

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Eine Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat enthält 300 mg Tremelimumab.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tremelimumab AstraZeneca ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Tremelimumab AstraZeneca

Indikation	Empfohlene Tremelimumab AstraZeneca-Dosis	Behandlungsdauer
Metastasiertes NSCLC	<p><u>Während einer platinbasierten Chemotherapie:</u> 75 mg^a in Kombination mit Durvalumab 1500 mg^b und platinbasierter Chemotherapie^c alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen (12 Wochen).</p> <p><u>Nach platinbasierter Chemotherapie:</u> Durvalumab 1500 mg^c alle 4 Wochen und eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed^{c,d} alle 4 Wochen.</p> <p>Eine fünfte Dosis von Tremelimumab AstraZeneca 75 mg^{e,f} sollte in Woche 16 parallel zur 6. Dosis Durvalumab verabreicht werden.</p>	Bis zu maximal 5 Dosen. Patienten können im Falle einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität ggf. weniger als fünf Dosen Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab 1500 mg und platinbasierter Chemotherapie erhalten.

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

^b Wenn Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie gegeben wird, muss auch die Fachinformation von Durvalumab für die Dosierungshinweise herangezogen werden.

^c Wenn Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie gegeben wird, müssen auch die Fachinformationen von nab-Paclitaxel, Gemcitabin, Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin für die Dosierungshinweise herangezogen werden.

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

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

^f Wenn Patienten weniger als 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten, sollten die verbleibenden Zyklen Tremelimumab AstraZeneca (bis zu insgesamt 5) nach der platinbasierten Chemotherapie-Phase gegeben werden.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion von Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen einer Dosis oder ein dauerhaftes Absetzen erforderlich, siehe Tabelle 2.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4). Siehe auch die Fachinformation von Durvalumab.

Tabelle 2. Behandlungsmodifikationen und Empfehlungen zum Umgang mit Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt^b
Immunvermittelte Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Hepatitis	ALT oder AST > 3–≤ 5-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5–≤ 3-fach ULN	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	ALT oder AST > 5–≤ 10-fach ULN	Durvalumab aussetzen und Tremelimumab AstraZeneca dauerhaft absetzen	
	Gleichzeitig ALT oder AST > 3-fach ULN und Gesamtbilirubin > 2-fach ULN ^d	Dauerhaftes Absetzen	
	ALT oder AST > 10-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 3-fach ULN		
Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö	Grad 2	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Darmperforation	ALLE Grade	Dauerhaftes Absetzen	Umgehende Konsultation eines Chirurgen, wenn der Verdacht auf eine Darmperforation besteht
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyreoiditis	Grad 2–4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	Symptomatische Behandlung, siehe Abschnitt 4.8
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2–4	keine Veränderungen	Einleitung einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie bei

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt^b
			entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis/Hypophysen- insuffizienz	Grad 2–4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung und einer Hormonersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelter Typ-1- Diabetes-mellitus	Grad 2–4	keine Veränderungen	Einleitung einer Behandlung mit Insulin bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin > 1,5–3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 mit Serumkreatinin > 3-fach Baseline oder > 3–6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin > 6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für > 1 Woche	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3		
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung ^e
Immunvermittelte Myositis/Polymyositis	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^{c,f}	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt^b
			ausschleichenden Dosierung
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate	Erwägung einer Prämedikation zur Vorbeugung nachfolgender Infusionsreaktionen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung der schweren Infusionsreaktionen gemäß dem Standard der Einrichtung, entsprechend der Richtlinien für die klinische Praxis und/oder Richtlinien von Fachgesellschaften
Infektion	Grad 3 oder 4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Immunvermittelte Enzephalitis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen ^g	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Nicht-immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 und 3	Dosis aussetzen bis ≤ Grad 1 oder Rückgang auf den Ausgangswert	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ^h	

