

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IMFINZI™ 120 mg/2.4 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her mL'si 50 mg durvalumab içerir.

2,4 mL'lik bir flakon 120 mg durvalumab içerir.

Durvalumab, rekombinant DNA teknolojisi ile memeli (Çin hamster over) hücrelerinde üretilen bir insan immüno globulin (IgG1_κ) monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi (steril konsantre).

Berrak ila opalesan, renksiz ila hafif sarı, gözle görülür partikül içermeyen çözelti. Çözeltinin pH düzeyi yaklaşık 6,0'dır, ozmolalitesi ise yaklaşık 400 mOsm/kg'dir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

IMFINZI™ PDL-1 düzeyi %1 ve üzeri olan, rezeke edilemeyen lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK), platin bazlı kemoradyoterapi sonrası progresyon görülmeyen yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir. Tedavi süresi fayda gören hastalarda 1 yıla kadar olup progresyon geliştiğinde kesilmelidir. Durvalumab kullanan hastalarda daha sonraki basamaklarda PD ve PDL-1 antikorunu kullanılamaz. EGFR, ALK ve ROS-1 mutasyonu bulunan hastalarda IMFINZI kullanılamaz.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanser tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

IMFINZI™ için önerilen doz, hastalık progresyonuna veya kabul edilemeyen toksisite görülene kadar her 2 haftada bir 60 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 10 mg/kg'dır.

Dozun yükseltilmesi veya azaltılması önerilmemektedir. Hasta bazında güvenlik ve tolerabilite esas alınarak dozlara ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi gerekebilir.

İmmün aracılı advers reaksiyonların tedavisine ilişkin açıklamalar Tablo 1'de yer almaktadır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 1. IMFINZI™ için önerilen tedavi modifikasyonları ve tedavi önerileri

Advers reaksiyonlar	Şiddeti ^a	IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu	Aksi Belirtilmedikçe Kortikosteroid Tedavisi
İmmün aracı pnömonit/interstisyel akciğer hastalığı	Derece 2	Dozlara ara verilir ^b	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir	1 ila 4 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
İmmün aracı hepatit	Derece 2 ile ALT veya AST >3-5xULN ve/veya toplam bilirubin >1.5-3xULN	Dozlara ara verilir ^b	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
	Derece 3 ile AST veya ALT ≤8xULN veya toplam bilirubin ≤5xULN		
	Derece 3 ile AST veya ALT >8xULN veya toplam bilirubin >5xULN	Tamamen kesilir	
	Başka bir neden olmadan eşzamanlı ALT veya AST >3xULN ve toplam bilirubin >2xULN		
İmmün aracı kolit veya diyare	Derece 2	Dozlara ara verilir ^b	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir	
İmmün aracı Hipertiroidizm	Derece 2-4	Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir	Semptomatik tedavi
İmmün aracı Hipotiroidizm	Derece 2-4	Değişiklik yok	Klinik gerekliliğe göre tiroid hormonu replasman tedavisi başlatılır.
İmmün aracı Adrenal yetmezlik veya hipofizit/ Hipopitüitarizm	Derece 2-4	Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır ve klinik gerekliliğe göre hormon replasman tedavisi başlatılır.
İmmün aracı Tip 1 diabetes mellitus	Derece 2-4	Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir	Klinik gerekliliğe göre insülin ile tedavi başlatılır.

Advers reaksiyonlar	Şiddeti ^a	IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu	Aksi Belirtilmedikçe Kortikosteroid Tedavisi
İmmün aracıli nefrit	Derece 2 ile serum kreatinin >1,5-3x (ULN veya başlangıç)	Dozlara ara verilir ^b	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
	Derece 3 ile serum kreatinin >3x başlangıç veya >3-6xULN; Derece 4 ile serum kreatinin >6xULN	Tamamen kesilir	
İmmün aracıli döküntü veya dermatit	>1 hafta için Derece 2	Dozlara ara verilir ^b	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
	Derece 3		
	Derece 4	Tamamen kesilir	
İmmün aracıli miyokardit	Derece 2	Dozlara ara verilir ^b	2 ila 4 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
	Derece 3 veya 4, veya pozitif biyopsili herhangi bir derece	Tamamen kesilir	
İmmün aracıli Miyozit/polimiyozit	Derece 2 veya 3	Dozlara ara verilir	1 ila 4 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
	Derece 4	Tamamen kesilir ^c	
İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar	Derece 1 veya 2	İnfüzyona ara verilir veya hızı yavaşlatılır	Sonraki infüzyon reaksiyonlarının profilaksisi için premedikasyon düşünülebilir.
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir	
Enjeksiyon	Derece 3 veya 4	Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir	
Diğer immün ilişkili yan etkiler	Derece 3	Dozlara ara verilir	1 ila 4 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
	Derece 4	Tamamen kesilir	

^a Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri, versiyon 4.03.

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; ULN: normalin üst sınırı.

^b Advers reaksiyonların şiddetine bağlı olarak IMFINZI™ tedavisine ara verilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Eğer kötüleşme varsa veya iyileşme yoksa, kortikosteroidlerin dozunu artırmak ve/veya diğer sistemik immunosupresan ilaçları kullanmak düşünülmelidir. ≤ Derece 1'e düzelmeye olduktan sonra kortikosteroid dozunun azaltılmasına başlanmalı ve en az 1 ay devam edilmelidir. Ara verme sonrasında eğer

advers reaksiyonlar \leq Derece 1'e iyileşme göstermişse ve kortikosteroidlerin dozu günde \leq 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürülmüşse, IMFINZI™'ye tekrar başlanabilir.

- ° Eğer yan etki 30 gün içinde \leq Grade 1'e ulaşacak şekilde çözülmezse veya solunum yetmezliği belirtileri varsa, IMFINZI'yi kalıcı olarak kullanmayı durdurunuz.

Şüphe edilen immün aracılı advers reaksiyonlarda etiyojolojiyi doğrulamak ya da alternatif etiyojileri kapsama almamak için yeterli değerlendirme gerçekleştirilmelidir. Kötüleşme olması veya herhangi bir iyileşme görülmediği takdirde kortikosteroidlerin dozunu arttırmayı ve/veya ilave sistemik immünosupresanlar kullanmayı düşünün. Derece \leq 1'e düzelme olduktan sonra, kortikosteroid dozunun azaltılmasına başlanmalıdır ve azaltım en az 1 ay sürmelidir. Advers reaksiyonlar düzelerek Derece \leq 1'e gerilediği ve kortikosteroid dozu günde \leq 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğü takdirde, durdurulmasını takip eden 12 hafta içinde IMFINZI tekrar başlatılabilir. Rekürren Derece 3 veya 4 (şiddetli veya yaşamı tehdit edici nitelikte) immün aracılı advers reaksiyon durumunda IMFINZI kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün aracılı olmayan advers reaksiyonlar söz konusu olduğunda, Derece 2 ve 3 advers reaksiyonlar için Derece \leq 1 veya başlangıç durumuna geri dönülene kadar IMFINZI'yi durdurmayı düşünün. Derece 4 advers reaksiyonlar söz konusu olduğunda (durdurma kararının eşlik eden klinik belirtilere/semptomlara ve klinik yargıya dayandırılması gerektiği Derece 4 laboratuvar anormallikleri hariç) IMFINZI kesilmelidir.

Uygulama şekli:

IMFINZI™ intravenöz uygulama içindir. İntravenöz infüzyon çözeltisi halinde, 60 dakika süreyle uygulanır. İnfüzyon steril, proteine düşük bağlanma özellikli 0,2 veya 0,22 mikron düz eksenli filtre ile uygulanmalıdır.

Uygulama öncesinde bu tıbbi ürünün seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalarda IMFINZI için önerilen herhangi bir doz ayarlanması mevcut değildir. Şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalardan elde edilen veriler bu popülasyonla ilgili sonuçlar çıkarmak açısından için çok sınırlıdır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Orta seviyeli ila şiddetli karaciğer yetersizliği bulunan hastalardan elde edilmiş veriler sınırlıdır. Durvalumabın klirensinde hepatik süreçlerin katılımının küçük olması nedeniyle, maruziyet açısından herhangi bir fark beklenmediğinden, karaciğer yetersizliği olan hastalar için önerilen herhangi bir IMFINZI dozu ayarlanması bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

IMFINZI™'nin güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki ergenlerde ve çocuklarda belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (\geq 65 yaş) için doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2). 75 yaş veya üzeri hastalar hakkındaki veriler sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

IMFINZI™, durvalumaba veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İmmün Aracılı Pnömonit

IMFINZI™ alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektirmesi ve net bir alternatif etiyojinin olmaması ile tanımlanan immün aracılı pnömonit veya intersitisyel akciğer hastalığı görülmüştür.

