-immune pancreatitis en pancreatitis.
- ^s Inclusief alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, leverenzym verhoogd en transaminasen verhoogd.
- ^t Inclusief auto-immune hepatitis, hepatitis, hepatitis acute, hepatotoxiciteit en immuungemedieerde hepatitis.
- ^u Inclusief eczeem, erytheem, rash, vlekkerige rash, maculopapulaire rash, papulaire rash, jeukende rash en pustuleuze rash.
- ^v Inclusief perifeer oedeem en perifere zwelling.
- ^w Inclusief 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 2280 patiënten die tremelimumab 75 mg elke 4 weken of 1 mg/kg elke 4 weken kregen in combinatie met durvalumab 1500 mg elke 4 weken, 20 mg/kg elke 4 weken of 10 mg/kg elke 2 weken. 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 richtlijnen voor het onder controle brengen van deze bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.4.

Immuungemedieerde pneumonitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab 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.

Immuungemedieerde hepatitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab 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.

Immuungemedieerde colitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab 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). Tweëntwintig patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 54 patiënten. Herstel trad op bij 141 patiënten.

Intestinale perforatie en dikkedarmperforatie werden soms gemeld bij patiënten die tremelimumab kregen in combinatie met durvalumab.

Immuungemedieerde endocrinopathieën

Immuungemedieerde hypothyreoïdie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab trad immuungemedieerde hypothyreoïdie 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 corticosteroïden en 8 van de 13 kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). De behandeling werd gestaakt bij 3 patiënten. Herstel trad op bij 52 patiënten. Immuungemedieerde hypothyreoïdie werd voorafgegaan door immuungemedieerde hyperthyreoïdie bij 25 patiënten of immuungemedieerde thyreoïditis bij 2 patiënten.

Immuungemedieerde hyperthyreoïdie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab trad immuungemedieerde hyperthyreoïdie 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 corticosteroïden en 11 van de 18 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Drieëntwintig patiënten hadden andere therapie nodig (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchloraat, calciumantagonist of bètablokker). Eén patiënt staakte de behandeling vanwege hyperthyreoïdie. Herstel trad op bij 47 patiënten.

Immuungemedieerde thyreoïditis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab 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 corticosteroïden en 2 van de 5 patiënten kregen een hooggedoseerde corticosteroïdenbehandeling (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.

Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab trad immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie op bij 33 (1,4%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 16 (0,7%) patiënten en 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.

Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab 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 hypofysitis/hypopituïtarisme

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab trad immuungemedieerde hypofysitis/hypopituïtarisme op bij 16 (0,7%) patiënten, waaronder van graad 3 bij 8 (0,4%) patiënten. De mediane aanvangstijd 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.

Immuungemedieerde nefritis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab 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.

Immuungemedieerde rash

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab 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.

Infusiegerelateerde reacties

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met tremelimumab in combinatie met durvalumab 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, was het percentage patiënten dat een verschuiving van baseline naar een laboratoriumafwijking van graad 3 of 4 ondervond als volgt: 6,2% voor alanineaminotransferase 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%.

Immunogeniciteit

Zoals met alle therapeutische eiwitten, is er een potentieel voor immunogeniciteit. De immunogeniciteit van tremelimumab is gebaseerd op samengevoegde gegevens bij 1337 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). Honderddrieënveertig patiënten (10,7%) testten positief op ADA's die optraden tijdens de behandeling. Neutraliserende antilichamen tegen tremelimumab werden gedetecteerd bij 8,9% (119/1337) 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 POSEIDON-onderzoek testten van de 278 patiënten die werden behandeld met tremelimumab 75 mg in combinatie met durvalumab 1500 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

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 gepaste symptomatische behandeling moet onmiddellijk worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Andere monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddel conjugaten. ATC-code: L01FX20

Werkingsmechanisme

Cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd 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. In muriene syngene tumormodellen resulteerde dubbele blokkade van PD-L1 en CTLA-4 in verhoogde antitumoractiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