- ^a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), Version 4.03. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: *upper limit of normal* (oberer Normalwert); BLV: *baseline value* (Ausgangswert).
- ^b Nach Verbesserung auf \leq Grad 1 sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden. Sollte keine Verbesserung erreicht werden oder es zu einer Verschlechterung kommen, sollte eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis und/oder die Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.
- ^c Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit Tremelimumab AstraZeneca und/oder Durvalumab innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf \leq Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. Bei wiederholten Nebenwirkungen vom Grad 3 sollten Tremelimumab AstraZeneca und Durvalumab gegebenenfalls dauerhaft abgesetzt werden.
- ^d Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhungen ohne gleichzeitige Erhöhungen des Bilirubins zu beachten.
- ^e Wenn trotz der Gabe von Kortikosteroiden innerhalb von 2 bis 3 Tagen keine Verbesserung eintritt, umgehend zusätzliche immunsuppressive Therapie einleiten. Nach Rekonvaleszenz ($<$ Grad 1) sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden.
- ^f Dauerhaftes Absetzen von Tremelimumab AstraZeneca und Durvalumab, wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf \leq Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen.
- ^g Einschließlich Immunthrombozytopenie und Pankreatitis.
- ^h Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen auf begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und klinischer Beurteilung beruhen sollte.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Beurteilung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ätiologien erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremelimumab AstraZeneca ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (\geq 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von Tremelimumab AstraZeneca empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Empfehlungen zur Dosierung geben zu können (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Daten von Patienten mit mäßig und schwer eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt. Aufgrund der geringen Beteiligung hepatischer Prozesse bei der Clearance von Tremelimumab wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung von Tremelimumab AstraZeneca empfohlen, da kein Unterschied in der Exposition zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Tremelimumab AstraZeneca ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Bei Gabe von Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie wird Tremelimumab AstraZeneca am Tag der Dosierung zuerst gegeben, gefolgt von Durvalumab und dann die platinbasierte Chemotherapie.

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf abnorme Leberwerte getestet werden, und darüber hinaus, wenn dies nach klinischer Beurteilung indiziert ist. Eine immunvermittelte Hepatitis sollte wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Perforation des Darms sowie Perforation des Dickdarms traten bei Patienten unter Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis/Diarrhö und einer Darmperforation überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis traten bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus, der sich zunächst als diabetische Ketoazidose äußern kann und die, wenn sie nicht frühzeitig erkannt wird, tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome eines Typ-1-Diabetes-mellitus überwacht werden. Bei symptomatischem Typ-1-Diabetes-mellitus sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelter Hautausschlag

Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Fälle von Stevens-Johnson Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Myokarditis

Immunvermittelte Myokarditis, die tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Pankreatitis

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

Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab können potenziell auch andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden: Myasthenia gravis, Myositis, Polymyositis, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immunthrombozytopenie und nichtinfektiöse Zystitis. Patienten sollten auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Infusionsbezogene Reaktionen

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht werden. Schwere infusionsbezogene Reaktionen wurden bei Patienten unter Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Infusionsbezogene Reaktionen sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Metastasiertes NSCLC

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

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung, aktive und/oder nicht behandelte Hirnmetastasen, Immuninsuffizienz in der Vorgeschichte, Erhalt einer systemischen Immunsuppression innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Tremelimumab oder

Durvalumab, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent); unkontrollierte interkurrente Erkrankungen; aktive Tuberkulose oder Hepatitis B- oder C- oder HIV-Infektion oder Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung mit Tremelimumab oder Durvalumab einen attenuierten Lebendimpfstoff erhalten haben. Aufgrund fehlender Daten sollte Tremelimumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht, nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses, angewendet werden.

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Tremelimumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus hat Tremelimumab das Potential, bei Verabreichung an eine schwangere Frau Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft zu haben und den Fötus zu schädigen. In Tierreproduktionsstudien war die Gabe von Tremelimumab an trächtige Cynomolgus-Affen während der Phase der Organogenese nicht mit Toxizität für das Muttertier oder anderen Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung der Trächtigkeit oder die embryofötale Entwicklung assoziiert (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humane IgG2 plazentagängig sind. Tremelimumab sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis keine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen zum Übergang von Tremelimumab in die Muttermilch, zur Resorption und zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Milchproduktion vor. Humanes IgG2 wird in die Muttermilch ausgeschieden. Wegen des Potenzials für Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen durch Tremelimumab wird stillenden Frauen geraten, während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tremelimumab gegeben in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie basiert auf Daten von 330 Patienten mit metastasiertem NSCLC. Die häufigsten (> 20 %) Nebenwirkungen waren Anämie (49,7 %), Übelkeit (41,5 %), Neutropenie (41,2 %), Fatigue (36,1 %), Hautausschlag (25,8 %), Thrombozytopenie (24,5 %) und Diarrhö (21,5 %). Die häufigsten (> 2 %) Grad ≥ 3 Nebenwirkungen waren Neutropenie (23,9 %), Anämie (20,6 %), Pneumonie (9,4 %), Thrombozytopenie (8,2 %), Leukopenie (5,5 %), Fatigue (5,2 %), erhöhte Lipase (3,9 %), erhöhte Amylase (3,6 %), febrile Neutropenie (2,4 %), Kolitis (2,1 %) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,1 %).

