

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMJUDO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Eine Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat enthält 300 mg Tremelimumab.

Tremelimumab ist ein humaner monoklonaler Anti-CTLA-4-Immunglobulin-G2-IgG2a-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Maus-Myelomzellen hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von IMJUDO ist in Tabelle 1 dargestellt.

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

Tabelle 1. Empfohlene Dosis von IMJUDO

Indikation	Empfohlene IMJUDO-Dosierung	Behandlungsdauer
Fortgeschrittenes oder nicht resezierbares HCC	IMJUDO 300 mg ^a wird als Einzeldosis angewendet in Kombination mit Durvalumab 1500 mg ^a in Zyklus 1/Tag 1, gefolgt von Durvalumab-Monotherapie alle 4 Wochen	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität

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

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

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

Tabelle 2. Behandlungsmodifikationen und Empfehlungen zum Umgang mit IMJUDO 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 IMJUDO (gegebenenfalls) 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		

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt^b
Immunvermittelte Hepatitis bei HCC-Patienten (oder sekundäre Tumorbeteiligung der Leber mit abweichenden Ausgangswerten) ^e	ALT oder AST > 2,5–≤ 5-fach BLV und ≤ 20-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 > 5–7-fach BLV und ≤ 20-fach ULN oder gleichzeitig ALT oder AST 2,5–5-fach BLV und ≤ 20-fach ULN und Gesamtbilirubin > 1.5–< 2-fach ULN ^d	Durvalumab aussetzen und IMJUDO (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen	
	ALT oder AST > 7-fach BLV oder > 20-fach ULN je nachdem, was zuerst eintritt, oder Bilirubin > 3-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	
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
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2–4	keine Veränderungen	Einleitung einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz	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

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt^b
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 oder Grad 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	
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 ^f
Immunvermittelte Myositis/Polymyositis	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^{c,g}	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
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
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

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt ^b
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 ^h	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 ⁱ	

^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 ≤ 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 IMJUDO und/oder Durvalumab innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf ≤ Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. Bei wiederholten Nebenwirkungen vom Grad 3 sollten IMJUDO und Durvalumab gegebenenfalls dauerhaft abgesetzt werden.

^d Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhungen ohne gleichzeitige Erhöhung des Bilirubins zu beachten.

^e Wenn AST und ALT bei Patienten mit Leberbeteiligung zu Beginn der Behandlung geringer oder gleich dem ULN-Wert sind, sollte Durvalumab gemäß den Empfehlungen für Hepatitis ohne Leberbeteiligung ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

^f Wenn trotz der Gabe von Kortikosteroiden innerhalb von 2 bis 3 Tagen keine Verbesserung eintritt, umgehend eine zusätzliche immunsuppressive Therapie einleiten. Nach Rekonvaleszenz (Grad 0), sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden.

^g Dauerhaftes Absetzen von IMJUDO und Durvalumab, wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf ≤ Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer respiratorischen Insuffizienz bestehen.

^h Einschließlich Immunthrombozytopenie und Pankreatitis.

ⁱ Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen der Behandlung 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 IMJUDO ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMJUDO empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von IMJUDO empfohlen. IMJUDO wurde bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

IMJUDO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

IMJUDO wird vor Durvalumab am selben Tag gegeben.

IMJUDO und Durvalumab werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben. Für Informationen zur Anwendung von Durvalumab muss die entsprechende Fachinformation herangezogen 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 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 auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Alaninaminotransferase-, Aspartataminotransferase-, Gesamtbilirubin- sowie die alkalischen Phosphatase-Spiegel sollten vor Beginn der Behandlung und vor jeder nachfolgenden Infusion überwacht werden. Basierend auf der klinischen Bewertung ist eine zusätzliche Überwachung in Betracht zu ziehen. Eine immunvermittelte Hepatitis 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 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 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 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 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 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 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 auf (siehe Abschnitt 4.8). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-1- und CTLA-4-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten 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 auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis 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, nichtinfektiöse Zystitis und Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.8). 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 berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Infusionsbezogene Reaktionen sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: *Child-Pugh-Score* B oder C, Pfortaderthrombose, Lebertransplantation, unkontrollierte Hypertonie, Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder aktuelle Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression, Koinfektion mit Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus, aktive oder zuvor dokumentierte gastrointestinale (GI-) Blutungen innerhalb von 12 Monaten, Aszites, der innerhalb von 6 Monaten eine nicht-pharmakologische Intervention erforderte, hepatische Enzephalopathie innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Behandlung, aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmun- oder entzündliche Erkrankungen. Aufgrund fehlender Daten 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.