NSCLC – POSEIDON-onderzoek

Het POSEIDON-onderzoek was opgezet om de werkzaamheid van durvalumab met of zonder Tremelimumab AstraZeneca in combinatie met platinabevattende chemotherapie te evalueren. POSEIDON was een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek bij 1013 patiënten met gemetastaseerd NSCLC zonder mutaties van sensibiliserende epidermale groeifactorreceptor (EGFR) of anaplastisch-lymfoomkinase- (ALK-) genomische tumorafwijkingen. Patiënten met histologisch of

cytologisch gedocumenteerd gemetastaseerd NSCLC kwamen in aanmerking voor inclusie. De patiënten hadden geen eerdere chemotherapie of enige andere systemische therapie voor gemetastaseerd 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 Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca 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: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg met durvalumab 1500 mg en platinabevattende chemotherapie elke 3 weken gedurende 4 cycli, gevolgd door durvalumab 1500 mg elke 4 weken als monotherapie. Een vijfde dosis Tremelimumab AstraZeneca 75 mg werd gegeven in week 16 naast durvalumab dosis 6.
- Arm 2: Durvalumab 1500 mg en platinabevattende chemotherapie elke 3 weken gedurende 4 cycli, gevolgd door durvalumab 1500 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 1000 of 1250 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.

Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca + 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 onderzoeksgroepen. De baseline demografie van de totale onderzoekspopulatie was als volgt: man (76,0%); leeftijd ≥ 65 jaar (47,1%), leeftijd ≥ 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%), overig 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 Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinabevattende chemotherapie (Arm 1) versus platinabevattende chemotherapie alleen (Arm 3). Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinabevattende chemotherapie liet een statistisch significante verbetering in PFS zien ten opzichte van platinabevattende chemotherapie alleen. De resultaten worden hieronder samengevat.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten voor het POSEIDON-onderzoek

	Arm 1: Tremelimumab AstraZeneca + 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.

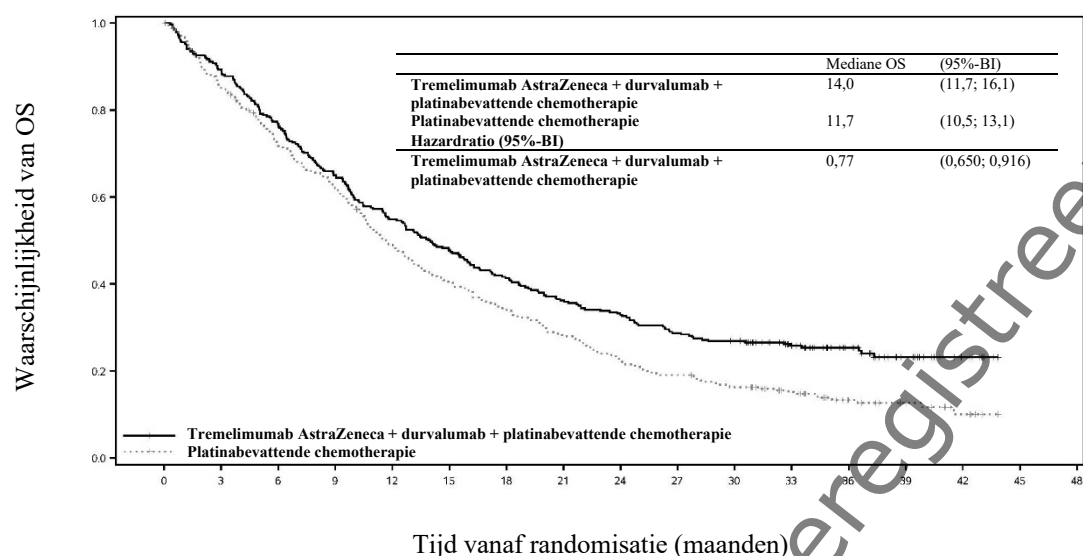
^c 2-zijdige p-waarde op basis van een log-ranktest gestratificeerd naar PD-L1, histologie en ziektestadium.

^d Bevestigde objectieve respons.

^e Post-hoc analyse.