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

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

Begriff	Tremelimumab mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie		
	Häufigkeit aller Grade (%)	Häufigkeit der Grade 3-4 (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	15,5	0,6
Pneumonie ^b	Sehr häufig	14,8	7,3
Influenza	Häufig	3,3	0
Orale Candidose	Häufig	2,4	0,3
Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c	Gelegentlich	0,6	0,3
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems			
Anämie ^d	Sehr häufig	49,7	20,6
Neutropenie ^{d,e}	Sehr häufig	41,2	23,9
Thrombozytopenie ^{d,f}	Sehr häufig	24,5	8,2
Leukopenie ^{d,g}	Sehr häufig	19,4	5,5
Febrile Neutropenie ^d	Häufig	3,0	2,1
Panzytopenie ^d	Häufig	1,8	0,6
Immunthrombozytopenie	Gelegentlich	0,3	0
Endokrine Erkrankungen			
Hypothyreose ^h	Sehr häufig	13,3	0
Hyperthyreose ⁱ	Häufig	6,7	0
Nebenniereninsuffizienz	Häufig	2,1	0,6
Hypophyseninsuffizienz/ Hypophysitis	Häufig	1,5	0,3
Thyreoiditis ^j	Häufig	1,2	0
Diabetes insipidus	Gelegentlich	0,3	0,3
Typ-1-Diabetes-mellitus	Gelegentlich	0,3	0,3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit ^d	Sehr häufig	28,2	1,5
Erkrankungen des Nervensystems			
Enzephalitis ^k	Gelegentlich	0,6	0,6
Myasthenia gravis ^l	Nicht bekannt		
Guillain-Barré-Syndrom ^l	Nicht bekannt		
Meningitis ^l	Nicht bekannt		
Herzerkrankungen			
Myokarditis ^m	Gelegentlich	0,3	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten/produktiver Husten	Sehr häufig	12,1	0
Pneumonitis ⁿ	Häufig	4,2	1,2
Dysphonie	Häufig	2,4	0
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	0,6	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit ^d	Sehr häufig	41,5	1,8
Diarrhö	Sehr häufig	21,5	1,5
Verstopfung ^d	Sehr häufig	19,1	0
Erbrechen ^d	Sehr häufig	18,2	1,2
Stomatitis ^{d,o}	Häufig	9,7	0

Tremelimumab mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie			
Begriff	Häufigkeit aller Grade (%)		Häufigkeit der Grade 3-4 (%)
Erhöhte Amylase ^l	Häufig	8,5	3,6
Abdominalschmerzen ^p	Häufig	7,3	0
Erhöhte Lipase ^l	Häufig	6,4	3,9
Kolitis ^q	Häufig	5,5	2,1
Pankreatitis ^r	Häufig	2,1	0,3
Perforation des Darms ^l	Nicht bekannt		
Perforation des Dickdarms ^l	Nicht bekannt		
Leber- und Gallenerkrankungen			
Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht ^s	Sehr häufig	17,6	2,1
Hepatitis ^t	Häufig	3,9	0,9
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Alopezie ^d	Sehr häufig	10,0	0
Hautausschlag ^u	Sehr häufig	26,1	1,5
Pruritus	Sehr häufig	10,9	0
Dermatitis	Gelegentlich	0,6	0
Nachtschweiß	Gelegentlich	0,6	0
Pemphigoid	Gelegentlich	0,3	0,3
Erkrankungen der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Myalgie	Häufig	4,2	0
Myositis	Gelegentlich	0,3	0,3
Polymyositis	Gelegentlich	0,3	0,3
Arthralgie	Sehr häufig	12,4	0,3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	Häufig	6,4	0,3
Dysurie	Häufig	1,5	0
Nephritis	Gelegentlich	0,6	0
Nichtinfektiöse Zystitis	Gelegentlich	0,3	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue ^d	Sehr häufig	36,1	5,2
Pyrexie	Sehr häufig	16,1	0
Peripheres Ödem ^v	Häufig	8,5	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Infusionsbezogene Reaktion ^w	Häufig	3,9	0,3

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

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

^c umfasst Zahnabszess und Zahninfektion.

