

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

IMJUDO 25 mg/1.25 ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnfüzyonluk çözelti konsantresinin her ml'si 20 mg tremelimumab içermektedir.
1.25 ml'lik bir flakon 25 mg tremelimumab içermektedir.

Tremelimumab, murin miyelom hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir insan anti-sitotoksik T-lenfosit antijen 4 (CTLA-4) immünoglobulin G2 IgG2a monoklonal antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için konsantre (steril konsentrat).

Görünür partiküller içermeyen veya pratikte içermeyen berrak ila hafif opalesan, renksiz ila hafif sarı çözelti. Çözeltinin pH değeri yaklaşık 5.5'tir ve ozmolalitesi yaklaşık 285 mOsm/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

IMJUDO, durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde, duyarlılaştırıcı epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonu veya anaplastik lenfoma kinaz (ALK) translokasyonu olmayan ECOG 0-1 metastatik nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) yetişkinlerin ilk basamak tedavisinde endikedir. Erken evre hastalarda adjuvan kemoterapi veya lokal ileri hastalarda kemoradyoterapi tamamlandıktan sonra en az 12 ay geçmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanser tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir. Erken evre hastalarda adjuvan kemoterapi veya lokal ileri hastalarda kemoradyoterapi tamamlandıktan sonra en az 12 ay geçmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

IMJUDO'nun önerilen dozu Tablo 1'de sunulmaktadır. IMJUDO, 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

IMJUDO'nun diğer terapötik ajanlarla birlikte uygulanması durumunda, daha fazla bilgi için terapötik ajanların Kısa Ürün Bilgileri (KÜB)'ne bakınız.

Tablo 1: IMJUDO'nun önerilen dozu

Endikasyon	Önerilen IMJUDO dozajı	Tedavi Süresi
Metastatik Nonskuamöz KHDAK	<u>Platin kemoterapisi esnasında:</u> 4 kür (12 hafta) boyunca her 3 haftada (21 gün) bir 1500 mg durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde 75 mg ^a . <u>Platin kemoterapisi sonrası:</u> Her 4 haftada bir 1500 mg durvalumab ve her 4 haftada bir histoloji bazlı pemetrekset idame ^b tedavisi. IMJUDO 75 mg ^{c,d} 'in beşinci dozu, 16. haftada 6. durvalumab dozu ile birlikte verilmelidir.	En fazla 5 doza kadar Hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite olması durumunda, hastalara 1500 mg durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde beş dozdan daha az IMJUDO verilebilir.

^a IMJUDO için, vücut ağırlığı 34 kg veya daha az olan metastatik nonskuamöz KHDAK hastalarına, ağırlıkları 34 kg'ın üzerine çıkana kadar IMJUDO 1 mg/kg'a eşdeğer ağırlık bazlı dozlama yapılmalıdır. Durvalumab için, vücut ağırlığı 30 kg veya daha az olan hastalara, ağırlıkları 30 kg'ın üzerine çıkana kadar durvalumab 20 mg/kg'a eşdeğer ağırlık bazlı dozlama yapılmalıdır.

^b Platin bazlı kemoterapi aşamasında pemetrekset ve karboplatin/sisplatin tedavisi gören non-skuamöz tümörlü hastalar için pemetrekset idame tedavisi düşünülmelidir.

^c Dozun gecikmesi durumunda, IMJUDO'nun beşinci dozu 16. haftadan sonra durvalumab ile birlikte verilebilir.

^d Eğer hastalar 4 kürden daha az platin bazlı kemoterapi alırsa, durvalumab ile beraber IMJUDO'nun kalan kürleri (toplam 5'e kadar) platin kemoterapisi sonrası fazında verilmelidir.

Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO tedavisi sırasında dozun artırılması veya azaltılması önerilmemektedir. Bireysel güvenliliğe ve tolere edilebilirliğe göre tedaviye ara verilmesi veya kesilmesi gerekebilir.

İmmün aracılı advers reaksiyonların yönetimi için kılavuzlar Tablo 2'de açıklanmıştır (daha fazla yönetim tavsiyesi, izleme ve değerlendirme bilgisi için bkz. Bölüm 4.4). Aynı zamanda durvalumab KÜB'üne bakınız.

Tablo 2: Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO için tedavi modifikasyonları

Advers Reaksiyonlar	Şiddet ^a	Tedavi Modifikasyonu
İmmün aracılı pnömonit/interstisyel akciğer hastalığı	Derece 2	Dozlara ara verilir ^b
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir

Advers Reaksiyonlar	Şiddet ^a	Tedavi Modifikasyonu
İmmün aracılı hepatit	ALT veya AST > 3 - ≤ 5 x NÜS veya total bilirubin > 1,5 - ≤ 3 x NÜS	Dozlara ara verilir ^b
	ALT veya AST > 5 - ≤ 10 x NÜS	Durvalumaba ara verilir ve IMJUDO tamamen kesilir (uygun olduğu yerde)
	Eş zamanlı olarak ALT veya AST > 3 x NÜS ve total bilirubin > 2 x NÜS ^c	Tamamen kesilir
	ALT veya AST > 10 x NÜS veya total bilirubin > 3 x NÜS	
İmmün aracılı kolit veya diyare	Derece 2	Dozlara ara verilir ^b
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir
İntestinal perforasyon	HERHANGİ BİR derecede	Tamamen kesilir ^e
İmmün aracılı hipertiroidizm, tiroidit	Derece 2-4	Klinik olarak stabil hale gelinceye kadar doza ara verilir
İmmün aracılı hipotiroidizm	Derece 2-4	Değişiklik yok
İmmün aracılı adrenal yetmezlik veya hipofizit/hipopitüitarizm	Derece 2-4	Klinik olarak stabil hale gelinceye kadar dozlara ara verilir
İmmün aracılı Tip 1 diabetes mellitus	Derece 2-4	Değişiklik yok
İmmün aracılı nefrit	Serum kreatinin > 1,5-3 x (NÜS veya başlangıca göre) ile birlikte Derece 2	Dozlara ara verilir ^b
	Serum kreatinin > 3 x başlangıca göre veya > 3-6 x NÜS ile birlikte Derece 3; serum kreatinin > 6 x NÜS ile birlikte Derece 4	Tamamen kesilir

Advers Reaksiyonlar	Şiddet ^a	Tedavi Modifikasyonu
İmmün aracılı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil)	> 1 hafta boyunca Derece 2 veya Derece 3	Dozlara ara verilir ^b
	Derece 4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı miyokardit	Derece 2-4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı miyozit/polimiyozit	Derece 2 veya 3	Dozlara ara verilir ^{b,f}
	Derece 4	Tamamen kesilir
İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar	Derece 1 veya 2	İnfüzyona ara verilir veya infüzyon hızı yavaşlatılır
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı miyastenia gravis	Derece 2-4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı menenjit	Derece 2	Dozlara ara verilir ^b
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı ensefalit	Derece 2-4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı Guillain-Barré sendromu	Derece 2-4	Tamamen kesilir
Diğer immün aracılı advers reaksiyonlar ^g	Derece 2 veya 3	Dozlara ara verilir ^b
	Derece 4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı olmayan advers reaksiyonlar	Derece 2 veya 3	≤ Derece 1 veya başlangıca dönene kadar dozlara ara verilir
	Derece 4	Tamamen kesilir ^h

^a Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri, versiyon 4.03. ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; NÜS: normalin üst sınırı; BD: başlangıç değeri.

^b Ara vermeden sonra, advers reaksiyonlarda ≤ Derece 1 olacak şekilde düzelme olursa ve kortikosteroid dozu günde ≤ 10 mg prednizon veya eşdeğeri olacak şekilde düşürülmüşse, IMJUDO ve/veya durvalumaba 12 hafta içinde yeniden başlanabilir. Uygun olduğu durumlarda, tekrarlayan Derece 3 advers reaksiyonlar için IMJUDO ve durvalumab tamamen kesilmelidir.

^c Alternatif nedeni olan hastalarda, eş zamanlı bilirubin yükselmeleri olmaksızın AST veya ALT artışlarına ilişkin önerilere uyulmalıdır.

^d Karaciğer tutulumu olan hastalarda AST ve ALT başlangıçta NÜS'e eşit veya düşükse, karaciğer tutulumu olmayan hepatit için önerilere dayanarak durvalumaba ara verilir veya kalıcı olarak kesilir.

^e Derece 3 için IMJUDO tamamen kesilir; ancak, olay düzeldikten sonra durvalumab tedavisine devam edilebilir.

^f Advers reaksiyon 30 gün içinde $\leq$ Derece 1'e inmezse veya solunum yetmezliği belirtileri varsa IMJUDO ve durvalumab tamamen kesilir.

^g İmmün trombositopeniyi, pankreatiti, enfektif olmayan sistiti, immün aracılı artriti ve üveiti içerir.