Akciğerine radyasyon tedavisi uygulanan hastalarda radyasyon pnömoniti sık görülür ve pnömonit ile radyasyon pnömonitinin klinik prezentasyonu çok benzerdir. PACIFIC Çalışmasında, çalışmanın başlamasından önceki 1 ila 42 gün içinde en az 2 kür eşzamanlı kemoradyoterapi ile uygulanan tedaviyi tamamlamış olan hastalarda pnömonit veya radyasyon pnömoniti IMFINZI ile tedavi uygulanan grupta 161 (%33,9) hastada, plasebo grubunda ise 58 (%24,8) hastada ortaya çıkmıştır ve bunların arasında Derece 3 (%3,4’e karşılık %3,0) ve Derece 5 (%1,1’e karşılık %1,7) olaylar da mevcuttur (bkz. bölüm 4.8).

Hastalar pnömonit veya radyasyon pnömonitinin belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Pnömonit şüphesi bulunan hastalar radyografik görüntüleme ile değerlendirilmeli ve bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün Aracılı Hepatit

IMFINZI™ alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektirmesi ve net bir alternatif etiyojinin olmaması ile tanımlanan immün aracılı hepatit görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, IMFINZI™ ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak anormal karaciğer testlerine karşı takip edilmelidir. İmmün aracılı hepatit Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün Aracılı Kolit

IMFINZI™ alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektirmesi ve net bir alternatif etiyojinin olmaması ile tanımlanan immün aracılı kolit veya diyare görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, kolit veya diyarenin bulgu ve belirtilerine karşı takip edilmeli ve Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün Aracılı Endokrinopatiler

Hipotiroidizm ve hipertiroidizm

IMFINZI alan hastalarda immün aracılı hipotiroidizm ve hipertiroidizm (tiroidit dahil) ortaya çıkmıştır ve hipotiroidizm hipertiroidizmi izleyebilir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar tedavi öncesinde ve periyodik olarak tedavi sırasında ve klinik değerlendirme bazında endike olduğu şekilde anormal tiroid fonksiyon testleri açısından izlenmelidir. İmmün aracılı hipotiroidizm ve hipertiroidizm (tiroidit dahil) bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

Adrenal Yetmezlik

IMFINZI™ alan hastalarda immün aracılı adrenal yetmezlik görülmüştür (bkz. Blüm 4.8). Hastalar, adrenal yetmezliğin klinik bulgu ve belirtileri açısından takip edilmelidir. Semptomatik adrenal yetmezlikte hastalar Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

Tip 1 Diabetes Mellitus

IMFINZI™ alan hastalarda immün aracı tip 1 diabetes mellitus görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, tip 1 diabetes mellitusun klinik bulgu ve belirtileri açısından takip edilmelidir. Semptomatik tip 1 diabetes mellitus hastaları Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

Hipofizit/hipopitüitarizm

IMFINZI alan hastalarda immün aracı hipofizit veya hipopitüitarizm, ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.8). Hastalar hipofizit veya hipopitüitarizmin klinik belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Semptomatik hipofizit veya hipopitüitarizm ortaya çıkması durumunda hastalar bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün Aracı Nefrit

IMFINZI™ alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektirmesi ve net bir alternatif etiolojinin olmaması ile tanımlanan immün aracı nefrit görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, IMFINZI™ ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak anormal böbrek fonksiyon testlerine karşı takip edilmeli ve Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün Aracı Döküntü

IMFINZI alan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren ve net bir alternatif etiyojisi olmayan döküntü veya dermatit şeklinde tanımlanan immün aracı döküntü veya dermatit ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.8). PD-1 inhibitörleri ile tedavi uygulanan hastalarda Stevens-Johnson Sendromu veya toksik epidermal nekroliz olayları bildirilmiştir. Hastalar döküntü veya dermatit belirtileri ve semptomları açısından izlenmeli ve bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

Diğer İmmün Aracı Advers Reaksiyonlar

IMFINZI’nin etki mekanizması göz önüne alındığında, başka potansiyel immün aracı advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Klinik çalışmalarda IMFINZI monoterapisi ile tedavi uygulanan hastaların %1’inden daha azında (n = 1889) aşağıdaki immün aracı advers reaksiyonlar bildirilmiştir: miyokardit, miyozit, polimiyozit. Hastalar belirtiler ve semptomlar açısından izlenmeli ve bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir. Klinik çalışma programında yer alan hastalarda pankreatit olayları bildirilmiştir. Hastalar belirtiler ve semptomlar açısından izlenmeli ve bölüm 4.2’de diğer immün aracı advers reaksiyonlar için önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

İnfüzyon ile İlişkili Reaksiyonlar

Hastalar infüzyonla ilişkili reaksiyonların belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. IMFINZI alan hastalarda infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

Klinik çalışmalara dahil edilmeyen hastalar

Şunların görüldüğü hastalar PACIFIC çalışmasına dahil edilmemiştir: başlangıçta ECOG performans skorunun ≥ 2 olması; çalışmanın başlamasından sonraki 2 yıl içerisinde aktif veya önceden belgelenmiş otoimmün hastalık; immün yetmezlik öyküsü; şiddetli immün aracı advers reaksiyon öyküsü; sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozu hariç (≤ 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumlar; aktif tüberküloz veya hepatit B veya C veya HIV enfeksiyonu veya IMFINZI’nin başlamasından önceki veya sonraki 30 gün içinde canlı zayıflatılmış aşı uygulanan hastalar. Veri mevcut

olmadığından durvalumab bu popülasyonlarda potansiyel yarar/riskin bireysel bazda dikkatle değerlendirilmesinin ardından, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Durvalumaba başlamadan önce, sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozu (≤ 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) hariç, sistemik kortikosteroidlerin veya immünosupresanların kullanılması, durvalumabın farmakodinamik aktivitesi ve etkililiği ile potansiyel etkileşimi nedeniyle önerilmemektedir. Bununla birlikte, immün bağlantılı advers reaksiyonların tedavi edilmesi için durvalumaba başlandıktan sonra sistemik kortikosteroidler veya diğer immünosupresanlar kullanılabilir (bkz. bölüm 4.4).

Durvalumab ile hiçbir formal farmakokinetik (FK) ilaç-ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. Durvalumabın primer eliminasyon mekanizmaları hedef aracılı dağılım veya retiküloendotelial sistem yoluyla protein katabolizması olduğundan, metabolik ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalarda IMFINZI için önerilen herhangi bir doz ayarlanması mevcut değildir. Şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalardan elde edilen veriler bu popülasyonla ilgili sonuçlar çıkarmak açısından için çok sınırlıdır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Orta seviyeli ila şiddetli karaciğer yetersizliği bulunan hastalardan elde edilmiş veriler sınırlıdır. Durvalumabın klirensinde hepatik süreçlerin katılımının küçük olması nedeniyle, maruziyet açısından herhangi bir fark beklenmediğinden, karaciğer yetersizliği olan hastalar için önerilen herhangi bir IMFINZI dozu ayarlanması bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

IMFINZITM'nin güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki ergenlerde ve çocuklarda belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) için doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2). 75 yaş veya üzeri hastalar hakkındaki veriler sınırlıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip olan kadınlar durvalumab ile tedavi sırasında ve son durvalumab dozunun ardından en az 3 ay etkili bir kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. IMFINZI™ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda durvalumab kullanımıyla ilgili veri yoktur. Etki mekanizmasına dayanarak durvalumab, gebeliğin sürdürülmesi üzerinde etki potansiyeline sahiptir ve bir fare allojenik gebelik modelinde PD-L1 sinyalinin bozulmasının fetal kayıpta bir artışla sonuçlandığı gösterilmiştir. Durvalumab ile yapılan hayvan çalışmaları üreme toksisitesi için bir gösterge değildir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan IgG1'in plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir ve durvalumabın plasentadan geçtiği hayvan çalışmalarında doğrulanmıştır. Durvalumab, bir gebe kadına verildiğinde fetusa zarar verebilir ve gebelik sırasında ve tedavi uygulaması sırasında ve son dozun ardından en az 3 ay süresince etkili bir kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda önerilmez.