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

^e umfasst Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl.

^f umfasst verminderte Thrombozytenzahl und Thrombozytopenie.

^g umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen.

^h umfasst erhöhtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon und Hypothyreose.

ⁱ umfasst vermindertes Thyreoidea-stimulierendes Hormon und Hyperthyreose.

^j umfasst autoimmune Thyreoiditis und Thyreoiditis.

^k umfasst Enzephalitis und autoimmune Enzephalitis.

- ^l Nebenwirkung wurde nicht in der POSEIDON-Studie beobachtet, wurde aber bei Patienten gemeldet, die in anderen klinischen Studien außerhalb des POSEIDON-Datensatzes mit Durvalumab oder Tremelimumab + Durvalumab behandelt wurden.
- ^m umfasst autoimmune Myokarditis.
- ⁿ umfasst immunvermittelte Pneumonitis und Pneumonitis.
- ^o umfasst Schleimhautentzündung und Stomatitis.
- ^p umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.
- ^q umfasst Kolitis, Enteritis und Enterokolitis.
- ^r umfasst autoimmune Pankreatitis und Pankreatitis.
- ^s umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.
- ^t umfasst autoimmune Hepatitis, Hepatitis, akute Hepatitis, Hepatotoxizität und immunvermittelte Hepatitis.
- ^u umfasst Ekzem, Erythem, Hautausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag und pustulösen Ausschlag.
- ^v umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.
- ^w umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tremelimumab ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung und/oder nach Absetzen der Behandlung von Tremelimumab ab. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen beruhen auf 2280 Patienten, die 75 mg Tremelimumab alle 4 Wochen oder 1 mg/kg alle 4 Wochen in Kombination mit 1500 mg Durvalumab alle 4 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 Wochen erhielten. Details über signifikante Nebenwirkungen von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zu Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab beobachtet wurden. Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab hatten 86 Patienten (3,8 %) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 30 Patienten (1,3 %) eine Pneumonitis des Grads 3, 1 Patient (< 0,1 %) eine Pneumonitis des Grads 4 und 7 Patienten (0,3 %) eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 8–912 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 79 der 86 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Sieben Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 39 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 51 Patienten auf.

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Kolitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab trat bei 167 Patienten (7,3 %) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei

76 Patienten (3,3 %) und Grad 4 bei 3 Patienten (0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 3–906 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 151 der 167 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Zweiundzwanzig Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 54 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 141 Patienten auf.

Perforation des Darms und Perforation des Dickdarms wurden gelegentlich bei Patienten gemeldet, die Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab erhielten.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose

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

Immunvermittelte Hyperthyreose

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

Immunvermittelte Thyreoiditis

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

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

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

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab trat bei 6 Patienten (0,3 %) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %) und Grad 4 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten

betrug 58 Tage (Bereich: 7–220 Tage). Alle Patienten benötigten Insulin. Die Behandlung wurde bei 1 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 1 Patienten auf.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

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

Immunvermittelte Nephritis

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

Immunvermittelter Hautausschlag

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

Infusionsbezogene Reaktionen

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

Laborwertabweichungen

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

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potential für Immunogenität. Die Immunogenität von Tremelimumab basiert auf den gepoolten Daten von 1337 Patienten, die mit 75 mg Tremelimumab oder 1 mg/kg behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) waren. Einhundertdreiundvierzig Patienten (10,7 %) wurden positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper gegen Tremelimumab wurden bei 8,9 %

(119/1337) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tremelimumab und hatte auch keinen erkennbaren Einfluss auf die Sicherheit.

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

Ältere Patienten

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Die Kombination von Tremelimumab, einem CTLA-4-Inhibitor, und Durvalumab, einem PD-L1-Inhibitor, resultiert in einer verbesserten Anti-Tumor-Antwort bei metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs. In murinen syngenem Tumormodellen führte die duale Blockade von PD-L1 und CTLA-4 zu einer verstärkten Anti-Tumoraktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

NSCLC - POSEIDON - Studie

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

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

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

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

- Arm 1: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg mit Durvalumab 1500 mg und platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie. Eine fünfte Dosis Tremelimumab AstraZeneca 75 mg wurde in Woche 16 parallel zu Durvalumab Dosis 6 gegeben.
- Arm 2: Durvalumab 1500 mg und platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie.
- Arm 3: platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen. Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes 2 zusätzliche Zyklen erhalten, bei entsprechender klinischer Indikation (insgesamt 6 Zyklen nach der Randomisierung).