^h Derece 4 laboratuvar anormallikleri haricinde; bu tür reaksiyonlar için kesme kararı, eşlik eden klinik belirtilere/semptomlara ve klinik hükme dayanılarak verilmelidir).

Uygulama şekli:

IMJUDO, intravenöz kullanım içindir. Seyreltme sonrası intravenöz infüzyon yoluyla 1 saat boyunca uygulanır (bkz. Bölüm 6.6).

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

IMJUDO, durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, doz uygulama gününde önce IMJUDO, ardından durvalumab uygulanır ve sonra platin bazlı kemoterapi uygulanır.

16. haftada IMJUDO, durvalumab ve pemetrekset idame tedavisi ile kombinasyon halinde beşinci doz olarak uygulandığında, doz uygulama gününde önce IMJUDO, ardından durvalumab uygulanır ve sonra pemetrekset idame tedavisi uygulanır.

IMJUDO, durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ayrı intravenöz infüzyonlar olarak uygulanır. IMJUDO ve durvalumabın her biri 1 saatte verilir. Platin bazlı kemoterapi uygulama bilgileri için Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)'ne bakınız. Pemetrekset idame tedavisinin uygulama bilgileri için Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)'ne bakınız. Her infüzyon için ayrı uygulama torbası ve filtre kullanılmalıdır.

1. kür sırasında IMJUDO infüzyonunun bitmesinden yaklaşık 1 saat sonra (maksimum 2 saat) başlayarak IMJUDO'yu durvalumab takip etmelidir. Platin bazlı kemoterapi infüzyonu, durvalumab infüzyonunun bitmesinden yaklaşık 1 saat sonra (maksimum 2 saat) başlatılmalıdır. Eğer 1. kür esnasında klinik olarak anlamlı bir endişe yoksa, doktorun takdirine bağlı olarak, durvalumabın sonraki kürleri IMJUDO'dan hemen sonra verilebilir ve durvalumab infüzyonunun bitimi ile kemoterapinin başlangıcı arasındaki süre 30 dakikaya azaltılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta böbrek yetmezliği olan hastalarda IMJUDO için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen veriler, bu popülasyon hakkında sonuç çıkarılamayacak derecede sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda IMJUDO için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. IMJUDO, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

IMJUDO'nun 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzeri) doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Metastatik nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserli 75 yaş ve üzeri hastalara ilişkin veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

IMJUDO, tremelimumaba veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

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

İmmün aracılı pnömonit

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda, sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyolojisi olmayan şekilde tanımlanan immün aracılı pnömonit veya interstisyel akciğer hastalığı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pnömonit belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Şüphelenilen pnömonit, radyografik görüntüleme ile ve diğer enfeksiyöz ve hastalık ile ilgili etiyolojiler dışlanarak doğrulanmalı ve Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir. Derece 2 olaylarda, 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozunda prednizon veya eşdeğeri başlanmalıdır; bunu kademeli olarak kesilmesi takip etmelidir. Derece 3 veya 4 olaylarda, 2-4 mg/kg/gün başlangıç dozunda metilprednizolon veya eşdeğeri başlanmalıdır; bunu kademeli olarak kesilmesi takip etmelidir.

İmmün aracılı hepatit

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda, sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyolojisi olmayan şekilde tanımlanan immün aracılı hepatit görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, toplam bilirubin ve alkalın fosfataz seviyeleri, tedaviye başlanmadan önce ve her bir takip infüzyonundan önce izlenir. Klinik değerlendirmeye göre ek izleme düşünülmelidir. İmmün aracılı hepatit, Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir. Tüm derecelerde, 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozunda kortikosteroid olarak prednizon veya eşdeğeri başlanmalıdır; bunu kademeli olarak kesilmesi takip etmelidir.

İmmün aracılı kolit

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda, sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyolojisi olmayan şekilde tanımlanan immün aracılı kolit veya diyare görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda intestinal perforasyon ve kalın bağırsak perforasyonu bildirilmiştir. Hastalar kolit/diyare ve intestinal perforasyon belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve Bölüm 4.2’de tavsiye edildiği şekilde yönetilmelidir. Derece 2-4 olaylarda, 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozunda kortikosteroid olarak prednizon veya eşdeğerinde uygulanmalıdır; bunu kademeli olarak kesilmesi takip etmelidir. HERHANGİ bir dereceden bağırsak perforasyonundan şüpheleniliyorsa hemen bir cerraha danışılmalıdır.

İmmün aracılı endokrinopatiler

İmmün aracılı hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda immün aracıli hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit görülmüştür ve hipertiroidiyi hipotiroidi takip edebilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, tedaviden önce ve tedavi sırasında periyodik olarak, ayrıca klinik değerlendirmeye göre belirtildiği şekilde anormal tiroid fonksiyon testleri açısından izlenmelidir. İmmün aracıli hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit, Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir. İmmün-aracıli hipotiroidizmde, Derece 2-4 için klinik açıdan endike olduğu şekilde tiroid hormon replasmanı başlanmalıdır. İmmün-aracıli hipertiroidizm/tiroiditte, Derece 2-4 için semptomatik tedavi uygulanabilir.

İmmün aracıli adrenal yetmezlik

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda immün aracıli adrenal yetmezlik görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar adrenal yetmezlik klinik belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Semptomatik adrenal yetmezlik için hastalar Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir. Derece 2-4 için, 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozunda kortikosteroid olarak prednizon veya eşdeğeri ile uygulanmalıdır; bunu kademeli olarak kesilmesi ve klinik olarak endike olduğu şekilde hormon replasmanı takip etmelidir.

İmmün aracıli tip 1 diabetes mellitus

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda, ilk bulgu olarak, erken tanı konmadığı takdirde ölümcül olabilen diyabetik ketoasidoz olarak ortaya çıkabilen immün aracıli tip 1 diabetes mellitus görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, tip 1 diabetes mellitus klinik belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Semptomatik tip 1 diabetes mellitus için hastalar Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir. Derece 2-4 için klinik olarak endike olduğu şekilde insülin tedavisi başlanabilir.

İmmün aracıli hipofizit/hipopitüitarizm

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda, immün aracıli hipofizit veya hipopitüitarizm görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, hipofizit veya hipopitüitarizm klinik belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Semptomatik hipofizit veya hipopitüitarizm için hastalar Bölüm 4.2’de önerildiği yönetilmelidir. Derece 2-4 için, 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozunda kortikosteroid olarak prednizon veya eşdeğeri ile uygulanmalıdır; bunu kademeli olarak kesilmesi ve klinik olarak endike olduğu şekilde hormon replasmanı takip etmelidir.

İmmün aracıli nefrit

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda, sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren ve net bir alternatif etiyolojisi olmayan durumlar şeklinde tanımlanan immün aracıli nefrit görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, tedaviden önce ve tedavi sırasında periyodik olarak anormal renal fonksiyon testleri açısından izlenmeli ve Bölüm 4.2’de önerildiği yönetilmelidir. Derece 2-4 olaylarda, 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozunda kortikosteroid olarak prednizon veya eşdeğerinde uygulanmalıdır; bunu kademeli olarak kesilmesi takip etmelidir.

İmmün aracıli döküntü

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda, sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren ve net bir alternatif etiyolojisi olmayan şekilde tanımlanan immün aracıli döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil) görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). PD-1 ve CTLA-4 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda Stevens-Johnson Sendromu veya toksik epidermal nekroliz olayları rapor edilmiştir. Hastalar döküntü veya dermatit belirti

ve semptomları açısından izlenmeli ve Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir. >1 hafta Derece 2 için veya Derece 3-4 için 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozunda kortikosteroid olarak prednizon veya eşdeğeri ile uygulanmalıdır; bunu kademeli olarak kesilmesi takip etmelidir.

İmmün aracılı miyokardit

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda, fatal olabilen immün aracılı miyokardit meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar immün aracılı miyokardit belirtileri ve semptomları açısından izlenmeli ve Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir. Derece 2-4 için 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozunda kortikosteroid olarak prednizon veya eşdeğeri ile uygulanmalıdır; bunu kademeli olarak kesilmesi takip etmelidir. Kortikosteroidlere rağmen 2-3 gün içinde bir iyileşme yoksa, hemen ek immünosupresif tedavi başlanmalıdır. Çözülmesi ile birlikte (Derece 0), kortikosteroidin kademeli olarak kesilmesine başlanmalı ve en az 1 ay devam ettirilmelidir.