Laktasyon dönemi

Durvalumabın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Antikorlar da dahil olmak üzere birçok tıbbi ürün insan sütü ile atılabildiğinden, memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. İnsan IgG anne sütü ile atılmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarında durvalumabın hamile cynomolgus maymunlarına uygulanması, durvalumabın anne sütüne dozla ilişkili düşük bir düzeyde geçmesi ile ilişkilendirilmiştir. Emzirilen bebeklerde durvalumaba bağlı advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, emziren kadınlara tedavi süresince ve son dozdan sonra en az 3 ay süreyle bebeklerini emzirmemeleri önerilmelidir.

Sinomolgus maymunlarından elde edilen mevcut toksikolojik veriler, doğumdan sonra 28. günde anne sütünde düşük durvalumab düzeyleri olduğunu ortaya koymuştur (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda, antikorlar anne sütüne geçebilir, ancak emilim ve yenidoğana zarar verme potansiyeli bilinmemektedir. Bununla birlikte, emzirilen çocuk açısından potansiyel risk dışlanamaz. Çocuk için emzirmenin yararı ve kadın için tedavinin yararı göz önünde bulundurularak, emzirmenin kesilmesi ya da durvalumab tedavisinden kaçınılması hakkında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Durvalumabın insanlarda veya hayvanlarda fertilite üzerindeki muhtemel etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Cinsel olgunluk yaşındaki cynomolgus maymunlarında 3 aya varan sürelerde durvalumab ile yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, erkek ve dişi üreme organları üzerinde belirgin etkiler görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik etkilerine dayanılarak, durvalumabın araç ve makine kullanma yetisini etkilemesi olası değildir. Bununla birlikte, eğer hastalar konsantre olma ve tepki gösterme yetilerini etkileyen advers reaksiyonlar yaşarlarsa, hastalara araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profiline özeti

IMFINZI'nin (10 mg/kg) güvenliliği, PACIFIC Çalışmasında (n = 475), lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilmeyen KHDAK görülen ve çalışmanın başlangıcından önceki 1 ila 42 gün içinde en az 2 kür eşzamanlı kemoradyoterapi ile uygulanan tedaviyi tamamlayan hastalar üzerinde değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda en sık görülen advers reaksiyonlar öksürük (plasebodaki %30,3'e karşılık %40,2), üst solunum yolu enfeksiyonları (plasebodaki %11,5'e karşılık %26,1) ve döküntü (plasebodaki %12,0'a karşılık %21,7) olmuştur. En sık görülen Derece 3-4 advers reaksiyon pnömoni (plasebodaki %5,6'ya karşılık %6,5) olmuştur. Derece 3 veya 4 advers reaksiyonların genel insidansı IMFINZI kolunda %12,8, plasebo kolunda ise %9,8 olarak belirlenmiştir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

Tablo 2'de, PACIFIC Çalışmasındaki lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen KHDAK'lı hastalarda görülen advers reaksiyonların insidansı, araştırmacı tarafından değerlendirilen nedensellikten bağımsız olarak, söz konusu advers reaksiyon tipinin sıklığına göre listelenmektedir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan sıklık sırasıyla verilmektedir. Her bir ADR için karşılık gelen frekans kategorisi şöyle tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut verilerden hesaplanamıyor). Her bir sıklık grubu içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddilik sıralamasıyla verilmektedir.

Tablo 2. IMFINZI™ 10 mg/kg ile tedavi edilen lokal olarak ilerlemiş, cerrahi olarak rezeksiyonu yapılamayan KHDAK hastalarında advers ilaç reaksiyonları

	Herhangi Bir Derece (%)		Derece 3-4
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Üst solunum yolu enfeksiyonları ^a	Çok yaygın	26,1	0,4
Pnömoni ^{b,c}	Çok yaygın	17,1	6,5
Dental ve oral yumuşak doku enfeksiyonları ^d	Yaygın	3,6	0
Oral kandidiyaz	Yaygın	3,2	0
Influenza	Yaygın	2,5	0
Endokrin hastalıkları			
Hipotiroidizm ^a	Çok yaygın	11,6	0,2
Hipertiroidizm ^f	Yaygın	8,2	0
Adrenal yetmezlik	Yaygın olmayan	0,2	0
Tip 1 diabetes mellitus	Yaygın olmayan	0,2	0,2
Hipofizit/Hipopitüitarizm	Seyrek ^g	<0,1	<0,1
Diabetes insipidus	Seyrek ^g	<0,1	<0,1
Kardiyak hastalıklar			
Miyokardit	Seyrek ^g	<0,1	<0,1
Solunum, göğüs ile ilgili bozukluklar ve mediastinal hastalıklar			
Öksürük/Balgamlı Öksürük ^h	Çok yaygın	40,2	0,6
Pnömonit ^b	Çok yaygın	12,6	1,7
Disfoni	Yaygın	3,8	0

	Herhangi Bir Derece (%)		Derece 3-4
İntersitisyel akciğer hastalığı	Yaygın olmayan	0,6	0
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Döküntü ^m	Çok yaygın	21,7	0,6
Kaşıntı ⁿ	Çok yaygın	12,4	0
Dermatit	Yaygın	1,5	0
Gece terlemeleri	Yaygın	2,3	0
Gastrointestinal hastalıklar			
Diyare	Çok yaygın	18,3	0,6
Abdominal ağrı ⁱ	Çok yaygın	10,1	0,4
Kolit ^j	Yaygın	1,1	0,2
Hepatobilier hastalıklar			
Aspartat aminotransferazda artış veya Alanin aminotransferazda artış ^k	Yaygın	6,1	1,9
Hepatit ^{c,l}	Yaygın olmayan	0,6	0
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları			
Miyalji	Yaygın	8,0	0,2
Miyozit	Yaygın olmayan	0,4	0
Polimiyozit	Seyrek ^g	<0,1	<0,1
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Kan kreatininde artış	Yaygın	4,6	0,2
Disüri	Yaygın	2,3	0
Nefrit ^o	Yaygın olmayan	0,4	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Pireksi	Çok yaygın	14,7	0,2
Periferik ödem	Yaygın	7,8	0
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar			
İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon ^p	Yaygın	1,9	0

^a larenjit, nazofarenjit, peritonsiller apse, farenjit, rinit, sinüzit, tonsilit, trakeobronşit ve üst solunum enfeksiyonunu içerir.

^b akciğer enfeksiyonu pneumocystis jirovecii pnömonisi, pnömoni, adenoviral pnömoni, bakteriyel pnömoni, sitomegaloviral pnömoni, haemophilus pnömonisi, klebsiella pnömonisi, nekrotizan pnömoni, pnömokokal pnömoni ve streptokokal pnömoniyi içerir.

^c PACIFIC Çalışmasında ölümcül pnömonit ve ölümcül pnömoni IMFİNZI ile tedavi uygulanan grup ile plasebo grubunda benzer oranda bildirilmiştir; ölümcül hepatit ve ölümcül polimiyozit diğer klinik çalışmalarda bildirilmiştir.

^d gingivitis, oral enfeksiyon, periodontit, dental pulpitis, diş apsesi ve diş enfeksiyonunu içerir.

^e otoimmün hipotiroidizm ve hipotiroidizmi içerir.

^f hipertiroidizm, otoimmün tirodit, tirodit, subakut tirodit ve Basedow hastalığını içerir.

^g Sıklık PACIFIC Çalışmasında gözlenen değil, diğer klinik çalışmalarda gözlenen olayları baz almaktadır (n=1889).

^h öksürük ve balgamlı öksürüğü içerir.

ⁱ karın ağrısı, alt karın ağrısı, üst karın ağrısı ve böğür ağrısını içerir.