Die Patienten erhielten eines der folgenden platinbasierten Chemotherapieregime:

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

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

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

Die zwei primären Endpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) für Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm 2) vs. platinbasierte Chemotherapie allein (Arm 3). Die wichtigsten sekundären Endpunkte der Studie waren PFS und OS für Tremelimumab AstraZeneca + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm 1) und platinbasierte Chemotherapie allein (Arm 3). Die sekundären Endpunkte umfassten objektive Ansprechraten (*objective response rate*, ORR) und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR). PFS, ORR, und DoR wurden durch einen verblindeten, unabhängigen, zentralen Review (*blinded independent central review*, BICR) gemäß RECIST v1.1 bewertet.

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

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

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse aus der POSEIDON-Studie

	Arm 1: Tremelimumab AstraZeneca+ Durvalumab+ platinbasierte Chemotherapie (n=338)	Arm 3: platinbasierte Chemotherapie (n=337)
OS^a		
Anzahl Todesfälle (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medianes OS (Monate) (95% KI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% KI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-Wert ^c	0,00304	
PFS^a		
Anzahl Ereignisse (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medianes PFS (Monate) (95% KI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% KI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-Wert ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Vollständiges Ansprechen n (%)	2 (0,6)	0
Partielles Ansprechen n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)

Mediane DoR (Monate) (95% KI)^{d,e}	9,5 (7,2; NE)	5,1 (4,4; 6,0)
--	------------------	-------------------

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

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

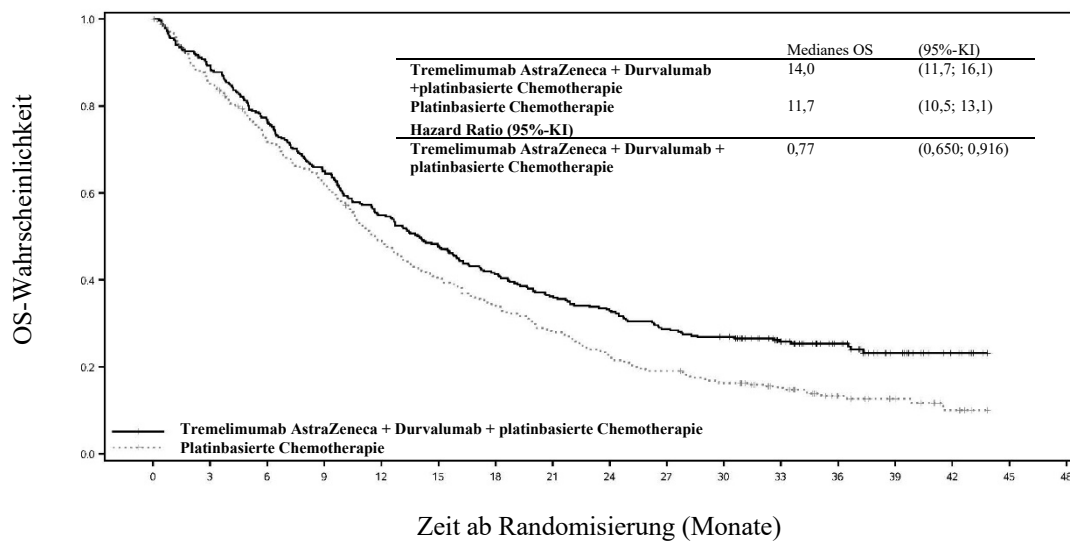
^c 2-seitiger p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1, Histologie und Krankheitsstadium.

^d Bestätigtes objektives Ansprechen (OR).

^e Post-hoc-Analyse.