İmmün aracılı pankreatit

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda, pankreatit meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar immün aracılı pankreatit belirtileri ve semptomları açısından izlenmeli ve Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

Diğer immün aracılı advers reaksiyonlar

Durvalumab ile kombinasyon halinde uygulanan tremelimumabın etki mekanizması dikkate alındığında, diğer potansiyel immün aracılı advers reaksiyonlar da meydana gelebilmektedir. Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen hastalarda şu immün ilişkili advers reaksiyonlar gözlenmiştir: miyastenia gravis, miyozit, polimiyozit, menenjit, ensefalit, Guillain Barré sendromu, immün trombositopeni, enfektif olmayan sistit, immün aracılı artrit ve üveit (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar diğer immün aracılı advers reaksiyonların belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir. Derece 2-4 olaylarda, 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozunda kortikosteroid olarak prednizon veya eşdeğerinde uygulanmalıdır; bunu kademeli olarak kesilmesi takip etmelidir.

İnfüzyon ilgili reaksiyonlar

Hastalar, infüzyonla ilgili reaksiyonların belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda şiddetli infüzyon ile ilgili reaksiyonlar rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar, Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir. Derece 1 veya 2 şiddetinde, sonraki infüzyon reaksiyonlarının profilaksisi için premedikasyon değerlendirilebilir. Derece 3 veya 4 için, şiddetli infüzyon-ilişkili reaksiyonları kurumsal standartlara, uygun klinik uygulama kılavuzlarına ve/veya dernek kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir.

Hastalığa özgü önlem

Metastatik KHDAK

Durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen yaşlı hastalarda (75 yaş ve üzeri) veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Bu rejimin potansiyel yarar/risk değerlendirmesinin bireysel bazda dikkatli bir şekilde düşünülmesi tavsiye edilmektedir.

Klinik çalışmalardan dışlanan hastalar

Metastatik KHDAA

Aşağıdaki durumlara sahip hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır: aktif veya önceden belgelenmiş otoimmün hastalık; aktif ve/veya tedavi edilmemiş beyin metastazları; immün yetmezlik öyküsü; sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozu hariç (≤ 10 mg/gün prednizon veya eş değeri) tremelimumab veya durvalumab başlamadan önce 14 gün içinde sistemik immünosupresyon uygulaması; kontrolsüz eş zamanlı hastalık; aktif tüberküloz veya hepatit B ya da C veya HIV enfeksiyonu veya tremelimumab veya durvalumab başlatılmadan önce veya sonra 30 gün içinde canlı atenüe aşı ile aşılanan hastalar. Veri mevcut olmadığından, tremelimumab bu popülasyonlarda, potansiyel yarar/risk değerlendirmesinin bireysel bazda dikkatli bir şekilde yapılmasının ardından dikkatle kullanılmalıdır.

Sodyum içeriği

IMJUDO her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Fizyolojik dozda sistemik kortikosteroidler (≤ 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) hariç, tremelimumab başlatılmadan önce sistemik kortikosteroidlerin veya immünosupresanların kullanımı, tremelimumabın farmakodinamik aktivitesi ve etkililiği ile potansiyel etkileşimleri nedeniyle tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte, tremelimumab başlatıldıktan sonra immün aracılı advers reaksiyonları tedavi etmek için sistemik kortikosteroidler veya diğer immünosupresanlar kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Tremelimumab ile hiçbir formal farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Tremelimumabın birincil eliminasyon yolları, retiküloendotelyal sistem yoluyla protein katabolizması veya hedef aracılı dispozyon olduğundan, metabolik ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ve platin bazlı kemoterapi arasındaki farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimleri, POSEIDON çalışmasında değerlendirilmiştir ve eş zamanlı tedavide tremelimumab, durvalumab, nab-paklitaksel, gempitabin, pemetrekset, karboplatin veya sisplatin arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimleri gösterilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tremelimumab tedavisi sırasında ve son tremelimumab dozundan sonra en az 3 ay süreyle etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Gebelik Dönemi

Tremelimumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Tremelimumabın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Etki mekanizmasına ve insan IgG2'sinin plasental transferine dayanılarak, tremelimumab gebeliğin sürdürülmesini etkileme potansiyeline sahiptir ve gebe bir kadına uygulandığında

fetüse zarar verebilir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). IMJUDO gebelik sırasında ve çocuk doğurma potansiyeli olan ve tedavi sırasında ve son dozdan sonra en az 3 ay süreyle etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda tavsiye edilmemektedir. IMJUDO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda tremelimumabın anne sütündeki varlığı, emzirilen bebekteki emilimi ve etkileri veya süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında bilgi yoktur. İnsan IgG2'sinin anne sütü ile atıldığı bilinmektedir. Emzirilen çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez. IMJUDO ile tedavi sırasında ve sonuncu dozdan sonra en az 3 ay boyunca emzirilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tremelimumabın insanlarda veya hayvanlarda fertilite üzerindeki potansiyel etkileri hakkında veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, tekrar doz toksisite çalışmalarında prostat ve uterusu mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu bulguların fertilite için klinik ilgisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tremelimumabın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde IMJUDO

Durvalumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde verilen tremelimumabın güvenliliği, metastatik KHDAK tanısı olan 330 hastanın verilerine dayanmaktadır. En yaygın (>%10) advers reaksiyonlar anemi (%49,7), bulantı (%41,5), nötropeni (%41,2), yorgunluk (%36,1), azalmış iştah (%28,2), döküntü (%25,8), trombositopeni (%24,5), diyare (%21,5), lökopeni (%19,4), konstipasyon (%19,1), kusma (%18,2), aspartat aminotransferaz artışı /alanin aminotransferaz artışı (%17,6), pireksi (%16,1), üst solunum yolu enfeksiyonları (%15,5), pnömoni (%14,8), hipotiroidizm (%13,3), artralji (%12,4), öksürük/ prodüktif öksürük (%12,1) ve prurit (%10,9) olmuştur.

En yaygın (> %3) şiddetli advers reaksiyonlar (NCI CTCAE Derece $\geq$ 3,0) nötropeni (%23,9), anemi (%20,6), pnömoni (%9,4), trombositopeni (%8,2), lökopeni (%5,5), yorgunluk (%5,2), lipaz artışı (%3,9) ve amilaz artışı (%3,6) olmuştur.

En yaygın (> %2,0) ciddi advers reaksiyonlar pnömoni (%11,5), anemi (%5,5), trombositopeni (%3), kolit (%2,4), diyare (%2,4), pireksi (%2,4) ve febril nötropeni olmuştur (%2,1).

Hastaların %4,5'inde, advers reaksiyonlar nedeniyle tremelimumab kesilmiştir. Tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar pnömoni (%1,2) ve kolit (%0,9) olmuştur.

Hastaların %40,6'sında, advers reaksiyonlar nedeniyle tremelimumaba ara verilmiştir. Doza ara verilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar nötropeni (%13,6), trombositopeni (%5,8), lökopeni (%4,5), diyare (%3,0), pnömoni (%2,7), aspartat aminotransferaz artışı/ alanin aminotransferaz artışı (%2,4), yorgunluk (%2,4), lipaz artışı (%2,4), kolit (%2,1), hepatit (%2,1) ve döküntü (%2,1) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablolastırılmış listesi

Tablo 3, aksi belirtilmedikçe, 330 hastanın tremelimumab aldığı POSEIDON çalışmasında durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMJUDO ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyon insidansını (ADR) listelemektedir. POSEIDON çalışmasında hastalar, medyan 20 hafta boyunca tremelimumaba maruz bırakılmıştır.

Advers reaksiyonlar MedDRA’da sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, ADR’ler azalan sıklığa göre sunulmaktadır. Her bir advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi şu şekilde 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 (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, ADR’ler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 3. Durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen hastalardaki advers reaksiyonlar

	Durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab 75 mg		
	Herhangi Bir Derece (%)	Derece 3- 4 (%)	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Üst solunum yolu enfeksiyonları ^a	Çok yaygın	15,5	0,6
Pnömoni ^b	Çok yaygın	14,8	7,3
İnfluenza	Yaygın	3,3	0
Oral kandidiyazis	Yaygın	2,4	0,3
Diş veya oral yumuşak doku enfeksiyonları ^c	Yaygın olmayan	0,6	0,3
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Anemi ^d	Çok yaygın	49,7	20,6
Nötropeni ^{d,e}	Çok yaygın	41,2	23,9
Trombositopeni ^{d,f}	Çok yaygın	24,5	8,2
Lökopeni ^{d,g}	Çok yaygın	19,4	5,5
Febril nötropeni ^d	Yaygın	3,0	2,1
Pansitopeni ^d	Yaygın	1,8	0,6
İmmün trombositopeni	Yaygın olmayan	0,3	0
Endokrin hastalıkları			
Hipotiroidizm ^h	Çok yaygın	13,3	0
Hipertiroidizm ⁱ	Yaygın	6,7	0
Adrenal yetmezlik	Yaygın	2,1	0,6
Hipopituitarizm/ Hipofizit	Yaygın	1,5	0,3
Tiroidit ^j	Yaygın	1,2	0
Diabetes insipidus	Yaygın olmayan	0,3	0,3
Tip 1 diabetes mellitus	Yaygın olmayan	0,3	0,3
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
İştah kaybı ^d	Çok yaygın	28,2	1,5
Sinir sistemi hastalıkları			
Periferik nöropati ^{d,k}	Yaygın	6,4	0
Ensefalit ^l	Yaygın olmayan	0,6	0,6
Myastenia gravis	Seyrek ^m	<0,1	<0,1
Guillain-Barré sendromu	Seyrek ⁿ	<0,1	0
Menenjit	Seyrek ^m	0,1	0
Göz hastalıkları			
Üveit	Yaygın olmayan	0,3	0

Durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab 75 mg			
Herhangi Bir Derece (%)			Derece 3- 4 (%)
Kardiyak hastalıkları			
Miyokardit ^o	Yaygın olmayan	0,3	0
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			
Öksürük/Prodüktif öksürük	Çok yaygın	12,1	0
Pnömonit ^p	Yaygın	4,2	1,2
Disfoni	Yaygın	2,4	0
İnterstisiyel akciğer hastalığı	Yaygın olmayan	0,6	0
Gastrointestinal hastalıkları			
Bulantı ^d	Çok yaygın	41,5	1,8
Diyare	Çok yaygın	21,5	1,5
Konstipasyon ^d	Çok yaygın	19,1	0
Kusma ^d	Çok yaygın	18,2	1,2
Stomatit ^{d,r}	Yaygın	9,7	0
Amilaz artışı	Yaygın ^m	8,5	3,6
Abdominal ağrı ^s	Yaygın	7,3	0
Lipaz artışı	Yaygın ^m	6,4	3,9
Kolit ^t	Yaygın	5,5	2,1
Pankreatit ^u	Yaygın	2,1	0,3
İntestinal perforasyon	Seyrek ⁿ	<0,1	<0,1
Kalın bağırsak perforasyonu	Yaygın olmayan ⁿ	0,1	<0,1
Çölyak hastalığı	Seyrek ⁿ	0,03	0,03
Hepato-bilier hastalıklar			
Aspartat aminotransferaz artışı/ alanin aminotransferaz artışı ^v	Çok yaygın	17,6	2,1
Hepatit ^y	Yaygın	3,9	0,9
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Alopesi ^d	Çok yaygın	10	0
Döküntü ^z	Çok yaygın	25,8	1,5
Prurit	Çok yaygın	10,9	0
Dermatit ^{aa}	Yaygın olmayan	0,6	0
Gece terlemeleri	Yaygın olmayan	0,6	0
Pemfigoid	Yaygın olmayan	0,3	0,3
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Artralji	Çok yaygın	12,4	0,3
Miyalji	Yaygın	4,2	0
Miyosit	Yaygın olmayan	0,3	0,3
Polimiyosit	Yaygın olmayan	0,3	0,3
İmmün aracılı artrit	Yaygın olmayan ^m	0,2	0
Böbrek ve idrar hastalıkları			
Kan kreatinin artışı	Yaygın	6,4	0,3
Disüri	Yaygın	1,5	0
Nefrit ^{bb}	Yaygın olmayan	0,6	0
Enfektif olmayan sistit	Yaygın olmayan	0,3	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			
Yorgunluk ^d	Çok yaygın	36,1	5,2
Pireksi	Çok yaygın	16,1	0
Periferik ödem ^{cc}	Yaygın	8,5	0
Yaralanma ve zehirlenme			
İnfüzyon ile ilgili reaksiyon ^{dd}	Yaygın	3,9	0,3

- ^a Larenjit, nazofarenjit, farenjit, rinit, sinüzit, tonsilit, trakeobronşit ve üst solunum yolu enfeksiyonunu içerir.
- ^b Pneumocystis jirovecii pnömonisi, pnömoni ve bakteriyel pnömoni içerir.
- ^c Periodontitis, dental pulpitis, diş apsesi ve diş enfeksiyonunu içerir.
- ^d Advers reaksiyon, sadece Poseidon çalışmasındaki kemoterapi ADR'leri için geçerlidir.
- ^e Nötropeni ve nötrofil sayımında azalmayı içerir.
- ^f Trombosit sayımında azalmayı ve trombositopeniyi içerir.
- ^g Lökopeni ve azalan beyaz hücre sayımını içerir.
- ^h Kan tiroit uyarıcı hormonda artış, hipotiroidizm ve immün aracılı hipotiroidizmi içerir.
- ⁱ Kan tiroit uyarıcı hormonda azalma ve hipertiroidizmi içerir.
- ^j Otoimmün tiroidit, immün aracılı tiroidit, tiroidit ve sub-akut tiroiditi içerir.
- ^k Periferik nöropati, parestezi ve periferik duyu nöropatisini içerir.
- ^l Ensefalit ve otoimmün ensefaliti içerir.
- ^m POSEIDON çalışması dışındaki çalışmalarda bildirilmiştir. Sıklık, durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen hastaların oluşturduğu havuzlanmış bir veri setine dayanmaktadır.
- ⁿ POSEIDON çalışması ve HCC havuzu dışındaki çalışmalarda bildirilmiştir. Sıklık, durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen hastaların oluşturduğu havuzlanmış bir veri setine dayanmaktadır.
- ^o Otoimmün miyokarditi içerir.
- ^p İmmün aracılı pnömonit ve pnömoniti içerir.
- ^r Mukozal inflamasyon ve stomatiti içerir.
- ^s Abdominal ağrı, alt abdominal ağrı, üst abdominal ağrı ve yan ağrısını içerir.
- ^t Kolit, enterit ve enterokoliti içerir.
- ^u Otoimmün pankreatit, pankreatit ve akut pankreatiti içerir.
- ^v Alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış, hepatik enzimde artış ve transaminazlarda artışı içerir.
- ^y Otoimmün hepatit, hepatit, hepatoselüler hasar, hepatotoksisite, akut hepatit ve immün aracılı hepatiti içerir.
- ^z Egzama, eritem, döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü ve püstüler döküntüyü içerir.
- ^{aa} Dermatit ve immün aracılı dermatiti içerir.
- ^{bb} Otoimmün nefrit ve immün aracılı nefriti içerir.
- ^{cc} Periferik ödem ve periferik şişmeyi içerir.
- ^{dd} İnfüzyon ile ilgili reaksiyon ve ürtikeri içerir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Tremelimumab, immün aracılı advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Şiddetli reaksiyonlar da dahil olmak üzere bunların çoğu, uygun tıbbi tedavinin başlatılmasını veya tremelimumabın kesilmesini takiben düzelmiştir. Aşağıdaki immün aracılı advers reaksiyonlara ilişkin veriler, 4 haftada bir 1500 mg, 4 haftada bir 20 mg/kg ya da 2 haftada bir 10 mg/kg durvalumab ile kombinasyon halinde 4 haftada bir 75 mg ya da 4 haftada bir 1 mg/kg tremelimumab alan, çoklu tümör tiplerinde yapılmış dokuz çalışmadaki 2280 hastaya dayanmaktadır. POSEIDON çalışması (ve durvalumab ve platin temelli kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen hastalar) bu kombine güvenlik veri setinden hariç tutulmuştur. Durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde verildiğinde tremelimumab için önemli advers reaksiyonların ayrıntıları, tremelimumab ile durvalumab kombinasyonuna kıyasla klinik olarak anlamlı farklılıklar kaydedildiyse sunulmuştur.

Bu advers reaksiyonlar için yönetim kılavuzları Bölüm 4.4'te açıklanmıştır.

İmmün aracılı pnömonit

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile kombine güvenlik veri tabanında (n=2280), 30 (%1,3) hastada Derece 3, 1 hastada Derece 4 (<%0,1) ve 7 (%0,3) hastada Derece 5 (ölümcül) dahil olmak üzere 86 (%3,8) hastada immün aracılı pnömonit meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 57 gün (aralık: 8-912 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroid ve 86 hastanın 79'u yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eş değeri) almıştır. Yedi hasta aynı zamanda başka immünosupresanlar da almıştır. 39 hastada tedavi kesilmiştir. 51 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı hepatit

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile kombine güvenlik veri setinde (n=2280), 48 (%2,1) hastada Derece 3, 8 (%0,4) hastada Derece 4 ve 2 (< %0,1) hastada Derece 5 (fatal) olmak üzere 80 (%3,5) hastada immün aracılı hepatit meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 36 gün (aralık: 1 - 533 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroidler almış ve 80 hastanın 68'i yüksek dozlu kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon ve eş değeri) almıştır. Sekiz hasta aynı zamanda başka immünosupresanlar da almıştır. 27 hastada tedavi kesilmiştir. 47 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı kolit

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumabın kombine güvenlik veri setinde (n=2280), 76 (%3,3) hastada Derece 3 ve 3 (%0,1) hastada Derece 4 olmak üzere 167 (%7,3) hastada immün aracılı kolit veya diyare meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 57 gün (aralık: 3 - 906 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroidler almış ve 167 hastanın 151'i yüksek dozlu kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon ve eş değeri) almıştır. Yirmi iki hasta aynı zamanda başka immünosupresanlar da almıştır. 54 hastada tedavi kesilmiştir. 141 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda intestinal perforasyon gözlenmiştir.