- j kolid, enterit, enterokolit ve proktiti içerir.
- k alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, karaciğer enzimi artışı ve transaminazlarda artışı içerir.
- l hepatit, otoimmün hepatit, toksik hepatit, hepatoselüler hasar, akut hepatit ve hepatotoksisiteyi içerir.
- m eritematöz döküntü, yaygın döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, püstüler döküntü, eritem, egzama ve döküntüyü içerir.
- n yaygın prurit ve pruriti içerir.
- o otoimmün nefrit, tübulointerstisyel nefrit, nefrit, glomerulonefrit ve membranöz glomerulonefriti içerir.
- p doz uygulaması yapıldığı gün veya doz uygulamasından 1 gün sonra başlayan infüzyonla ilişkili reaksiyon ve ürtikeri içerir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

IMFINZI en yaygın olarak immün aracılı advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Ciddi reaksiyonlar da dahil olmak üzere bunların çoğu, uygun tıbbi tedavinin başlamasından veya IMFINZI'nin durdurulmasından sonra çözülmüştür. Aşağıdaki immün aracılı advers reaksiyonlara ilişkin veriler, PACIFIC Çalışmasını ve iki ek çalışmayı (ilerlemiş solid tümörleri bulunan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş çok kohortlu, açık etiketli bir klinik çalışma ve lokal olarak ilerlemiş veya metastatik KHDAK hastaları üzerinde gerçekleştirilmiş bir açık etiketli çalışma) içeren ve 1889 hastayı kapsayan bir birleşik güvenilirlik veritabanını yansıtmaktadır. Bütün çalışmalarda IMFINZI, 2 haftada bir 10 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Bu advers reaksiyonlara yönelik tedavi kılavuzları bölüm 4.4'te açıklanmıştır.

İmmün aracılı pnömonit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veritabanında (n = 1889 çoklu tümör tipi), immün aracılı pnömonit 79 (%4,2) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 12 (%0,6) hastadaki Derece 3, 1 (< %0,1) hastadaki Derece 4 ve 5 hastadaki (%0,3) Derece 5 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 53 gün (aralık: 1-341 gün) olarak belirlenmiştir. 79 hastanın 40'ı yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) ve 2 hasta aynı zamanda infliksimab almıştır. IMFINZI 26 hastada durdurulmuştur. 42 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı pnömonit, PACIFIC Çalışmasında çalışmanın başlangıcından önceki 1 ila 42 gün içinde en az 2 kür eşzamanlı kemoradyoterapi ile uygulanan tedaviyi tamamlayan hastalarda (%10,7), birleşik güvenilirlik veritabanındaki diğer hastalara (%2,0) kıyasla daha sık şekilde ortaya çıkmıştır.

PACIFIC Çalışmasında, (IMFINZI kolunda n = 475, plasebo kolunda n = 234) immün aracılı pnömonit IMFINZI uygulanan gruptaki 51 (%10,7) hastada ve plasebo grubunda yer alan 16 (%6,8) hastada ortaya çıkmıştır ve IMFINZI alan 8 (%1,7) hastada ve plasebo alan 6 (%2,6) hastada ortaya çıkan Derece 3 olaylar ile IMFINZI alan 4 (%0,8) hastada ve plasebo alan 3 (%1,3) hastada ortaya çıkan Derece 5 olaylar buna dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre IMFINZI uygulanan grupta 53 gün (aralık: 1-341 gün), plasebo grubunda ise 55,5 gün (aralık: 0-231 gün) olarak belirlenmiştir. IMFINZI uygulanan grupta 51 hastanın 44'ü sistemik kortikosteroid tedavisi görmüştür ve bunların 28'ine yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi uygulanmış, 2 hasta ise aynı zamanda infliksimab almıştır. Plasebo grubunda 16 hastanın 11'i sistemik kortikosteroid tedavisi görmüştür ve bunların 9'una yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi

uygulanmıştır. IMFINZI uygulanan gruptaki 27 hastada, plasebo uygulanan grupta ise 6 hastada olay çözümlenmiştir.

İmmün aracılı hepatit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veritabanında, immün aracılı hepatit 19 (%1,0) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 11 (%0,6) hastadaki Derece 3 ve 1 (< %0,1) hastadaki Derece 5 (ölümcül) olay dahildir.

Başlangıca kadar geçen medyan süre 70 gün (aralık: 15-312 gün) olarak belirlenmiştir. 19 hastanın 13'ü yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri). Bir hasta aynı zamanda mikofenolat tedavisi görmüştür. IMFINZI 4 hastada durdurulmuştur. 13 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı kolit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veritabanında, immün aracılı kolit veya diyare 31 (%1,6) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 6 (%0,3) hastadaki Derece 3 ve 1 (< %0,1) hastadaki Derece 4 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 74 gün (aralık: 1-365 gün) olarak belirlenmiştir. 31 hastanın 16'sı yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri). Bir hasta aynı zamanda infliksimab tedavisi görmüştür. IMFINZI 8 hastada durdurulmuştur. 23 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı endokrinopatiler

Hipotiroidizm

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veritabanında, immün aracılı hipotiroidizm 137 (%7,3) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 1 (< %0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 85 gün (aralık: 9-378 gün) olarak belirlenmiştir. 137 hastanın 134'üne hormon replasman tedavisi uygulanmıştır ve iki hasta hipotiroidizm için yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) ve takiben hormon replasmanı almıştır. Hastaların hiçbirinde IMFINZI hipotiroidizm nedeniyle durdurulmamıştır.

Hipertiroidizm

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veritabanında, immün aracılı hipertiroidizm 34 (%1,8) hastada ortaya çıkmıştır, Derece 3 veya 4 vaka gözlenmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 41 gün (aralık: 14-195 gün) olarak belirlenmiştir. 34 hastanın 26'sı ilaç tedavisi görmüştür (tinamazol, karbimazol, propiltiyourasil veya beta-bloker), 12 hasta hipertiroidizm hipotiroidizme dönüştüğünde tiroksin almıştır, 12 hasta sistemik kortikosteroidler almıştır ve bu 12 hastanın 3'ü yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi görmüştür. Hastaların hiçbirinde IMFINZI hipertiroidizm nedeniyle durdurulmamıştır. Sekiz hasta hipertiroidizmi takiben hipotiroidizm yaşamıştır.

Adrenal yetersizlik

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veritabanında, immün aracılı adrenal yetersizlik 7 (%0,4) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 1 (< %0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 141 gün (aralık: 70-265 gün) olarak belirlenmiştir. 7 hastanın tümü sistemik kortikosteroid tedavisi görmüştür; 7 hastanın 2'sine yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. Hastaların hiçbirinde IMFINZI adrenal yetersizlik nedeniyle durdurulmamıştır. 1 hastada olay çözümlenmiştir.

Tip 1 diabetes mellitus

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veritabanında, immün aracılı tip 1 diabetes mellitus 1 (<%0,1) hastada ortaya çıkmıştır (Derece 3). IMFINZI tip 1 diabetes mellitus nedeniyle durdurulmuştur. Olay ortaya çıkana kadar geçen süre 42 gün olmuştur. Bu 1 hasta insülin almıştır.

Hipofizitis/Hipopitüitarizm

IMFINZI™ monoterapisi ile birleştirilmiş güvenlilik veri tabanında, immün aracılı hipopitüitarizm 1 (<%0,1) hastada (Derece 3) görülmüştür. Bu 1 hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almış ve IMFINZI™ tedavisini bırakmamıştır.

İmmün aracılı nefrit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veritabanında, immün aracılı nefrit 3 (%0,2) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 1 (< %0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 95 gün (aralık: 28-239 gün) olarak belirlenmiştir. 31 hastanın 2'si (%0,1) yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri). IMFINZI 3 hastanın tümünde durdurulmuştur. 2 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı döküntü

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veritabanında, immün aracılı döküntü veya dermatit 30 (%1,6) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 7 (%0,4) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 74 gün (aralık: 1-365 gün) olarak belirlenmiştir. 30 hastanın 11'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri). IMFINZI 2 hastada durdurulmuştur. 18 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veritabanında, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar 35 (%1,9) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 5 (%0,3) hastadaki Derece 3 olay dahildir.

Laboratuvar Anomalileri

PACIFIC Çalışmasında durvalumab ile tedavi uygulanan hastalarda, başlangıca göre kötüleşen bir laboratuvar anormalliği yaşayan hastaların oranı aşağıdaki gibidir: > ULN ve başlangıcın üzerine alanin aminotransferaz artışı için %38,5 (tüm Dereceler), %2,3 (Derece 3-4), aspartat aminotransferaz artışı için %36,0 (tüm Dereceler), %2,8 (Derece 3-4), kreatinin artışı için %16,3 (tüm Dereceler), TSH artışı için %26,5 (tüm Dereceler), < LLN ve başlangıcın altına TSH düşüşü için %31,9 (tüm Dereceler).