NE=nicht erreicht, KI=Konfidenzintervall

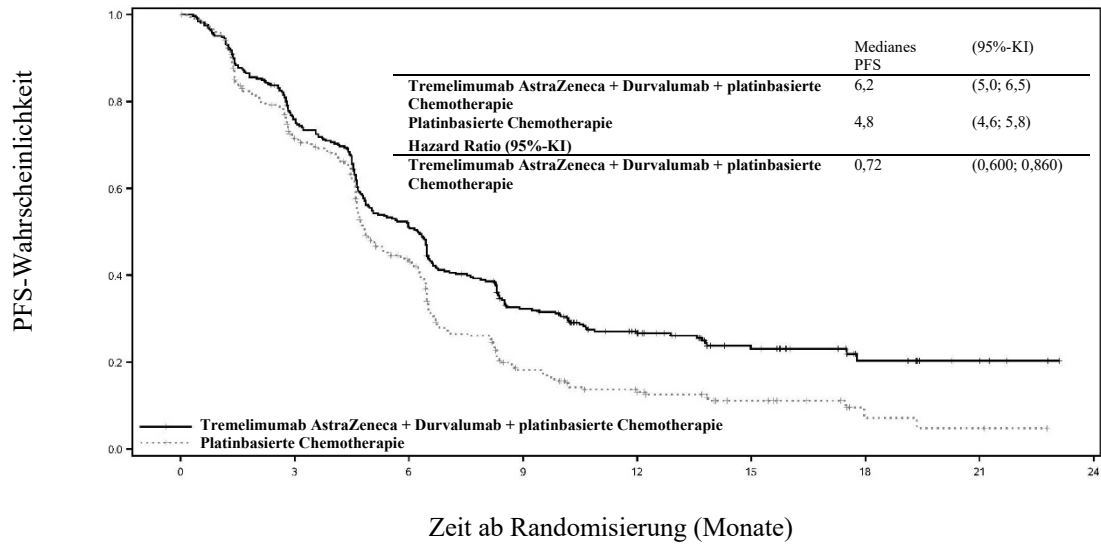
Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des OS



Anzahl Patienten unter Risiko

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

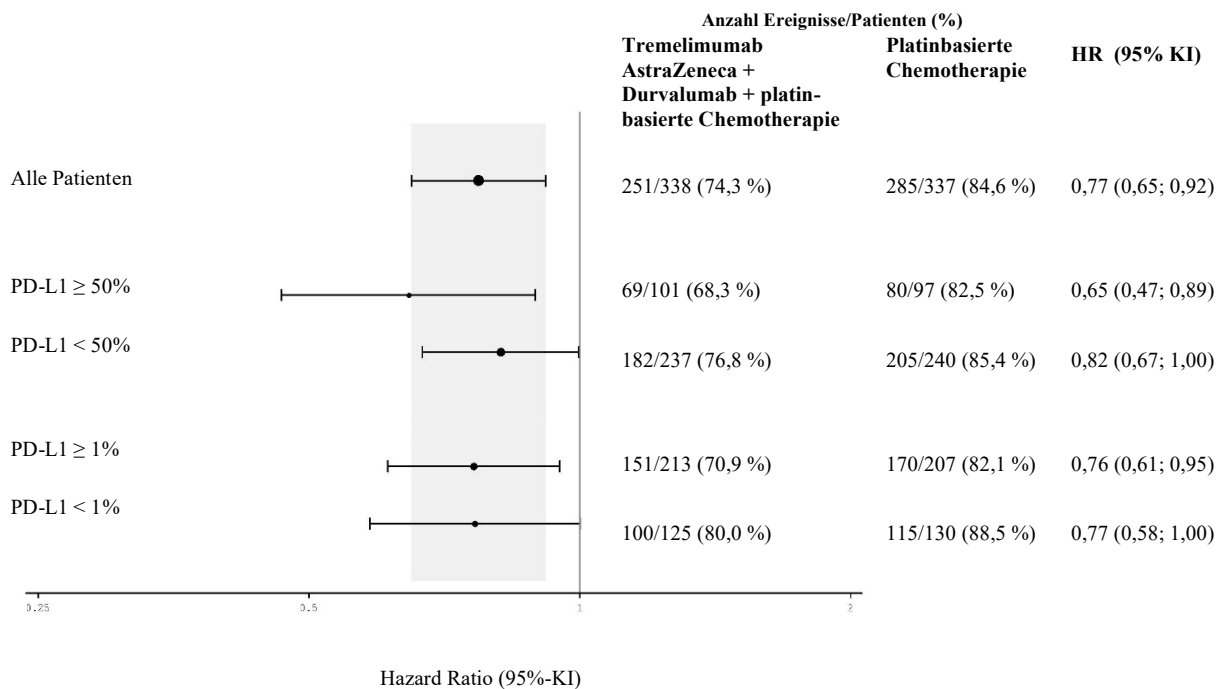
Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve des PFS



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

In Abbildung 3 sind die Wirksamkeitsergebnisse des OS nach Tumor PD-L1-Expression aus vordefinierten Subgruppenanalysen zusammengefasst.