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 Gabe 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. Jedoch wurde in Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung eine Infiltration mononukleärer Zellen in Prostata und Uterus beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Befunde für die Fertilität ist nicht bekannt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Kolitis (2,6 %), Diarrhö (2,4 %), Pneumonie (2,2 %) und Hepatitis (1,7 %).

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

Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde gemäß CTCAE eingestuft, wobei Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod bedeutet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt, sofern nicht anders angegeben, die Inzidenz der Nebenwirkungen für Patienten, die mit Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab im HCC-Pool von 462 Patienten behandelt wurden. 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 mit HCC unter Behandlung mit Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab

Nebenwirkung	Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab (n = 462)			
	Häufigkeit aller Grade (%)	Häufigkeit der Grade 3–4 (%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektionen der oberen Atemwege ^a	Häufig	39 (8,4 %)		
Pneumonie ^b	Häufig	20 (4,3 %)	Häufig	6 (1,3 %)
Influenza	Häufig	10 (2,2 %)		
Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c	Häufig	6 (1,3 %)		
Orale Candidose	Gelegentlich	3 (0,6 %)		
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems				
Immunthrombozytopenie ^d	Nicht bekannt			
Endokrine Erkrankungen				
Hypothyreose ^e	Sehr häufig	60 (13,0 %)		

Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab (n = 462)				
Nebenwirkung	Häufigkeit aller Grade (%)		Häufigkeit der Grade 3–4 (%)	
Hyperthyreose ^f	Häufig	44 (9,5 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Thyreoiditis ^g	Häufig	8 (1,7 %)		
Nebenniereninsuffizienz	Häufig	6 (1,3 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Hypophyseninsuffizienz/ Hypophysitis	Gelegentlich	4 (0,9 %)		
Diabetes insipidus ^d	Nicht bekannt			
Typ-1-Diabetes-mellitus ^d	Nicht bekannt			
Erkrankungen des Nervensystems				
Myasthenia gravis	Gelegentlich	2 (0,4 %)		
Meningitis	Gelegentlich	1 (0,2 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Guillain-Barré-Syndrom ^d	Nicht bekannt			
Enzephalitis ^d	Nicht bekannt			
Herzerkrankungen				
Myokarditis	Gelegentlich	2 (0,4 %)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Husten/produktiver Husten	Sehr häufig	50 (10,8 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Pneumonitis ^h	Häufig	11 (2,4 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Dysphonie	Gelegentlich	4 (0,9 %)		
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	1 (0,2 %)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhö	Sehr häufig	117 (25,3 %)	Häufig	18 (3,9 %)
Abdominalschmerzen ⁱ	Sehr häufig	91 (19,7 %)	Häufig	10 (2,2 %)
Erhöhte Lipase	Häufig	46 (10,0 %)	Häufig	33 (7,1 %)
Erhöhte Amylase	Häufig	41 (8,9 %)	Häufig	20 (4,3 %)
Kolitis ^j	Häufig	16 (3,5 %)	Häufig	12 (2,6 %)
Pankreatitis ^k	Häufig	6 (1,3 %)	Gelegentlich	3 (0,6 %)
Perforation des Darms ^d	Nicht bekannt			
Perforation des Dickdarms ^d	Nicht bekannt			
Leber- und Gallenerkrankungen				
Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht ^l	Sehr häufig	83 (18,0 %)	Häufig	41 (8,9 %)
Hepatitis ^m	Häufig	23 (5,0 %)	Häufig	8 (1,7 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Hautausschlag ⁿ	Sehr häufig	150 (32,5 %)	Häufig	14 (3,0 %)
Pruritus	Sehr häufig	118 (25,5 %)		
Dermatitis ^o	Häufig	6 (1,3 %)		
Nachtschweiß	Häufig	6 (1,3 %)		
Pemphigoid	Gelegentlich	1 (0,2 %)		
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Myalgie	Häufig	16 (3,5 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Myositis	Gelegentlich	3 (0,6 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Polymyositis	Gelegentlich	1 (0,2 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	Häufig	21 (4,5 %)	Gelegentlich	2 (0,4 %)
Dysurie	Häufig	7 (1,5 %)		
Nephritis ^p	Gelegentlich	3 (0,6 %)	Gelegentlich	2 (0,4 %)

Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab (n = 462)				
Nebenwirkung	Häufigkeit aller Grade (%)		Häufigkeit der Grade 3–4 (%)	
Nichtinfektiöse Zystitis ^d	Nicht bekannt			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Pyrexie	Sehr häufig	64 (13,9 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Peripheres Ödem ^q	Sehr häufig	48 (10,4 %)	Gelegentlich	2 (0,4 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Infusionsbezogene Reaktion ^f	Häufig	6 (1,3 %)		

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

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

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

^d Nebenwirkung wurde nicht im HCC-Pool beobachtet, wurde aber bei Patienten gemeldet, die in von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien mit Durvalumab oder Durvalumab + Tremelimumab behandelt wurden.

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

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

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

^h umfasst immunvermittelte Pneumonitis und Pneumonitis.

ⁱ umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.

^j umfasst Kolitis, Enteritis und Enterokolitis.

^k umfasst Pankreatitis und akute Pankreatitis.

^l umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.

^m umfasst autoimmune Hepatitis, Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, Hepatotoxizität und immunvermittelte Hepatitis.

ⁿ umfasst Ekzem, Erythem, Hautausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag und pruritischen Ausschlag.

^o umfasst Dermatitis und immunvermittelte Dermatitis.

^p umfasst autoimmune Nephritis und immunvermittelte Nephritis.

^q umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.

^r umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 34 Patienten (7,4 %) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 20 Patienten (4,3 %), Grad 4 bei 1 Patienten (0,2 %) und Grad 5 (tödlich) bei 3 Patienten (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 13–313 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 32 dieser 34 Patienten erhielten eine hochdosierte

Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Neun Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 13 Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

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

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose

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

Immunvermittelte Hyperthyreose

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

Immunvermittelte Thyreoiditis

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

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

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

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

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

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

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

Immunvermittelte Nephritis

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

Immunvermittelter Hautausschlag

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

Immunogenität

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

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

Ältere Patienten

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

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

HCC - HIMALAYA-Studie

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

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

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

Die Randomisierung wurde nach makrovaskulärer Invasion (MVI) (ja vs. nein), nach Ätiologie der Lebererkrankung (bestätigtes Hepatitis-B-Virus vs. bestätigtes Hepatitis-C-Virus vs. andere) und nach

dem ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) stratifiziert. In der HIMALAYA-Studie wurden 1171 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten:

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

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

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Die sekundären Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS), die vom Prüfarzt bewertete objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR) und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR) gemäß RECIST v1.1.

Die demografischen sowie krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Studienarmen gut ausgewogen. Die demografischen Eigenschaften der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn waren wie folgt: männlich (83,7 %), Alter < 65 Jahre (50,4 %), weiß (44,6 %), asiatisch (50,7 %), schwarz oder afroamerikanisch (1,7 %), andere ethnische Herkunft (2,3 %), ECOG-PS 0 (62,6 %), *Child-Pugh-Score* Klasse A (99,5 %), makrovaskuläre Invasion (25,2 %), extrahepatische Ausbreitung (53,4 %), Baseline-AFP-Wert < 400 ng/ml (63,7 %), Baseline-AFP-Wert ≥ 400 ng/ml (34,5 %), virale Ätiologie; Hepatitis-B-Virus (30,6 %), Hepatitis-C-Virus (27,2 %), nicht infiziert (42,2 %), auswertbare PD-L1-Daten (86,3 %), PD-L1-*tumour area positivity* (TAP)-Wert ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1-TAP-Wert < 1 % (48,3 %) [VENTANA PD-L1 (SP263) IHC-Assay].