İmmünojenisite

2 haftada bir 10 mg/kg IMFINZI ile tedavi uygulanan ve anti-ilaç antikor (ADA) varlığı açısından değerlendirilebilir olan 1570 hastanın %2,9'unda (45/1570) tedaviyle birlikte ortaya çıkan ADA'lar açısından pozitif test sonucu elde edilmiştir. Hastaların %0,5'inde (8/1570) durvalumaba karşı nötralize edici antikorlar (nAb) tespit edilmiştir. ADA'ların varlığı güvenlilik üzerinde klinik açıdan anlamlı etki ortaya çıkarmamıştır. ADA'nın etkililik üzerindeki etkisinin belirlenmesi için hasta sayısı yeterli değildir. Popülasyon farmakokinetiği analizine göre ADA açısından pozitif hastalarda hafifçe daha düşük maruziyet beklenmektedir, fakat FK maruziyetteki azalma tipik bir hastayla karşılaştırıldığında %30'un altındadır ve klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir.

Yaşlılar

Yaşlılar (≥ 65 yaş) ile daha genç hastalar arasında güvenilirlik açısından genel olarak farklılık bildirilmemiştir. 75 yaş veya üzeri KHDAK hastalarından elde edilmiş veriler sınırlıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Durvalumab ile doz aşımı konusunda herhangi bir bilgi yoktur. Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyon belirtileri veya semptomları açısından yakından izlenmelidir ve derhal uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar
ATC kodu: L01XC28

Etki mekanizması:

Programlanmış hücre ölümü ligand-1 (PD-L1) proteininin ekspresyonu, tümörlerin, immün sistem tarafından tespit edilmesinden ve eliminasyonundan kaçınmasına yardımcı olan adaptif bir immün yanıtıdır. PD-L1, inflamatuvar sinyallerce (örn., IFN-gamma) indüklenebilir ve hem tümör hücrelerinde hem de tümör mikro ortamında tümör ile ilişkili immün hücrelerde ekspresyon olabilir. PD-L1, T hücre fonksiyonunu ve PD-1 ve CD80 (B7.1) ile etkileşim yoluyla aktivasyonu bloke eder. PD-L1, reseptörlerine bağlanarak, sitotoksik T-hücre aktivitesini, proliferasyonunu ve sitokin üretimini azaltır.

Durvalumab, PD-L1'in PD-1 ve CD80 (B7.1) ile etkileşimini seçici bir şekilde bloke ederken PD-1/PD-L2 etkileşimini bozmadan bırakan tamamen insana ait, yüksek afiniteli bir immünooglobulin G1 kapa (IgG1 κ) monoklonal antikorudur. Durvalumab, antikora bağımlı hücre aracılı (ABHA) sitotoksikiteye neden olmaz. PD-L1/PD-1 ve PD-L1/CD80 etkileşimlerinin seçici blokajı anti-tümör immün yanıtlarını güçlendirir. Bu anti-tümör yanıtları tümör eliminasyonu ile sonuçlanabilir.

Klinik öncesi çalışmalarda PD-L1 blokajı, T hücrelerinin aktivasyonunda artışa ve tümör boyutunda küçülmeye yol açmıştır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

IMFINZITM'nin etkililiği, histolojik veya sitolojik olarak doğrulanan, lokal olarak ilerlemiş, cerrahi olarak rezeksiyonu yapılamayan KHDAK olan 713 hasta ile gerçekleştirilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışma olan PACIFIC Çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastalar, çalışmaya başlamadan önceki 1 ila 42 gün içinde kesin platin bazlı kemoradyasyonu tamamlamışlardır ve ECOG performans durumları 0 veya 1'dir. Hastaların %93'ü toplam 54 ila 66 Gy radyasyon dozu almıştır. Eşzamanlı kemoradyasyon sonrasında progrese olan, aktif veya çalışma başladıktan önceki 2 yıl içinde önceden belgelenmiş otoimmün bir hastalığı, immün yetmezlik öyküsü, şiddetli immün aracılı advers reaksiyonlar

öyküsü, sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozları hariç sistemik immunosupresyon gerektiren tıbbi durumları, aktif tüberküloz veya hepatit B veya C veya HIV enfeksiyonu olan veya IMFİNZI™ tedavisi başlamadan önceki 30 gün içinde ve başladıktan sonraki 30 gün içinde canlı attenüe aşı olmuş olan hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Hastalar, 12 aya kadar veya kabul edilemez toksisite ya da doğrulanmış hastalık progresyonuna kadar 2 haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla 10 mg/kg IMFİNZI™ (n=476) veya 10 mg/kg plasebo (n=237) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon cinsiyet, yaş (<65 yaşa karşın ≥ 65 yaş) ve sigara kullanma durumuna (sigara kullanana karşın sigara kullanmayan) göre gerçekleştirilmiştir. 12. ayda hastalık kontrolü olan hastalara, hastalık progresyonu olduğunda yeniden tedavi edilme seçeneği verilmiştir. Tümör değerlendirmeleri ilk 12 ay 8 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir yapılmıştır.

Hastalar tümör PD-L1 ekspresyonu düzeyinden bağımsız şekilde kaydedilmiştir. Mümkün olması durumunda kemoradyoterapiden önce alınan arşiv amaçlı tümör dokusu numuneleri, VENTANA PD-L1 (SP263) IHC tayini kullanılarak tümör hücrelerinde (TC) PD-L1 ekspresyonu açısından retrospektif olarak test edilmiştir. Randomize edilen 713 hastanın %63'ü PD-L1 ekspresyonunu belirlemek için yeterli nitelik ve nicelikte doku numunesi sağlamıştır, %37'si ise bilinmemektedir.

Demografik özelliklerin ve başlangıçtaki hastalık özelliklerinin çalışma kolları arasında iyi şekilde dengelenmiş olduğu görülmüştür. Genel çalışma popülasyonunun başlangıçtaki demografik özellikleri şu şekildedir: erkek (%70), ≥ 65 yaş (%45), ≥ 75 yaş (%8), Beyaz (%69), Asyalı (%27), diğer (%4), sigara kullanmakta olan (%16), geçmişte sigara kullanmış olan (%75), hiç sigara kullanmamış olan (%9), ECOG Performans Durumu 0 (%49), ECOG Performans Durumu 1 (%51). Hastalık özelliklerinin şu şekilde olduğu belirlenmiştir: Evre IIIA (%53), Evre IIIB (%45), histolojik skuamöz (%46), skuamöz olmayan (%54) hastalık alt grupları. PD L1 ekspresyonu bilinen 451 hastanın %67'sinin TC \geq %1 [PD-L1 TC %1-24 (%32), PD L1 TC \geq %25 (%35)], %33'ünün ise TC < %1 olduğu belirlenmiştir.

Çalışmanın iki primer sonlanma noktası, plaseboya kıyasla IMFİNZI ile elde edilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve toplam sağkalımdır. Sekonder etkililik sonlanma noktası, randomizasyondan itibaren 12 aylık (PFS 12) ve 18 aylık (PFS 18) PFS'yi ve Randomizasyondan İkinci Progresyona Kadar Geçen Süreyi (PFS2) içermiştir. PFS, Körleştirilmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) ile RECIST v1.1'e göre değerlendirilmiştir.

Çalışma IMFİNZI ile tedavi uygulanan grupta PFS'de plasebo grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir [tehlike oranı (HR) = 0,52 (%95 CI: 0,42, 0,65), p <0,0001]. Çalışma IMFİNZI ile tedavi uygulanan grupta OS'de plasebo grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir [HR = 0,68 (%95 CI: 0,53, 0,87), p <0,00251]. Bkz. Tablo 3 ve Şekil 1 ve 2.