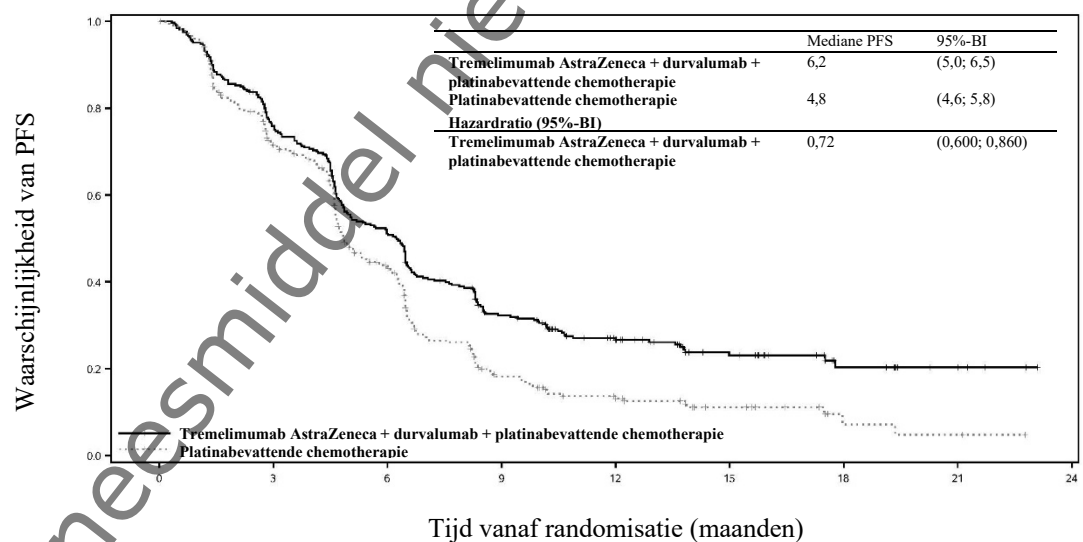
NR=Niet bereikt, BI=betrouwbaarheidsinterval

Figuur 1. 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
Tremelimumab AstraZeneca + 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

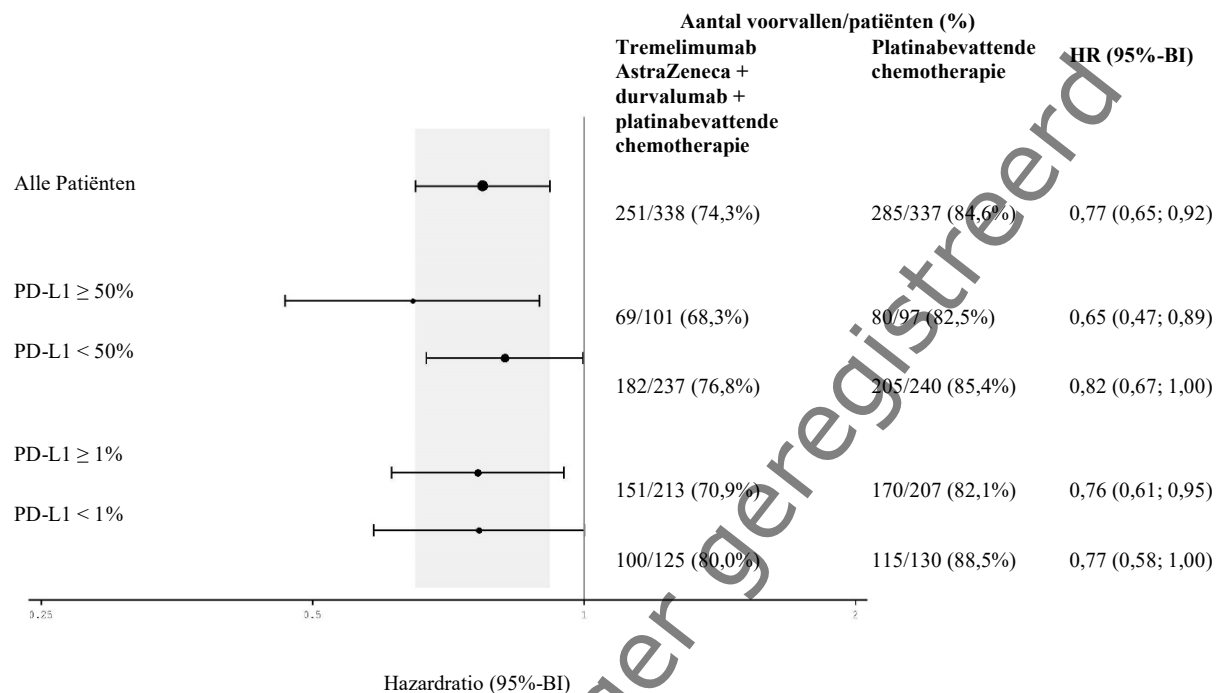
Figuur 2. Kaplan-Meier curve van PFS



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

Figuur 3 geeft een samenvatting weer van de effectiviteitsresultaten van OS naar tumor PD-L1-expressie in vooraf gespecificeerde subgroepanalyses.