İmmün aracılı endokrinopatiler

İmmün aracılı hipotiroidizm

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile kombine güvenlik veri setinde (n=2280), 6 (%0,3) hastada Derece 3 dahil olmak üzere 209 (%9,2) hastada immün aracılı hipotiroidizm meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 85 gün (aralık: 1-624 gün) olarak bulunmuştur. On üç hasta sistemik kortikosteroid almış ve 13 hastanın 8'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eş değeri) almıştır. 3 hastada tedavi kesilmiştir. 52 hastada iyileşme gerçekleşmiştir. 25 hastada immün aracılı hipertiroidizm ve 2 hastada immün aracılı tiroiditin ardından immün aracılı hipotiroidizm gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı hipertiroidizm

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile kombine güvenlik veri setinde (n=2280), 5 (%0,2) hastada Derece 3 dahil olmak üzere 62 (%2,7) hastada immün aracılı hipertiroidizm meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 33 gün (aralık: 4-176 gün) olmuştur. On sekiz hasta sistemik kortikosteroidler almış ve 18 hastanın 11'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eş değeri) almıştır. Elli üç hastada başka bir tedavi (tiamazol, karbimazol, propiltiourasil, perklorat, kalsiyum kanal blokleri veya beta blokler) gerekmiştir. Bir hasta hipertiroidizm nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. 47 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı tiroidit

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile kombine güvenilirlik veri setinde (n=2280), 1 (<%0,1) hastada Derece 3 dahil olmak üzere 15 (%0,7) hastada immün aracılı tiroidit meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 57 gün (aralık: 22-141 gün) olarak bulunmuştur. Beş hasta sistemik kortikosteroidler almış ve 5 hastanın 2'si yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eş değeri) almıştır. On üç hasta hormon replasman tedavisi, tiamazol, karbimazol, propiltiourasil, perklorat, kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker dahil olmak üzere başka tedaviler gerekmiştir. İmmün aracılı tiroidit nedeni ile hiçbir hasta tedaviyi bırakmamıştır. 5 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı adrenal yetmezlik

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile kombine güvenilirlik veri setinde (n=2280), 16 (%0,7) hastada Derece 3 ve 1 (<%0,1) hastada Derece 4 dahil olmak üzere 33 (%1,4) hastada immün aracılı adrenal yetmezlik meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 105 gün (aralık: 20-428 gün) olarak bulunmuştur. Otuz iki hasta sistemik kortikosteroidler almış ve 32 hastanın 10'u yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eş değeri) almıştır. 1 hastada tedavi kesilmiştir. 11 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı tip 1 diabetes mellitus

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile kombine güvenilirlik veri setinde (n=2280), 1 (<%0,1) hastada Derece 3 ve 2 (<%0,1) hastada Derece 4 dahil olmak üzere 6 (%0,3) hastada immün aracılı tip 1 diabetes mellitus meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 58 gün (aralık: 7-220 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalarda insülin gerekmiştir. 1 hastada tedavi kesilmiştir. 1 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı hipofizit/hipopitüitarizm

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile kombine güvenilirlik veri setinde (n=2280), 8 (%0,4) hastada Derece 3 dahil olmak üzere 16 (%0,7) hastada immün aracılı hipofizit/hipopitüitarizm meydana gelmiştir. Olayların başlangıcına kadar geçen medyan zaman 123 gün (aralık: 63-388 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroidler almış ve 16 hastanın 8'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eş değeri) almıştır. Dört hastada ayrıca endokrin tedavi gerekmiştir. 2 hastada tedavi kesilmiştir. 7 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı nefrit

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile kombine güvenilirlik veri setinde (n=2280), 1 (<%0,1) hastada Derece 3 dahil olmak üzere 9 (%0,4) hastada immün aracılı nefrit meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 79 gün (aralık: 39-183 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroidler almış ve 7 hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eş değeri) almıştır. 3 hastada tedavi kesilmiştir. 5 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı döküntü

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumabın kombine güvenilirlik veri setinde (n=2280), 17 (%0,7) hastada Derece 3 olmak üzere 112 (%4,9) hastada immün aracılı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 35 gün (aralık: 1 - 778 gün) olmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroidler almış ve 112 hastanın 57'si yüksek dozlu kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon ve eş değeri) almıştır. 10 hastada tedavi kesilmiştir. 65 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar

Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile kombine güvenlik veri setinde(n=2280), 2 (<%0,1) hastada Derece 3 dahil olmak üzere 45 (%2) hastada infüzyonla ilgili reaksiyonlar meydana gelmiştir. Derece 4 ve 5 olay meydana gelmemiştir.

Laboratuvar anomalileri

POSEIDON çalışmasında (n=330), durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen hastalarda başlangıçtan Derece 3 veya 4 laboratuvar anormalliğine geçiş yaşayan hastaların oranı aşağıdaki gibidir: %6,2 alanin aminotransferaz artışı, %5,2 aspartat aminotransferaz artışı, %4 kan kreatinin artışı, %9,4 amilaz artışı ve %13,6 lipaz artışıdır. Başlangıca göre $\leq$ NÜS ile $>$ NÜS arasında bir TSH kayması yaşayan hastaların oranı %24,8 ve başlangıca göre $\geq$ NAS ile $<$ NAS arasında bir TSH kayması yaşayan hastaların oranı %32,9 idi.

İmmün kontrol noktası inhibitörü sınıf etkisi

Diğer immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi sırasında tremelimumab ile tedavi sırasında da oluşabilecek şu advers reaksiyon olgusu bildirilmiştir: pankreatik ekzokrin yetmezlik.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi immünojenisite potansiyeli vardır. Tremelimumabın immünojenisitesi, tremelimumab 75 mg veya 1 mg/kg ile tedavi edilen ve anti-ilaç antikorların (ADA'lar) varlığı açısından değerlendirilebilir olan 2075 hastaya ait havuzlanmış verilere dayanmaktadır. 252 hastanın (%12,1) tedaviyle gelişen ADA'lar testi pozitif bulunmuştur. Hastaların %10'unda (208/2075) tremelimumaba karşı nötralize edici antikorlar saptanmıştır. ADA'ların varlığı tremelimumabın farmakokinetiğini etkilememiş ve güvenlik üzerinde belirgin bir etki görülmemiştir.

POSEIDON çalışmasında, 3 haftada bir 1500 mg durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde 75 mg tremelimumab ile tedavi edilen ve ADA'ların varlığı açısından değerlendirilebilir olan 278 hastanın 38'inde (%13,7) tedaviyle gelişen ADA'lar testi pozitif bulunmuştur. Hastaların %11,2'sinde (31/278) tremelimumaba karşı nötralize edici antikorlar saptanmıştır. ADA'ların varlığının farmakokinetik veya güvenlik üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

POSEIDON çalışmasında, durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen hastalarda, yaşlı (65 yaş ve üzeri) ve daha genç hastalar arasında güvenlik bakımından bazı farklılıklar bildirilmiştir. 75 yaş veya üzeri hastalara ait güvenlik verileri, toplam 74 hastayla sınırlıdır. Sadece platin bazlı kemoterapi alan 75 yaş veya üzeri 39 hastaya (sırasıyla %35,9 ve %20,5) kıyasla durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen 75 yaş veya üzeri 35 hastada (sırasıyla %45,7 ve %28,6) daha yüksek bir sıklıkta ciddi advers reaksiyonlar ve advers reaksiyonlar nedeniyle herhangi bir çalışma tedavisinin kesilmesi bildirilmiştir.

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 (TÜFAM)'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

Tremelimumab ile doz aşımı hakkında bilgi yoktur. Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyonların belirti ve semptomları açısından yakından izlenmeli ve derhal uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları
ATC kodu: L01FX20

Etki mekanizması

Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen (CTLA-4), esas olarak T lenfositlerin yüzeyinde eksprese olur. CTLA-4'ün, ligandları CD80 ve CD86 ile etkileşimi, efektör T hücre aktivasyonunu başta CD28 yoluyla ko-stimülatör sinyal iletimini sınırlama olmak üzere bir dizi potansiyel mekanizma aracılığıyla sınırlar.

Tremelimumab, CTLA-4'ün CD80 ve CD86 ile etkileşimini bloke eden, böylece T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu artırarak, T hücresi çeşitliliğinde ve antitümör aktivitesinde artış sağlayan selektif, tam insan IgG2 antikorudur.