Tablo 3. PACIFIC çalışması için etkililik sonuçları^a

	IMFINZI (n = 476)	Plasebo (n = 237)
OS		
Ölüm sayısı (%)	183 (%38,4)	116 (%48,9)
Medyan (ay) (%95 CI)	NR (34,7, NR)	28.7 (22,9, NR)
HR (%95 CI)	0,68 (0,53, 0,87)	

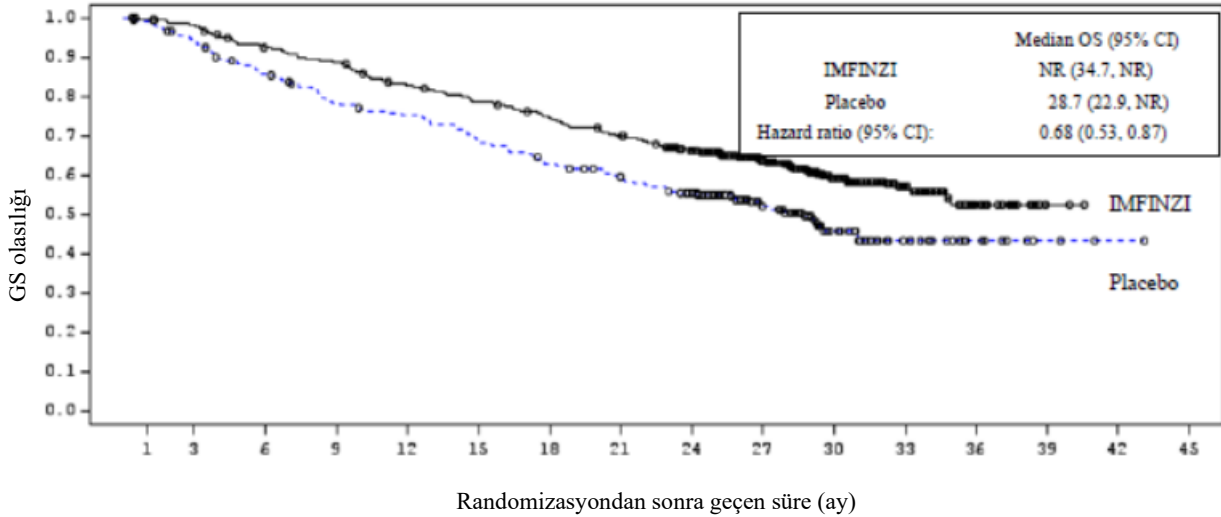
2-tarafli p-değeri	0,00251	
24. aydaki OS (%) (%95 CI)	%66,3 (%61,7, %70,4)	%55,6 (%48,9, %61,3)
p değeri	0,005	
PFS		
Olay sayısı (%)	214 (%45,0)	157 (%66,2)
Medyan PFS (ay) (%95 CI)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)
HR (%95 CI)	0,52 (0,42, 0,65)	
p değeri	p < 0,0001	
12. aydaki PFS (%) (%95 CI)	%55,9 (%51,0, %60,4)	%35,3 (%29,0, %41,7)
18. aydaki PFS (%) (%95 CI)	%44,2 (%37,7, %50,5)	%27,0 (%19,9, %34,5)
PFS2		
Medyan PFS2 ^b (ay) (%95 CI)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)
HR (%95 CI)	0,58 (0,46, 0,73)	
p değeri	P < 0,0001	

^a OS analizi primer PFS analizinden yaklaşık 13 ay sonra gerçekleştirilmiştir.

^b PFS2, randomizasyondan ikinci progresyon (yerel standart klinik uygulamaya göre tanımlanmış) veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır.

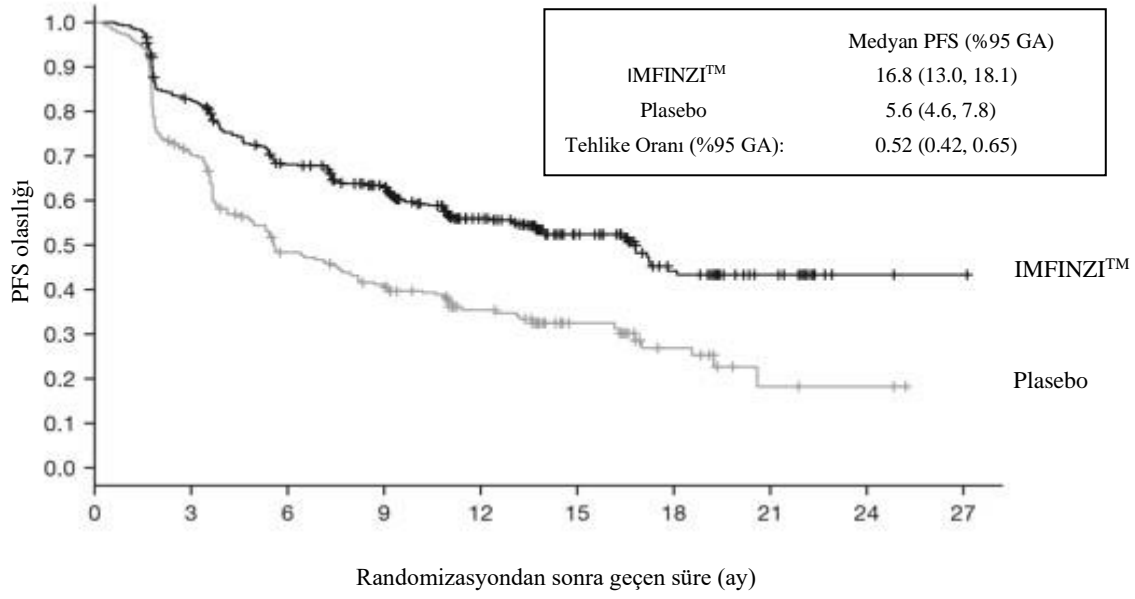
NR: Ulaşılmamıştır

Şekil 1. Kaplan-Meier GS eğrisi



Riskli hasta sayısı																
Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFİNZI™	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

Şekil 2. Kaplan-Meier PFS eğrisi



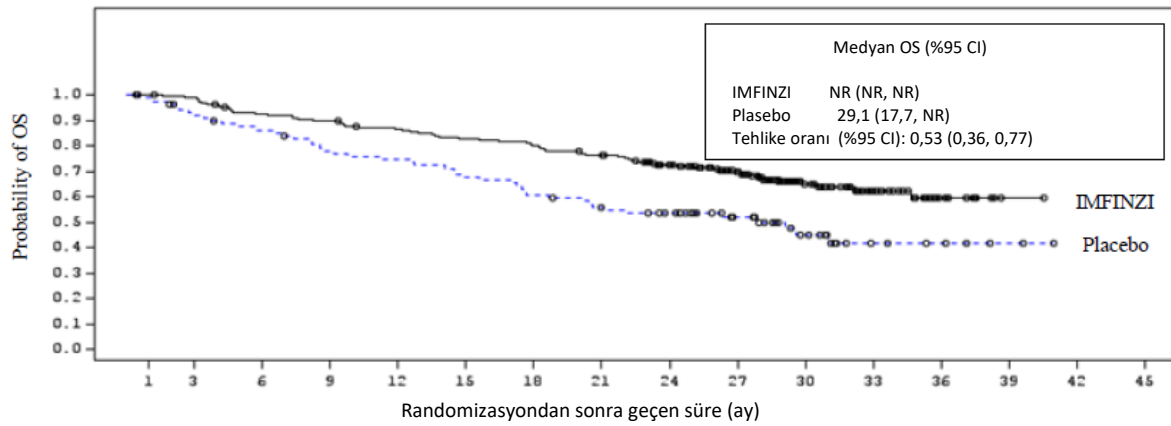
Riskli hasta sayısı											
Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
İMFİNZİ™	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Plasebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

Plasebo alanlara kıyasla İMFİNZİ alan hastaların lehine PFS ve OS'de görülen iyileşmeler, etnik köken, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı öyküsü, EGFR mutasyon durumu ve histolojiyi içeren tüm analiz edilen önceden tanımlanmış alt gruplarda tutarlı bir şekilde gözlenmiştir.