Figuur 3. Forest plot van OS naar PD-L1-expressie voor Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinabevattende chemotherapie versus platinabevattende chemotherapie



Oudere patiënten

In totaal werden 75 patiënten van ≥ 75 jaar geïncludeerd in de armen van het POSEIDON-onderzoek, Tremelimumab AstraZeneca 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 Tremelimumab AstraZeneca in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie vs. platinabevattende chemotherapie binnen deze onderzoekssubgroep. Vanwege het exploratieve karakter van deze subgroepanalyse kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken, maar voorzichtigheid is geboden bij het overwegen van dit regime voor oudere patiënten..

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting van de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tremelimumab AstraZeneca in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met maligne neoplasmen (met uitzondering van tumoren van het centrale zenuwstelsel, hematopoëtische en lymfoïde weefselneoplasmen). Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van tremelimumab werd beoordeeld als monotherapie en in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie.

De farmacokinetiek 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. De farmacokinetische blootstelling verhoogde dosisproportioneel (lineaire farmacokinetiek) bij doses ≥ 75 mg. 'Steady state' werd bereikt na ongeveer 12 weken. Op basis van farmacokinetische populatieanalyse met 1605 patiënten die tremelimumab als monotherapie kregen of in combinatie met durvalumab met of zonder chemotherapie in het dosisbereik van ≥ 75 mg (of 10 mg/kg) om de 3 of 4 weken, was het geometrisch gemiddelde steady-state distributievolume (V_{ss})

6,33 l. De tremelimumab-klaring (CL) nam in de loop van de tijd af in combinatie met durvalumab en chemotherapie, resulterend in een geometrisch gemiddelde steady-state klaring (CL_{ss}) van 0,309 l/dag; de afname van de CL_{ss} werd niet klinisch relevant geacht. De geometrische gemiddelde 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, geslacht, ras

Leeftijd (22 - 97 jaar), lichaamsgewicht (34 - 149 kg), geslacht, positieve status van antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA-status), albuminespiegels, LDH-niveaus, creatininespiegels, tumortype, ras of WHO/ECOG-status hadden geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van tremelimumab.

Nierinsufficiëntie

Lichte (creatinineklaring [CrCL] 60 tot 89 ml/min) en matige nierinsufficiëntie (CrCL 30 tot 59 ml/min) hadden geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van tremelimumab. Het effect van ernstige nierinsufficiëntie (CrCL 15 tot 29 ml/min) op de farmacokinetiek 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 eventuele ASAT) had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van tremelimumab. Het effect van matige leverinsufficiëntie (bilirubine $>$ 1,5 tot $3 \times$ ULN en eventuele ASAT) of ernstige leverinsufficiëntie (bilirubine $>$ $3,0 \times$ ULN en eventuele ASAT) op de farmacokinetiek van tremelimumab is onbekend; de mogelijke noodzaak van een dosisaanpassing kan niet worden vastgesteld. Aangezien IgG-monoklonale antilichamen echter niet primair via de lever worden geklaard, wordt niet verwacht dat een verandering in de leverfunctie de blootstelling aan tremelimumab zal beïnvloeden.

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 gingen ook gepaard met verminderde eetlust en afgenomen 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 celfiltratie in de huid en hyperplasie in lymfoïde weefsels.

Een dosisafhankelijke toename van de incidentie en ernst van mononucleaire celfiltratie met of zonder mononucleaire celontsteking werd waargenomen in speekselklier, alveesklier (acinaire), 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 (no-observed-adverse-effect level) gevonden in dit onderzoek bij dieren die werden behandeld met de laagste dosis van 5 mg/kg/week en ondersteunende zorg nodig hadden. Deze dosis zorgde voor een op blootstelling gebaseerde veiligheidsmarge van 3 tot klinisch relevante blootstelling (rekening houdend met het verschil in potentie tussen soorten).