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 dargestellt.

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

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

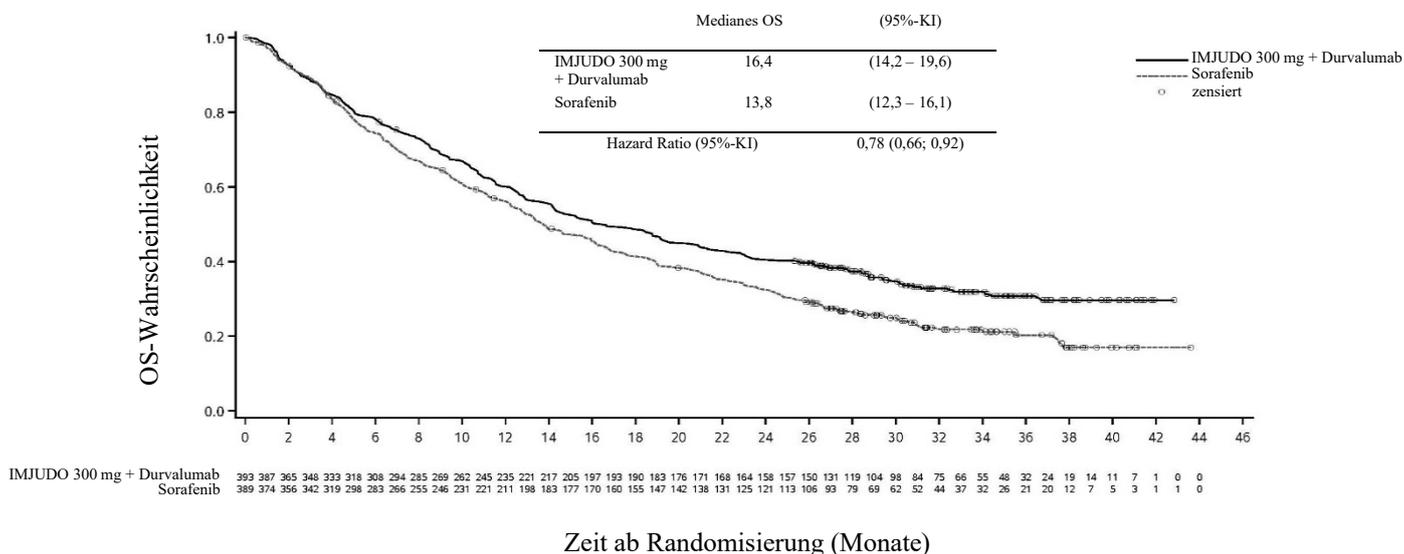
^a Berechnet nach dem umgekehrten Kaplan-Meier-Verfahren (mit umgekehrtem Zensurindikator).

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

^c Bestätigtes vollständiges Ansprechen.

KI=Konfidenzintervall

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des OS



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tremelimumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung maligner Neoplasien (außer 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 sowohl für Tremelimumab als Monotherapie als auch in Kombination mit Durvalumab untersucht.

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

Besondere Patientengruppen

Alter (18–87 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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Leichte (Kreatinin-Clearance (CrCL) 60 bis 89 ml/min) und mäßige 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.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Leichte Einschränkungen der Leberfunktion (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin $>$ 1,0 bis 1,5-fach ULN und beliebiger AST-Wert) und mäßige Einschränkungen der Leberfunktion (Bilirubin $>$ 1,5 bis 3-fach ULN und beliebiger AST-Wert) hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf die PK von Tremelimumab. Die Auswirkungen einer schwer eingeschränkten Leberfunktion (Bilirubin $>$ 3,0-fach ULN und beliebiger AST-Wert) auf die PK von Tremelimumab sind nicht bekannt; 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 sowie mononukleäre Zellinfiltration in die Haut und Hyperplasie in lymphatischen Geweben.

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

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene und genotoxische Potential von Tremelimumab wurde nicht untersucht.

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre bei 2 °C – 8 °C.