Abbildung 3. Forest-Plot des OS nach PD-L1-Expression für Tremelimumab AstraZeneca + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie



Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tremelimumab AstraZeneca eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung maligner Neoplasien (ausgenommen Tumoren des zentralen Nervensystems, hämatopoetischen Neoplasien und Neoplasien des lymphatischen Systems) gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Pharmakokinetik von Tremelimumab wurde bei Patienten bei Dosierungen zwischen 75 mg bis 750 mg (oder 10 mg/kg) intravenös alle 4 oder 12 Wochen als Monotherapie untersucht. Die PK-Exposition erhöhte sich dosisproportional (lineare PK) bei Dosen ≥ 75 mg. Der Steady-State wurde nach etwa 12 Wochen erreicht. Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse, die 1605 Patienten umfasste, die Tremelimumab als Monotherapie oder in Kombination mit Durvalumab mit oder ohne Chemotherapie im Dosisbereich von ≥ 75 mg (oder 1 mg/kg) alle 3 oder 4 Wochen erhielten, betrug der geometrische Mittelwert des Verteilungsvolumens im Steady-State (V_{ss}) 6,33 l. Die Tremelimumab-Clearance (CL) verringerte sich mit der Zeit bei der Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie und erreichte einen geometrischen Mittelwert für das Verteilungsvolumen im Steady-State (CL_{ss}) von 0,309 l/Tag; die Abnahme des CL_{ss} wurde als nicht klinisch relevant eingestuft. Der geometrische Mittelwert für die terminale Halbwertszeit betrug etwa 14,2 Tage. Primäre Eliminationswege von Tremelimumab sind Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder Elimination des Antikörper-Zielprotein-Komplexes.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft

Alter (22–97 Jahre), Körpergewicht (34–149 kg), Geschlecht, positiver Anti-Drug-Antikörper-(ADA)-Status, Albuminwerte, LDH-Werte, Kreatininwerte, Tumortyp, ethnische Herkunft oder ECOG/WHO-Status hatten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die PK von Tremelimumab.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tiertoxikologie

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

Eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenz und des Schweregrades der mononukleären Zellinfiltration mit oder ohne mononukleäre Zellentzündung wurde in Speicheldrüse, Bauchspeicheldrüse (Azinus), Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nebenniere, Herz, Speiseröhre, Zunge, periportaler Leberbereich, Skelettmuskulatur, Prostata, Uterus, Hypophyse, Auge (Bindehaut, extraokulare Muskeln) und *Plexus choroideus* des Gehirns beobachtet. In dieser Studie wurde bei mit der niedrigsten Dosis von 5 mg/kg/Woche behandelten Tieren, die eine unterstützende Behandlung benötigten, kein NOAEL gefunden. Diese Dosis wies eine expositionsbasierte Sicherheitsspanne von 3 gegenüber einer klinisch relevanten Exposition auf (unter Berücksichtigung von Artenunterschieden in der Wirksamkeit).

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene und genotoxische Potential von Tremelimumab wurde nicht untersucht.

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Natriumedetat (Ph.Eur.)

Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

Verdünnte Lösung

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

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,25 ml Konzentrat in einer 2 ml Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem elastomeren Stopfen und violetterm Flip-Off-Verschluss aus Aluminium enthalten 25 mg Tremelimumab. Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

15 ml Konzentrat in einer 20 ml Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem elastomeren Stopfen und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss aus Aluminium enthalten 300 mg Tremelimumab. Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Lösung

Tremelimumab AstraZeneca wird als Einmaldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und enthält keine Konservierungsmittel, eine aseptische Arbeitsweise ist einzuhalten.

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

Anwendung

- Geben Sie die Infusionslösung intravenös über 60 Minuten unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2 oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Tremelimumab AstraZeneca in jedem Mitgliedstaat einigt sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms.