Carcinogeniciteit en mutageniteit

Het carcinogene en genotoxische potentieel van tremelimumab is niet geëvalueerd.

Reproductieve toxicologie

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses werd mononucleaire celinfiltratie in prostaat en baarmoeder waargenomen. Aangezien er geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren zijn uitgevoerd met tremelimumab, is de klinische relevantie van deze bevindingen voor de vruchtbaarheid niet bekend. In reproductieonderzoeken was de toediening van tremelimumab aan zwangere 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

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 bewaartijden en -condities 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 in 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

1,25 ml concentraat in een 2 ml type 1-glazen injectieflacon met een elastomeer stop en een violette aluminium flip-off-afdichting bevat 25 mg tremelimumab. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

15 ml concentraat in een 20 ml type 1-glazen injectieflacon met een elastomeer stop en een donkerblauwe aluminium flip-off-afdichting bevat 300 mg tremelimumab. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing

Tremelimumab AstraZeneca 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. Tremelimumab AstraZeneca is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes worden waargenomen. De injectieflacon niet schudden.
- Trek de vereiste hoeveelheid op uit de injectieflacon(s) Tremelimumab AstraZeneca en breng deze over in een infuuszak met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor injectie. Meng de verdunde oplossing door de infuuszak 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 oplossingen steriel zijn.
- Ga na het optrekken van het geneesmiddel niet nogmaals de injectieflacon in.
- Eventueel in de injectieflacon achtergebleven restant afvoeren.

Toediening

- Dien de oplossing voor infusie intraveneus toe gedurende 60 minuten via een intraveneuze lijn met een steriele inlinefilter van 0,2 of 0,22 micron met lage eiwitbinding.
- Dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe via dezelfde infuuslijn.

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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 de 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 Tremelimumab AstraZeneca in elke lidstaat zal de vergunninghouder voor het in de handel brengen overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en opmaak 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 Tremelimumab AstraZeneca op de markt wordt gebracht, alle artsen waarvan verwacht wordt dat zij Tremelimumab AstraZeneca zullen voorschrijven, toegang hebben tot/het volgende krijgen om aan hun patiënten te verstrekken:

- Patiëntenwaarschuwingskaart

Kernboodschappen van de patiëntenwaarschuwingskaart 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 klachten en verschijnselen te bespreken
- Ruimte voor contactgegevens van de voorschrijver
- Een herinnering om de kaart altijd bij zich te dragen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

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

Tremelimumab AstraZeneca 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 VOORZORGSMAATREGELEN 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/1/22/1712/001 injectieflacon van 25 mg
EU/1/22/1712/002 injectieflacon van 300 mg

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode 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)

Tremelimumab AstraZeneca 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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Tremelimumab AstraZeneca 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.

Wat staat er in deze bijsluiter

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

1. Wat is Tremelimumab AstraZeneca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tremelimumab AstraZeneca 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. Tremelimumab AstraZeneca werkt door uw immuunsysteem te helpen uw kanker te bestrijden.

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

Aangezien Tremelimumab AstraZeneca wordt gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, is het belangrijk dat u ook de bijsluiter van deze andere geneesmiddelen leest. Als u vragen heeft over hoe Tremelimumab AstraZeneca werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

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

Wanneer mag u Tremelimumab AstraZeneca niet toegediend krijgen?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u Tremelimumab AstraZeneca 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 u niet zeker bent), **neem dan contact op met uw arts** voordat u dit middel toegediend krijgt.