PD-L1 ekspresyonuna göre post-hoc alt grup analizi

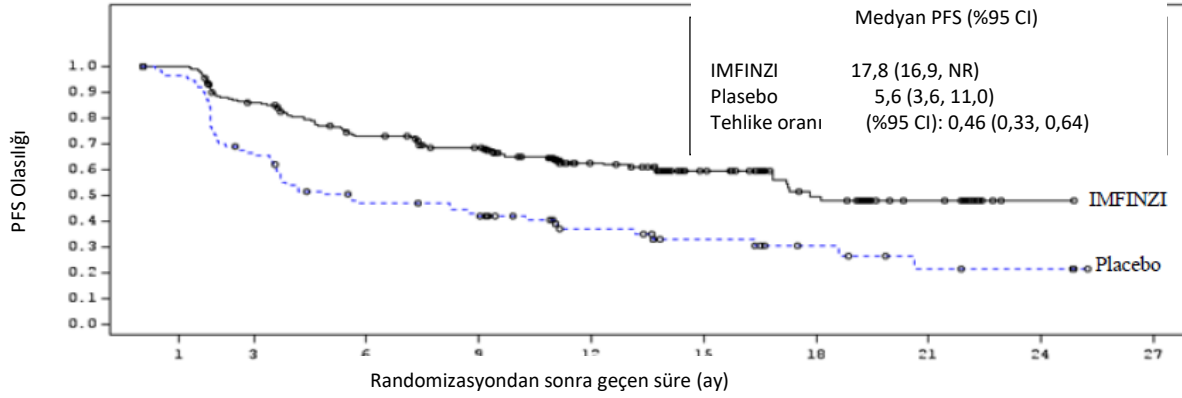
Tümör PD-L1 ekspresyonu ($\geq \%25$, $\%1-24$, $\geq \%1 < \%1$) ve PD-L1 durumu belirlenemeyen (PD-L1 bilinmiyor) hastalar üzerinde etkililiği değerlendirmek üzere ek alt grup analizleri yapılmıştır. PFS ve OS bulguları Şekil 3, 4, 5 ve 6'da özetlenmektedir.

Şekil 3: PD-L1 TC $\geq \%1$ için Kaplan-Meier OS eğrisi



Risk altındaki hastaların sayısı																
Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
İMFİNZİ™	212	208	193	187	178	171	165	156	134	105	62	34	12	1	0	0
Plasebo	91	81	75	67	64	58	52	46	41	29	17	7	5	2	0	0

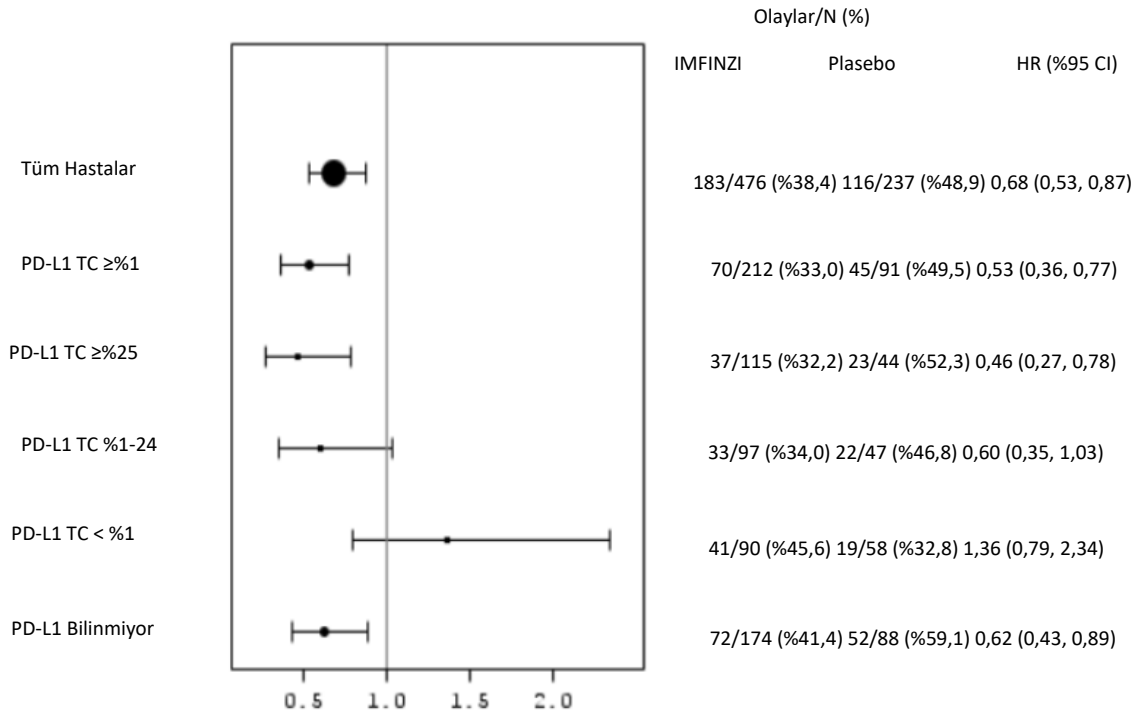
Şekil 4: PD-L1 TC \geq %1 için Kaplan-Meier PFS eğrisi



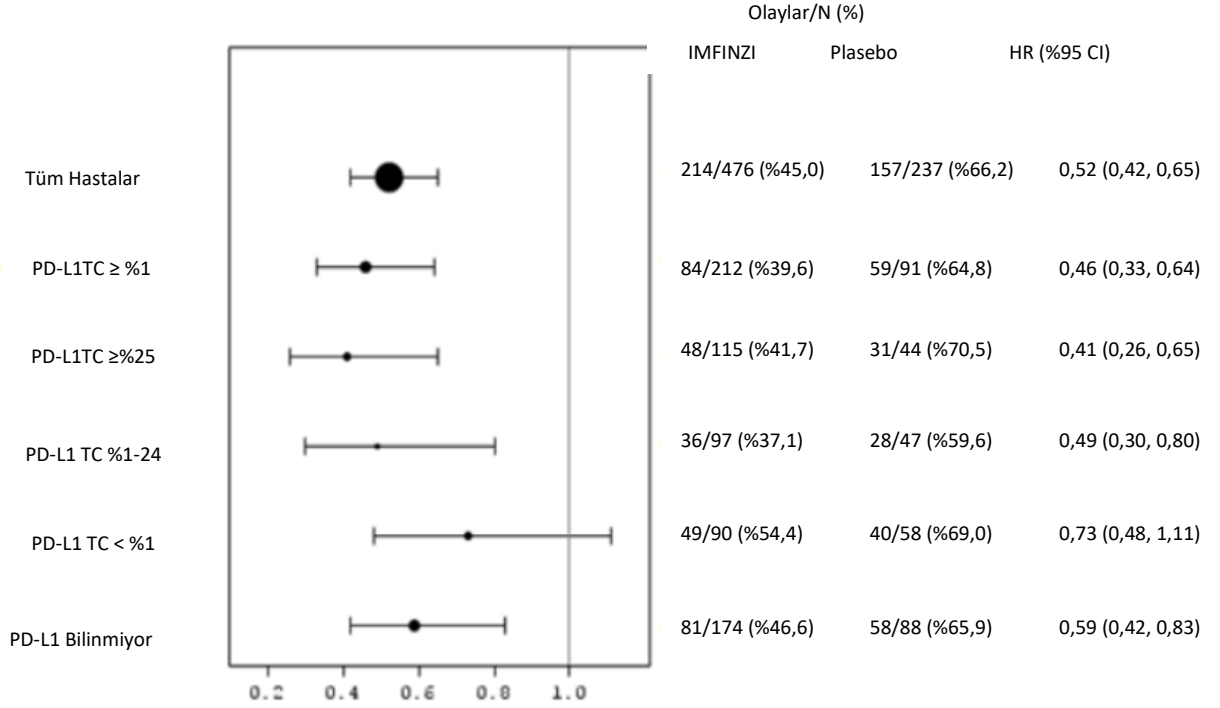
Risk altındaki hastaların sayısı

Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IMFINZI	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0
Plasebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0

Şekil 5: PD-L1 Ekspresyonuna göre Forest OS grafiği



Şekil 6: PD-L1 Ekspresyonuna göre Forest PFS grafiği



Genel olarak, PD-L1 TC \geq %1 alt grubunda durvalumabın güvenlilik profili, PD-L1 TC $<$ %1 alt grubunda olduğu gibi, tedavi niyetli popülasyonla tutarlılık sergilemiştir.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar

Hasta tarafından bildirilen semptomlar, fonksiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL), EORTC QLQ-C30 ve akciğer kanseri modülü (EORTC QLQ-LC13) kullanılarak toplanmıştır. LC13 ve C30 başlangıçta, ilk 8 hafta boyunca her 4 haftada bir, ardından tedavi periyodunun tamamlanmasına veya toksisite veya hastalık progresyonundan dolayı IMFINZI'nin kesilmesine kadar her 8 haftada bir değerlendirilmiştir. Uyumun IMFINZI ve plasebo tedavisi grupları arasında benzer olduğu görülmüştür (değerlendirilebilir tamamlanmış formlar toplamda %83'e karşılık %85,1).