Die zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung zielt darauf ab, das Bewusstsein zu schärfen und Informationen über die Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen bereitzustellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tremelimumab AstraZeneca in Verkehr gebracht wird, alle Ärzte, die voraussichtlich Tremelimumab AstraZeneca anwenden, Zugang zu den folgenden Materialien haben bzw. ihnen diese zur Verfügung gestellt werden, um sie ihren Patienten zur Verfügung zu stellen:

- Patientenkarte

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten:

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tremelimumab

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT AUF DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml steriles Konzentrat
tremelimumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca

B. GEBRAUCHSINFORMATION

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Tremelimumab (tremelimumab)

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Tremelimumab AstraZeneca und wofür wird es angewendet?

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

Tremelimumab AstraZeneca wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer bestimmten Art von Lungenkrebs (fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) angewendet. Es wird in Kombination mit anderen Mitteln gegen Krebs angewendet (Durvalumab und Chemotherapie).

Da Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs gegeben wird, ist es wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilage dieser anderen Arzneimittel lesen. Falls Sie Fragen dazu haben, wie Tremelimumab AstraZeneca wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tremelimumab AstraZeneca beachten?

Tremelimumab AstraZeneca darf nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Tremelimumab AstraZeneca verabreicht wird, wenn einer dieser Punkte auf Sie zutreffen könnte.

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Tremelimumab AstraZeneca sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Tremelimumab AstraZeneca zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

Schwangerschaft und Fortpflanzungsfähigkeit

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

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob Tremelimumab AstraZeneca in die menschliche Muttermilch übergeht.

Möglicherweise wird Ihnen geraten, während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Tremelimumab AstraZeneca hat einen geringen Natriumgehalt

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

3. Wie ist Tremelimumab AstraZeneca anzuwenden?

Tremelimumab AstraZeneca wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes verabreicht.

Es wird in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie gegeben.

Die empfohlene Dosis beträgt:

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

Ihr Arzt wird Ihnen Tremelimumab AstraZeneca mittels einer ca. 1-stündigen Infusion (Tropf) in eine Vene geben.

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

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

Falls Sie einen Termin versäumen, um Tremelimumab AstraZeneca zu erhalten

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen auftritt, die in einer klinischen Studie mit Patienten, die Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie erhielten, gemeldet wurden:

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

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

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- grippeähnliche Erkrankung
- Pilzinfektion im Mund
- geringe Anzahl weißer Blutkörperchen mit Anzeichen von Fieber
- geringe Anzahl roter Blutkörperchen, weißer Blutkörperchen und Blutplättchen (Panzytopenie)
- Schilddrüsenüberfunktion, die einen schnellen Herzschlag oder Gewichtsverlust verursachen kann
- verringerte Hormonspiegel, die in den Nebennieren produziert werden, was zu Müdigkeit führen kann
- Unterfunktion der Hirnanhangsdrüse, Entzündung der Hirnanhangsdrüse
- Entzündung der Schilddrüse (Thyreoiditis)
- Lungenentzündung (Pneumonitis)
- heisere Stimme (Dysphonie)
- Entzündung im Mund oder der Lippen

- abweichende Bauchspeicheldrüsenwerte
- Bauchschmerzen
- Entzündung des Darms oder des Dickdarms (Kolitis)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Leberentzündung, die Übelkeit oder ein vermindertes Hungergefühl auslösen kann (Hepatitis)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- abweichende Nierenfunktionstests (erhöhter Blutkreatininwert)
- Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)
- Schwellung der Beine (periphere Ödeme)
- Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion des Arzneimittels, die Fieber oder Hitzewallungen verursachen kann

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

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

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

- eine Erkrankung, die sich durch Muskelschwäche und eine schnelle Ermüdung der Muskeln (Myasthenia gravis) auszeichnet
- Nervenentzündung (Guillain-Barré-Syndrom)
- Entzündung der Membran um Rückenmark und Gehirn (Meningitis)
- Loch im Darm (Darmdurchbruch)

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Tremelimumab AstraZeneca aufzubewahren?

Tremelimumab AstraZeneca wird Ihnen in einem Krankenhaus oder in einer ambulanten Praxis verabreicht. Die medizinische Fachkraft ist verantwortlich für dessen Lagerung.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tremelimumab AstraZeneca enthält

Der Wirkstoff ist Tremelimumab.

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

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

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

Wie Tremelimumab AstraZeneca aussieht und Inhalt der Packung

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

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

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva

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
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: +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: +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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung und Anwendung der Infusion

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

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