Als u dit middel 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 Tremelimumab AstraZeneca uitstellen of stoppen met uw behandeling met Tremelimumab AstraZeneca. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

- nieuwe of erger wordende hoest; kortademigheid; pijn op de borst (kunnen tekenen zijn van **longontsteking**)
- misselijkheid of braken; minder trek in eten hebben; 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 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)
- meer honger of dorst hebben 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 (kunnen tekenen zijn van **hartspierontsteking**)
- spierpijn 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 (kunnen tekenen zijn van **infusiegerelateerde reacties**)
- toevallen (epileptische aanvallen); stijve nek; hoofdpijn; koorts, koude rillingen; braken; ogen zijn overgevoel voor licht; verwarring en slaperigheid (kunnen tekenen zijn van ontsteking van de **hersenen** of het membraan rond de hersenen en het **ruggenmerg**)
- pijn; zwakte en verlamming in de handen, voeten of armen (kunnen tekenen zijn van ontsteking van de **zenuwen**, Guillain-Barré-syndroom)
- 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 contact opnemen met uw arts**.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tremelimumab AstraZeneca mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tremelimumab AstraZeneca nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan 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? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken terwijl u wordt behandeld met Tremelimumab AstraZeneca en gedurende ten minste 3 maanden na uw laatste dosis.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of Tremelimumab AstraZeneca in de moedermelk wordt uitgescheiden. 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 Tremelimumab AstraZeneca invloed heeft op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken. Als u echter bijwerkingen heeft die invloed hebben op uw concentratievermogen en reactievermogen, moet u voorzichtig zijn bij het besturen van een voertuig of het gebruik van machines.

Tremelimumab AstraZeneca heeft een laag natriumgehalte

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

3. Hoe wordt Tremelimumab AstraZeneca toegediend?

Tremelimumab AstraZeneca zal worden toegediend in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een ervaren arts.

Het wordt gegeven in combinatie met durvalumab en chemotherapie.

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

Uw arts zal u Tremelimumab AstraZeneca toedienen via een infuus (druppelinfuus) in uw ader gedurende ongeveer 1 uur.

U krijgt meestal in totaal 5 doseringen Tremelimumab AstraZeneca. 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 Tremelimumab AstraZeneca wordt gegeven in combinatie met durvalumab en chemotherapie, krijgt u eerst Tremelimumab AstraZeneca, daarna durvalumab en vervolgens chemotherapie.

Als u een afspraak mist om Tremelimumab AstraZeneca te krijgen

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.

Als u nog vragen heeft 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 Tremelimumab AstraZeneca krijgt, kunt u een aantal ernstige bijwerkingen hebben. **Zie rubriek 2** voor een gedetailleerde lijst hiervan.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een of meer van de volgende bijwerkingen krijgt, die zijn gerapporteerd in een klinisch onderzoek met patiënten die Tremelimumab AstraZeneca kregen in combinatie met durvalumab en chemotherapie:

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

- 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 of jeuk
- gewrichtspijn (artralgie)
- zich vermoeid of zwak voelen
- koorts

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

- 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
- verlaagde secretie van hormonen geproduceerd door de bijnieren, wat vermoeidheid kan veroorzaken
- onderactieve functie van de hypofyse; ontsteking van de hypofyse
- ontsteking van de schildklier (thyreoïditis)
- 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 gebruikers)

- infecties van tanden/kiezen en zachte weefsels in de mond
- laag aantal bloedplaatjes met tekenen van overmatig bloeden en blauwe plekken (immuuntrombocytopenie)
- 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. 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.

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

- een aandoening waarbij de spieren zwak worden en er een snelle vermoeidheid van de spieren is (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)

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van bovengenoemde 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?

Tremelimumab AstraZeneca 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 het etiket van de doos en op 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 oplossing voor infusie 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 "Tremelimumab AstraZeneca heeft een laag natriumgehalte"), polysorbaat 80, water voor injectie.

Hoe ziet Tremelimumab AstraZeneca eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tremelimumab AstraZeneca concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een steriele, conserveermiddelvrije, heldere tot licht opaalachtige, 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

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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: +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 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://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 opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes. Voer de injectieflacon af als de oplossing troebel of verkleurd is of 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 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie, of 5%- (50 mg/ml) 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 de infuuszak 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 de punctie 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 infuuszakken op kamertemperatuur laten komen voorafgaand aan gebruik. Dien de oplossing voor infusie intraveneus toe gedurende 1 uur door middel van een intraveneuze lijn met een steriele inlinefilter van 0,2 of 0,22 micron met lage eiwitbinding.
- Dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe via dezelfde infuuslijn.
- Tremelimumab AstraZeneca is een enkelvoudige dosis. Eventueel in de injectieflacon achtergebleven restant afvoeren.

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