Bir CTLA-4 inhibitörü olan tremelimumab ile bir PD-L1 inhibitörü olan durvalumabın kombinasyonu, metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde düzelen anti-tümör yanıtlarıyla sonuçlanmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlik

KHDAK - POSEIDON çalışması

POSEIDON, platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMJUDO ile veya IMJUDO olmadan durvalumabın etkinliğini değerlendirmek için tasarlanmış bir çalışmadır. POSEIDON, duyarlılaştırıcı epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonu veya anaplastik lenfoma kinaz (ALK) genomik tümör aberasyonları olmayan 1013 metastatik KHDAK hastasında yapılan randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmadır. Histolojik veya sitolojik olarak belgelenmiş bir metastatik KHDAK hastaları çalışmaya uygun bulunmuştur. Hastalar, metastatik KHDAK için önceden kemoterapi veya başka herhangi bir sistemik tedavi almamıştır. Randomizasyondan önce hastaların tümör PD-L1 durumu Ventana PD-L1 (SP263) testi kullanılarak doğrulanmıştır. Hastaların kayıt sırasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)/Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 0 veya 1 idi.

Çalışmada, aktif veya önceden belgelenmiş otoimmün hastalığı olan; aktif ve/veya tedavi edilmemiş beyin metastazları olan; immün yetmezlik geçmişi olan; fizyolojik dozda sistemik kortikosteroid dışında IMJUDO veya durvalumab başlamadan önce 14 gün içinde sistemik immünosupresyon uygulanan; aktif tüberküloz veya hepatit B veya C veya HIV enfeksiyonu olan veya IMJUDO ve/veya durvalumab başlamadan önce veya başladıktan sonra 30 gün içinde canlı atenüe aşı ile aşıl原因 hastalar dışlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Randomizasyon, tümör hücrelerindeki (TC) PD-L1 ekspresyonu ($TC \geq 50$ karşısında $TC < 50$), hastalık evresi (Amerikan Müşterek Kanser Komitesinin 8. baskısına göre Evre IVA - Evre IVB) ve histoloji (skuamöz olmayan ve skuamöz) ile katmanlandırılmıştır.

Hastalar aşağıdakileri almak için 1:1:1 oranında randomize edilmiştir:

- Kol 1: 75 mg IMJUDO, 1500 mg durvalumab ve 3 haftada bir 4 kür boyunca platin bazlı kemoterapi, ardından monoterapi olarak 4 haftada bir 1500 mg durvalumab. 75 mg IMJUDO'nun beşinci dozu, durvalumab 6. dozu ile birlikte 16. Haftada verilmiştir.
- Kol 2: 1500 mg durvalumab ve 3 haftada bir 4 kür boyunca platin bazlı kemoterapi, ardından monoterapi olarak 4 haftada bir 1500 mg durvalumab.
- Kol 3: 4 kür boyunca her 3 haftada bir platin bazlı kemoterapi. Klinik olarak belirtildiği şekilde, araştırmacının takdirine bağlı olarak hastalar 2 ek kür (randomizasyon sonrası toplam 6 kür) alabilmiştir.

Hastalar aşağıdaki platin bazlı kemoterapi rejimlerinden birini almıştır:

- Skuamöz olmayan KHDAK
 - Karboplatin AUC 5-6 veya 75 mg/m² sisplatin ile 3 haftada bir 500 mg/m² pemetrekset. Araştırmacı tarafından kontrendike olmadıkça, pemetreksed idamesi verilebilmiştir.
- Skuamöz KHDAK
 - Her 3 haftada bir, 1. ve 8. günlerde 1000 veya 1250 mg/m² gemitabin ile 1. günde 75 mg/m² sisplatin veya karboplatin AUC 5-6.
- Skuamöz olmayan veya skuamöz KHDAK
 - Her 3 haftada bir 1. gün karboplatin AUC 5-6 ile 1., 8. ve 15. günlerde 100 mg/m² nab-paklitaksel,

IMJUDO, hastalık ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite olmadığı sürece maksimum 5 doza kadar verilmiştir. Durvalumab ve histolojiye dayalı pemetrekset idame tedavisi (uygulanabilir olduğunda), hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar sürdürülmüştür.

Tümör değerlendirmeleri, randomizasyon tarihinden itibaren 6. hafta ve 12. haftada ve ardından, objektif hastalık ilerlemesi doğrulanana kadar her 8 haftada bir yapılmıştır. Sağkalım değerlendirmeleri, tedavinin kesilmesini takiben her 2 ayda bir yapılmıştır.

Çalışmanın ikili birincil sonlanım noktası, durvalumab + platin bazlı kemoterapi (Kol 2) karşısında tek başına platin bazlı kemoterapi (Kol 3) için progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) idi. Çalışmanın ana ikincil sonlanım noktaları, IMJUDO + durvalumab + platin bazlı kemoterapi (Kol 1) karşısında tek başına platin bazlı kemoterapi (Kol 3) için PFS ve OS idi. İkincil sonlanım noktaları, objektif yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresini (DoR) içermektedir. PFS, ORR ve DoR, RECIST v1.1'e göre Körlenmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (Blinded Independent Central Review (BICR)) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Demografik ve temel hastalık özellikleri çalışma kolları arasında iyi dengelenmiştir. Genel çalışma popülasyonunun temel demografik özellikleri aşağıdaki gibidir: erkek (%76), yaş ≥ 65 (%47,1), yaş ≥ 75 (%11,3), medyan yaş 64 (aralık: 27 ila 87 yıl), Beyaz (%55,9), Asyalı (%34,6), Siyah veya Afro-Amerikan (%2) diğer (%7,6), Hispanik olmayan veya Latin kökenli (%84,2), halen sigara içen veya geçmişte sigara içmiş (%78,0), WHO/ECOG PS 0 (%33,4) ve WHO/ECOG PS 1 (%66,5). Hastalık özellikleri aşağıdaki gibidir: Evre IVA (%50), Evre IVB (%49,6), histolojik alt gruplar; skuamöz (%36,9), skuamöz olmayan (%62,9), beyin metastazları (%10,5), PD-L1 ekspresyonu $TC \geq 50$ (%28,8) ve PD-L1 ekspresyonu $TC < 50$ (%71,1).

Çalışma, tek başına platin bazlı kemoterapiye (Kol 3) kıyasla IMJUDO + durvalumab + platin bazlı kemoterapi (Kol 1) ile OS’de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. IMJUDO + durvalumab + platin bazlı kemoterapi, yalnızca platin bazlı kemoterapiye kıyasla PFS’de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Sonuçlar aşağıda özetlenmektedir.

Tablo 4: POSEIDON çalışması için etkililik sonuçları

	<u>Kol 1: IMJUDO+durvalumab + platin bazlı kemoterapi (n=338)</u>	<u>Kol 3: Platin bazlı kemoterapi (n=337)</u>
<u>OS^a</u>		
<u>Ölüm sayısı (%)</u>	251 (74,3)	285 (84,6)
<u>Medyan OS (ay) (%95 GA)</u>	14 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
<u>HR (%95 GA)^b</u>	0,77 (0,650, 0,916)	
<u>p-değeri^c</u>	0,00304	
<u>PFS^a</u>		
<u>Olay sayısı (%)</u>	238 (70,4)	258 (76,6)
<u>Median PFS (ay) (%95 GA)</u>	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
<u>HR (%95 GA)^b</u>	0,72 (0,600, 0,860)	
<u>p-değeri^c</u>	0,00031	
<u>ORR n (%)^{d,e}</u>	130 (38,8)	81 (24,4)
<u>Tam Yanıt n (%)</u>	2 (0,6)	0
<u>Kısmi Yanıt n (%)</u>	128 (38,2)	81 (24,4)
<u>Medyan DoR (ay) (%95 GA)^{d,e}</u>	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6)