Başlangıçta, IMFINZI ve plasebo grupları arasında hasta tarafından bildirilen semptomlarda, fonksiyonda ve HRQoL'de hiçbir fark gözlenmemiştir. 48. Haftaya kadar çalışma boyunca, IMFINZI ile plasebo grupları arasında semptomlar, işlevsellik ve HRQoL (10 puana eşit veya daha büyük bir fark ile değerlendirildiği üzere) açısından klinik olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu malign neoplazmaların (merkezi sinir sistemi tümörleri, hematopoietik ve lenfoid doku neoplazmaları hariç) tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında durvalumab ile yapılan çalışmanın sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım bilgileri için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

IMFINZI' nin intravenöz yolla uygulandığı düşünülürse, IMFINZI' nin absorpsiyonuyla ilgili veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

IMFINZI, IgG1 alt sınıfına dahil bir immünooglobülin dir ve bu nedenle metabolize edilmez. Bunun yerine Imfinzi, endojen IgG moleküllerine benzer şekilde, retikuloendotelial sistem tarafından peptit ve amino asit bileşenlerine katabolize edilmektedir ve nihai ürünler endojen aminoasit havuzuna alınmaktadır.

Dağılım:

1878 hastayı içeren bir popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak iki haftada bir ≥ 10 mg/kg doz aralığında geometrik ortalama kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) 5,64 L'dir.

Eliminasyon:

Durvalumab klerensi (KL) zaman içinde azalarak 365. günde 8,6 mL/saat geometrik ortalama kararlı durum klerensi (KL_{ss}) ile sonuçlanmış olup, KL_{ss} 'deki düşüşün klinik olarak anlamlı olduğu değerlendirilmemiştir. Başlangıç KL değerine dayalı terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 18 gündür. Durvalumabın primer eliminasyon mekanizmaları hedef aracılı dağılım veya retikuloendotelial sistem yoluyla protein katabolizmasıdır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Durvalumabın farmakokinetiği solid tümörleri olan 1902 hastada iki, üç veya dört haftada bir uygulanan 0,1 ila 20 mg/kg aralığındaki dozlarla çalışılmıştır. Farmakokinetik maruziyeti < 3 mg/kg dozlarda doz orantısal değerinde (doğrusal olmayan farmakokinetik) ve ≥ 3 mg/kg dozlarda doz orantısal bir şekilde (doğrusal farmakokinetik) artmıştır. Kararlı duruma yaklaşık 16 haftada ulaşılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Diğer özel popülasyonlar:

Yaş (19 - 96 yaş), vücut ağırlığı (34 - 149 kg), cinsiyet, pozitif anti-ilaç antikor (ADA) durumu, albümin düzeyleri, LDH düzeyleri, kreatinin düzeyleri, çözünebilir PD-L1, tümör tipi, ırk veya ECOG durumu durvalumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi ortaya çıkarmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Hafif (kreatinin klirensi (CrCL) 60 ila 89 mL/dak) ve orta dereceli (kreatinin klirensi (CrCL) 30 ila 59 mL/dak) böbrek yetersizliği, durvalumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki sergilememiştir. Şiddetli böbrek yetersizliğinin (CrCL 15 ila 29 mL/dak) durvalumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetersizliği (bilirubin \leq ULN ve AST $>$ ULN veya bilirubin $>$ 1,0 ila $1,5 \times$ ULN ve herhangi bir AST), durvalumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki sergilememiştir. Orta dereceli karaciğer yetersizliğinin (bilirubin $>$ 1,5 ila $3 \times$ ULN ve herhangi bir AST) veya şiddetli karaciğer yetersizliğinin (bilirubin $>$ $3,0 \times$ ULN ve herhangi bir AST) durvalumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir; bununla birlikte, IgG monoklonal antikorları primer olarak hepatik mekanizmalar yoluyla temizlenmediğinden,

karaciğer fonksiyonundaki bir değişikliğin durvalumab maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite ve mutajenisite

Durvalumabın karsinojenik ve genotoksik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Literatürde bildirildiği gibi, PD-1 / PD-L1 mekanizması, annenin fetüse karşı bağışıklık toleransını devam ettirerek gebeliğin korunmasında merkezi bir rol oynar ve fare allojenik gebelik modellerinde PD-L1 sinyalinin bozulmasının fetüs kaybında bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. Hayvan üreme çalışmalarında, hamile cynomolgus maymunlarına gebeliğin onaylanmasından başlanarak doğumdan kadar 10 mg / kg durvalumab klinik dozunda gözlemlenenden yaklaşık 18 kat daha yüksek maruziyet düzeylerinde (EAA'ya göre) durvalumab uygulamasının plasenta transferi ile ilişkili olduğu ancak maternal toksisite veya embriyofetal gelişim, gebelik sonucu veya postnatal gelişim üzerine etki göstermediği gözlenmiştir. Doğumdan sonraki 28. günde cynomolgous maymunun sütünde göz ardı edilebilir düzeyde durvalumab tespit edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
 α,α -Trehaloz dihidrat
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. Ürünün seyreltilmesinde %0.9 Sodyum Klorür Enjeksiyon veya %5 Dekstroz Enjeksiyon kullanılmalıdır.

Geçimlilik çalışmaları polyolefin (PO) veya polivinil-klorür (PVC) infüzyon torbaları ile yapıldığından, infüzyonluk çözelti hazırlanırken sadece PO veya PVC infüzyon torbaları kullanılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklandığında 24 ay

Seyreltilmiş çözelti

Hemen kullanılmayacak olduğu takdirde, IMFINZI'in kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesinin, flakonun delinme zamanından uygulamanın başlangıcına kadar 2°C ila 8°C'de 24 saatten fazla olmayan bir süre veya 25°C'ye kadar olan oda sıcaklığında 4 saat boyunca korunduğu gösterilmiştir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.
Dondurmayınız.
Çalkalamayınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Seyreltilen çözelti

İnfüzyonun hazırlanmasından sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Elastomerik tıpa ve gri alüminyum flip-off contalı 10 mL'lik Tip 1 cam flakon içindeki 2,4 mL konsantr, 120 mg durvalumab içerir. 1 flakonluk ambalaj büyüklüğü.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Çözeltinin hazırlanması

IMFINZI™, tek dozluk bir flakonda sunulmaktadır ve herhangi bir koruyucu içermemektedir. Bu nedenle çözelti hazırlanırken aseptik teknik kullanılmalıdır.

- Müstahzarı partikül madde ve renk bozukluğuna karşı görsel olarak inceleyiniz. IMFINZI™ berrak ile opak arası, renksiz ila hafif sarı renkli çözeltidir. Eğer çözelti bulanıksa, renk bozukluğu varsa veya gözle görülür partiküller gözleniyorsa flakonu imha ediniz. Flakonu çalkalamayınız.
- IMFINZI™ flakonundan (flakonlarından) gereken hacmi çekiniz ve %0.9 Sodyum Klorür Enjeksiyon veya %5 Dekstroz Enjeksiyon içeren bir intravenöz (IV) infüzyon torbasına aktarınız. Hafifçe ters-düz ederek seyreltilmiş çözeltiyi karıştırınız. Seyreltilmiş çözeltinin nihai konsantrasyonu 1 mg/mL ve 15 mg/mL arasında olmalıdır. Çözeltiyi dondurmuyunuz veya çalkalamayınız.
- Flakonda kalan kısım varsa bunu imha ediniz.

Uygulama

- İnfüzyon çözeltisini steril, proteine düşük bağlanma özellikli 0,2 veya 0,22 mikron düz eksenli filtre içeren bir intravenöz hattan 60 dakika süreyle intravenöz yoldan uygulayınız.
- Aynı infüzyon hattından başka ilaçları birlikte uygulamayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok
Kat 3-4 34330 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2020/223

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.10.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

23.10.2020