Verdünnte Lösung

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

Aus mikrobiologischer Sicht 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

Zwei Packungsgrößen von IMJUDO sind erhältlich:

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Lösung

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

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

Anwendung

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

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

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

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

Patientenkarte

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten:

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

ANNEX III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT AUF DER DURCHSTECHFLASCHE

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist IMJUDO und wofür wird es angewendet?

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

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

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

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

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

IMJUDO darf nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

- neu auftretender oder sich verschlimmernder Husten, Kurzatmigkeit, Schmerzen in der Brust (können Anzeichen einer **Lungenentzündung** sein)
- Übelkeit oder Erbrechen, vermindertes Hungergefühl, rechtsseitige Bauchschmerzen, Gelbfärbung der Haut oder der Augäpfel, Benommenheit, dunkler Urin, erhöhte Blutungsneigung oder raschere Bildung von Blutergüssen (können Anzeichen einer **Leberentzündung** sein)
- Durchfall oder stärkere Darmbewegungen, Stuhl mit Blut oder Schleim, der schwarz, teerartig oder klebrig ist, starke Bauchschmerzen oder Druckempfindlichkeit (können Anzeichen einer **Darmentzündung** oder eines Lochs im Darm sein)
- schneller Herzschlag, extreme Müdigkeit, Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust, Schwindel oder Ohnmacht, Haarausfall, Kältegefühl, Verstopfung, Kopfschmerzen, die nicht weggehen, oder unübliche Kopfschmerzen (können Anzeichen entzündeter **Drüsen** sein, insbesondere der Schilddrüse, der Nebennieren, der Hirnanhangsdrüse oder der Bauchspeicheldrüse)
- verstärktes Hunger- oder Durstgefühl und häufigeres Wasserlassen, hoher Blutzucker, schnelles und tiefes Atmen, Verwirrtheit, süßlicher Atemgeruch, süßer oder metallischer Geschmack im Mund oder ein andersartiger Urin- oder Schweißgeruch (können Anzeichen von **Diabetes** sein)
- Abnahme der ausgeschiedenen Urinmenge (kann Anzeichen einer **Nierenentzündung** sein)
- 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 genannten Symptome bei Ihnen auftritt.

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von IMJUDO zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

Schwangerschaft und Fortpflanzungsfähigkeit

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

Stillzeit

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

IMJUDO hat einen geringen Natriumgehalt

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

3. Wie ist IMJUDO anzuwenden?

IMJUDO wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes verabreicht. Es wird in Kombination mit Durvalumab gegeben.

Die empfohlene Dosis beträgt:

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

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

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

Falls Sie einen Termin versäumen, um IMJUDO zu erhalten

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

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

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

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

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

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

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektion im Mund
- Unterfunktion der Hirnanhangsdrüse, Entzündung der Hirnanhangsdrüse
- eine Erkrankung, die sich durch Muskelschwäche und eine schnelle Ermüdung der Muskeln auszeichnet (Myasthenia gravis)
- Entzündung der Membran um Rückenmark und Gehirn (Meningitis)
- Herzmuskelentzündung (Myokarditis)

- heisere Stimme (Dysphonie)
- Vernarbung des Lungengewebes
- Blasenbildung der Haut
- Muskelentzündung (Myositis)
- Entzündung der Muskeln und Gefäße
- Nierenentzündung (Nephritis), die Ihre Urinmenge vermindern kann

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

- geringe Anzahl an Blutplättchen mit Anzeichen für übermäßige Blutungen und Blutergüsse (Immunthrombozytopenie)
- Diabetes insipidus
- Typ-1-Diabetes-mellitus
- Nervenentzündung (Guillain-Barré-Syndrom)
- Entzündung des Gehirns (Enzephalitis)
- Loch im Darm (Darmdurchbruch)
- Blasenentzündung (Zystitis). Anzeichen und Symptome können häufiges und/oder schmerzhaftes Wasserlassen, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen.

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist IMJUDO aufzubewahren?

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

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was IMJUDO enthält

Der Wirkstoff ist Tremelimumab.

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

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

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

Wie IMJUDO aussieht und Inhalt der Packung

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-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.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

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.
- IMJUDO ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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