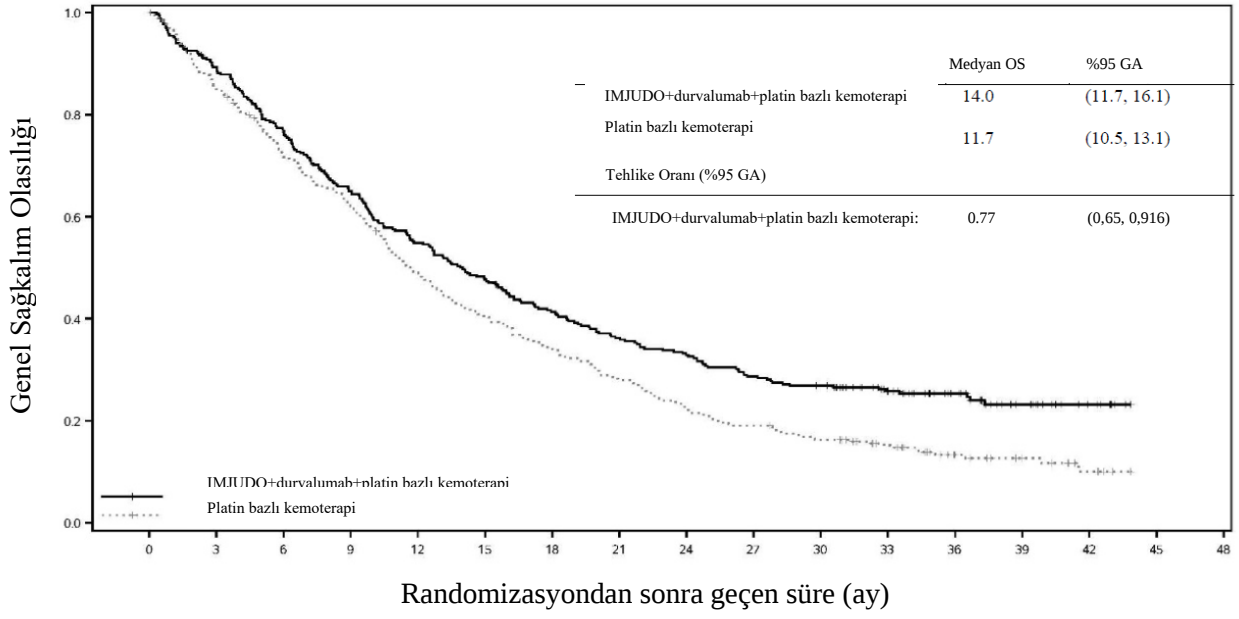
^a 24 Temmuz 2019 veri kesme tarihindeki (medyan takip 10,15 ay) PFS analizi. 12 Mart 2021 veri kesme tarihindeki (medyan takip 34,86 ay) OS analizi. Etkililiği bildirme sınırları (Kol 3’e karşı Kol 1: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-terafli), O’Brien Fleming yaklaşımına yaklaşan bir Lan-DeMets alfa harcama fonksiyonu tarafından belirlendi. PFS, RECIST v1.1’e göre BICR ile değerlendirilmiştir.

^b HR, PD-L1, histoloji ve hastalık evresine göre katmanlandırılmış bir Cox pH modeliyle türetilmektedir. ^c PD-L1, histoloji ve hastalık evresine göre katmanlandırılmış bir log-rank testine dayalı 2 terafli p değeri.

^d Doğrulanmış Objektif Yanıt.

^e Post-hoc analizi

NR=Ulaşılmadı, GA=Güven Aralığı

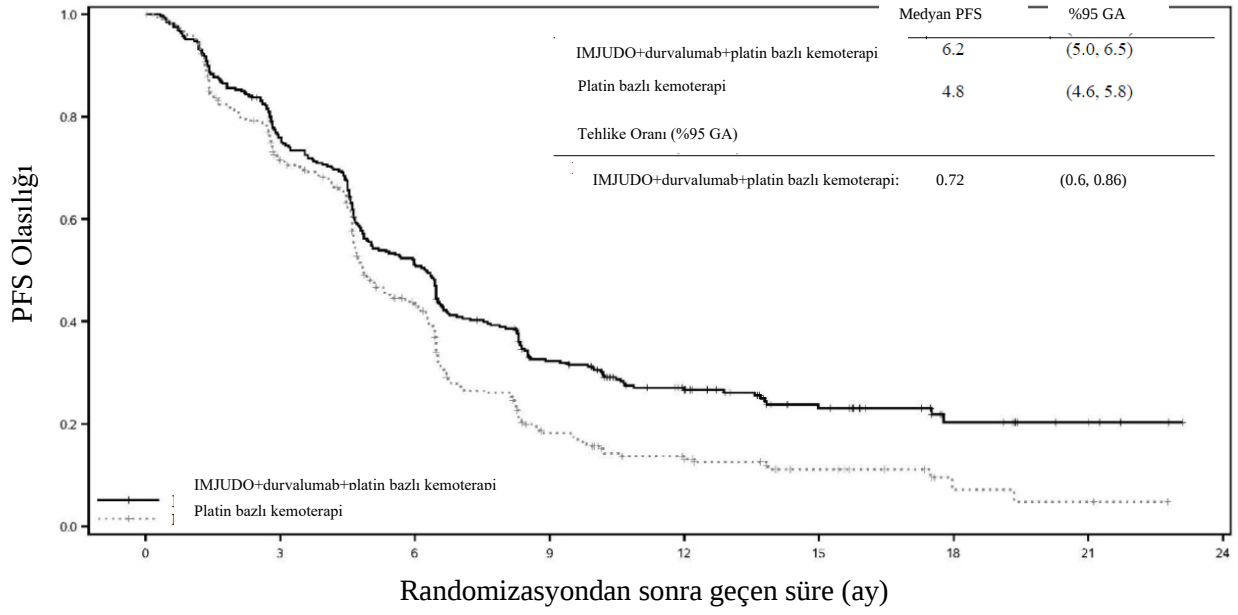


Şekil 1: OS'nin Kaplan-Meier eğrisi

Risk altındaki hasta sayısı

Ay

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durvalumab + platin bazlı kemoterapi	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platin bazlı kemoterapi	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

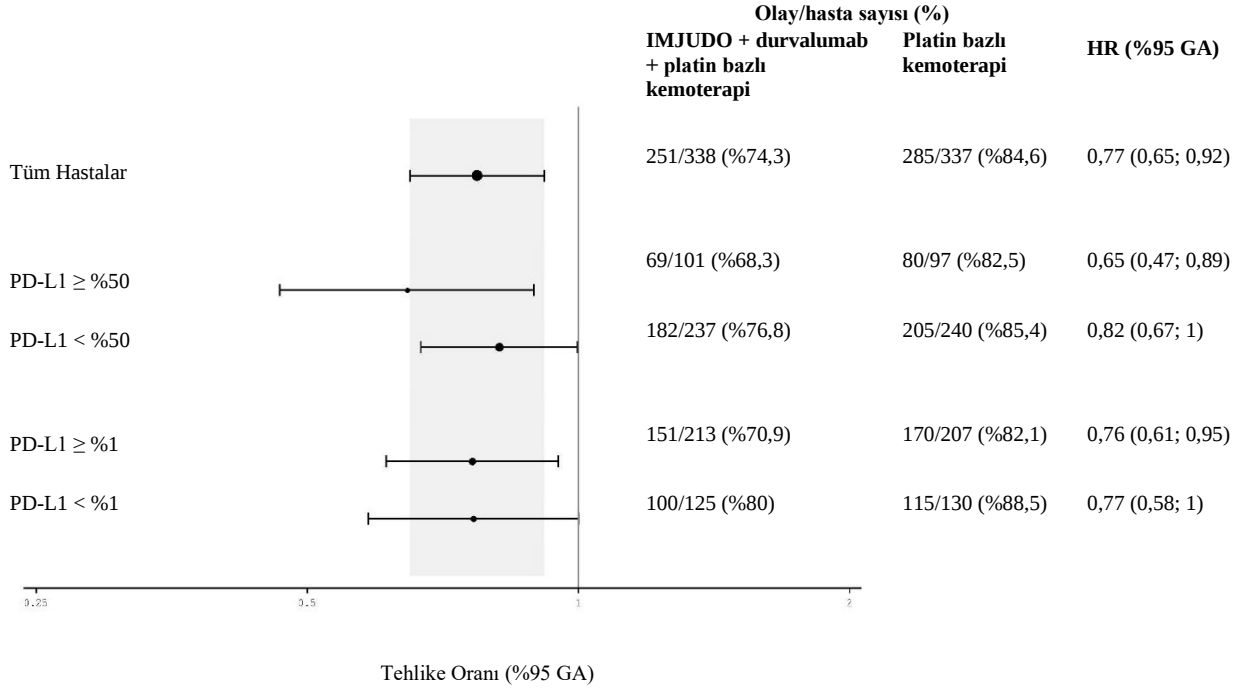


Şekil 2: PFS'nin Kaplan-Meier eğrisi

Risk altındaki hasta sayısı

Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + platin bazlı kemoterapi	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platin bazlı kemoterapi	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Şekil 3'te, önceden belirlenmiş alt grup analizlerinde tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS etkililik sonuçları özetlenmiştir.



Şekil 3. Platin bazlı kemoterapiye kıyasla IMJUDO + durvalumab + platin bazlı kemoterapi için PD-L1 ekspresyonuna göre OS'nin Forest grafiği

Yaşlı popülasyonu

POSEIDON çalışmasının durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMJUDO (n=35) ve tek başına platin bazlı kemoterapi (n=40) kollarına 75 yaş ve üzerindeki toplam 75 hasta alınmıştır. Bu çalışma alt grubunda, platin bazlı kemoterapiye kıyasla durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMJUDO için 1,05'lik keşifsel bir HR (%95 GA: 0,64; 1,71) gözlemlenmiştir. Bu alt grup analizinin keşifsel yapısı nedeniyle kesin sonuçlara varılamamıştır ancak yaşlı hastalar için bu rejim düşünülürken dikkatli olunması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon

Durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMJUDO'nun 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tremelimumabın farmakokinetiği, durvalumab ile kombinasyon halinde ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde monoterapi şeklindeki tremelimumab için değerlendirilmiştir.

Tremelimumabın FK'si, monoterapi olarak her 4 veya 12 haftada bir veya tek bir 300 mg dozda intravenöz olarak uygulanan 75 mg ila 750 mg (veya 10 mg/kg) arasında değişen dozlarla hastalarda incelenmiştir. FK maruziyeti, ≥ 75 mg dozlarda dozla orantılı olarak (doğrusal FK artmıştır. Kararlı duruma yaklaşık 12 haftada ulaşılmıştır. Her 3 veya 4 haftada bir ≥ 75 mg (veya 1 mg/kg) doz aralığında tremelimumab monoterapisi veya diğer tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde alan hastaları (n=1605) içeren popülasyon FK analizine göre, hesaplanan tremelimumab klirensi (CL) ve dağılım hacmi (Vd) sırasıyla 0,309 L/gün ve 6,33 L idi.

Terminal yarı ömrü yaklaşık 14,2 gündü. Tremelimumabın primer eliminasyon yolları, retiküloendotelial sistem veya hedef aracılı dispozisyon yoluyla protein katabolizmasıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Diğer özel popülasyonlar

Yaş (18-87 yıl), vücut ağırlığı (34-149 kg), cinsiyet, pozitif anti-ilaç antikor (ADA) durumu, albümin düzeyleri, LDH düzeyleri, kreatinin düzeyleri, tümör tipi, ırk veya ECOG/WHO durumunun, tremelimumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etkisi olmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Hafif (kreatinin klirensi (CrCL) 60 ila 89 ml/dak) ve orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi (CrCL) 30 ila 59 ml/dak), tremelimumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliğinin (CrCL 15 ila 29 ml/dak) tremelimumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir; doz ayarlamaya yönelik potansiyel ihtiyaç belirlenmemektedir. Bununla birlikte IgG monoklonal antikorları, birincil olarak renal yollar aracılığıyla uzaklaştırılmadığından, renal fonksiyonda bir değişikliğin, tremelimumab maruziyeti etkilemesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği (bilirubin $\leq$ NÜS ve AST $>$ NÜS veya bilirubin $>$ 1 ila $1,5 \times$ NÜS ve herhangi bir AST) ve orta derecede karaciğer yetmezliği (bilirubin $>$ $1,5$ ila $3 \times$ NÜS ve herhangi bir AST) tremelimumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinin (bilirubin $>$ $3 \times$ NÜS ve herhangi bir AST) tremelimumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir; doz ayarlamaya yönelik potansiyel ihtiyaç belirlenmemektedir. Bununla birlikte, IgG monoklonal antikorların klirensi primer olarak hepatik yollar yoluyla gerçekleşmediğinden, karaciğer fonksiyondaki bir değişikliğin tremelimumab maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Durvalumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde tremelimumabın 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki farmakokinetiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvan toksikolojisi

Sinomolgus maymunlarında yapılan 6 aylık kronik çalışmada tremelimumab tedavisi, doz sınırlayıcı olan inatçı diyare ve deri döküntüsü ile birlikte ciltte kabuklanmalar ve açık yaralarda doza bağlı insidans ile ilişkilendirilmiştir. Bu klinik belirtiler aynı zamanda iştah azalması, vücut ağırlığı ve şişmiş periferik lenf nodları ile de ilişkilendirilmiştir. Gözlemlenen klinik belirtilerle ilişkili histopatolojik bulgular arasında çekum ve kolonda geri dönüşümlü kronik inflamasyon, deride mononükleer hücre infiltrasyonu ve lenfoid dokularda hiperplazi yer almıştır.

Tükürük bezi, pankreas (asiner), tiroid, paratiroid, adrenal bez, kalp, özofagus, dil, periportal karaciğer alanı, iskelet kası, prostat, uterus, hipofiz, göz (konjonktiva, ekstraoküler kaslar) ve beyin koroid plexusunda mononükleer hücre inflamasyonu ile birlikte veya mononükleer hücre inflamasyonu olmadan mononükleer hücre infiltrasyonunun insidansı ve şiddetinde doza bağlı bir artış gözlenmiştir. Bu çalışmada en düşük doz olan 5 mg/kg/hafta ile tedavi edilen hayvanlarda herhangi bir advers etkinin gözlenmediği en yüksek doz (NOAEL) bulunmamış, bulunmamış, ancak 15 mg/kg haftalık ara doz, şiddetli olmayan en yüksek doz (HNSTD) olarak kabul edilmiştir. Bu doz, 300 mg'lık tek doz veya üç haftada bir 75 mg'lık klinik dozaj rejimine dayalı olarak klinikle ilgili maruziyet için 1,77-5,33'lük bir maruziyete dayalı güvenlik marjı sağlamıştır.

Karsinojenite ve mutajenisite

Tremelimumabın karsinojenik ve genotoksik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Tekrar doz toksisite çalışmalarında prostat ve uterusu mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlenmiştir. Tremelimumab ile hayvan fertilité çalışmaları yapılmadığından bu bulguların fertilité için ilgisi bilinmemektedir . Üreme çalışmalarında, tremelimumabın organogenez döneminde gebe sinomolgus maymunlarına uygulanması, maternal toksisite ile veya gebelik kayıpları, fetal ağırlıkları veya eksternal, viseral, iskelet ile ilgili anormallikleri veya seçilen fetal organların ağırlıklarındaki etkileri. ilişkili bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Histidin

Histidin hidroklorür monohidrat

Trehaloz dihidrat

Disodyum edetat dihidrat

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmamış olduğundan, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

2°C – 8°C arasında buzdolabında saklandığında 48 ay.

Seyreltilmiş çözelti

Hazırlama zamanından itibaren, 2°C ila 8°C’de 28 güne kadar ve oda sıcaklığında (30°C’ye kadar) 48 saate kadar kimyasal ve fiziksel kullanım sırasındaki stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanmış infüzyonluk çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım sırasında saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve normalde, seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleşmedikçe, 2°C ila 8°C’de 24 saatten veya oda sıcaklığında (30°C’ye kadar) 24 saatten uzun olmayacaktır.

Hazırlanmış infüzyonluk çözeltide, hazırlama zamanından itibaren 2°C ila 8°C’de 28 güne kadar ve oda sıcaklığında (30°C’ye kadar) 48 saate kadar mikrobiyal büyümenin olmadığı gösterilmiştir.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

Açılmamış flakon

2°C – 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Seyreltilmiş çözelti

Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Elastomerik tıpalı ve mor flip-off alüminyum contalı 2 ml'lik Tip I cam flakondaki 1.25 mL (toplamda 25 mg tremelimumab) konsantre. 1 tek-dozluk flakon içeren ambalaj büyüklüğü.

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

Çözeltinin hazırlanması

IMJUDO tek dozluk flakon olarak sunulmakta ve hiçbir koruyucu içermemektedir, aseptik tekniğe uyulmalıdır.

- Tıbbi ürünü partiküllü madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak inceleyiniz. IMJUDO berrak ila hafif opalesan, renksiz ila hafif sarı bir çözeltidir. Çözelti bulanıksa, rengi değişmişse veya görünür partiküller varsa flakonu atınız. Şişeyi çalkalamayınız.
- IMJUDO flakonundan/flakonlarından gerekli hacmi çekiniz ve Enjeksiyonluk Sodyum Klorür 9 mg/mL (%0,9) çözeltisi veya enjeksiyonluk glikoz 50 mg/mL (%5) çözeltisi içeren intravenöz (IV) torbaya aktarınız. Seyreltilmiş çözeltiyi nazikçe ters çevirerek karıştırınız. Seyreltilmiş çözeltinin nihai konsantrasyonu 0,1 mg/ml ile 10 mg/ml arasında olmalıdır. Çözeltiyi dondurmayınız veya çalkalamayınız.
- Hazırlanan çözeltinin sterilitesini sağlamaya özen gösterilmelidir.
- Tıbbi ürünü çektikten sonra flakona tekrar girmeyiniz.
- Flakonda kalan kullanılmamış kısmı atınız.

Uygulama

- İnfüzyon çözeltisini, steril, düşük protein bağlayıcı 0,20 veya 0,22 mikron hat içi filtre içeren bir intravenöz hattan 60 dakikada intravenöz olarak uygulayınız.
- Aynı infüzyon hattından başka tıbbi ürünleri birlikte uygulamayınız.

İmha

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

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/114

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.03.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