

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IMJUDO™ 300 mg/15 ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnfüzyonluk çözelti konsantresinin her ml'si 20 mg tremelimumab içermektedir.
15 ml'lik bir flakon 300 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.

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 300 mOsm/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

IMJUDO, durvalumab ile kombinasyon halinde, HCV etiyolojisine bağlı hastalar hariç rezeke edilemeyen hepatosellüler karsinomlu (uHCC) yetişkinlerin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

IMJUDO'nun önerilen dozu Tablo 1'de sunulmaktadır.

IMJUDO, 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

Tablo 1: IMJUDO'nun önerilen dozu

Endikasyon	Önerilen IMJUDO dozajı	Tedavi Süresi
Rezeke edilemeyen hepatosellüler karsinom (uHCC)	IMJUDO 300 mg tek doz olarak durvalumab ile kombinasyon halinde: Siklus 1/Gün 1'de 1500 mg ^a durvalumab ile kombinasyon halinde tek bir başlangıç dozu olarak 300 mg ^a , ardından 4 haftada bir durvalumab monoterapisi	Klinik yarar gözlemlendiği sürece veya kabul edilemez toksisiteye kadar

^a Vücut ağırlığı 30 kg veya daha az olan hastalara, ağırlıkları 30 kg'ın üzerine çıkana kadar IMJUDO 4 mg/kg ve durvalumab 20 mg/kg'a eşdeğer ağırlık bazlı dozlamaya yapılmalıdır.

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

İmmün aracıli advers reaksiyonların yönetimi için kılavuzlar Tablo 2'de açıklanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 2: Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO için tedavi modifikasyonları ve yönetim önlemleri

Advers Reaksiyonlar	Şiddet ^a	Tedavi Modifikasyonu	Aksi Belirtilmediyse Kortikosteroid Tedavisi ^b
İmmün aracılı pnömonit/interstisyel akciğer hastalığı	Derece 2	Dozlara ara verilir ^c	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir	
İmmün aracılı hepatit	ALT veya AST > 3 - ≤ 5 x NÜS ve/veya total bilirubin > 1.5 - ≤ 3 x NÜS ile birlikte Derece 2	Dozlara ara verilir ^c	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır
	AST veya ALT > 5 - ≤ 8 x NÜS veya total bilirubin > 3 - ≤ 5 x NÜS ile birlikte Derece 3		
	AST veya ALT > 8 x NÜS veya total bilirubin > 5 x NÜS ile birlikte Derece 3	Tamamen kesilir	
	Başka herhangi bir neden olmaksızın eşzamanlı olarak ALT veya AST > 3 x NÜS ve total bilirubin > 2 x NÜS		
Başlangıçta karaciğerde tümör tutulumu ve AST veya ALT > NÜS ile birlikte immün aracılı hepatit	Başlangıçta AST veya ALT > 1 - ≤ 3x NÜS olması ve > 5 - ≤ 10 xNÜS'e artması veya Başlangıçta AST veya ALT > 3 - ≤ 5x NÜS olması ve > 8 - ≤ 10 x NÜS'e artması	Dozlara ara verilir ^c	

Advers Reaksiyonlar	Şiddet ^a	Tedavi Modifikasyonu	Aksi Belirtilmediyse Kortikosteroid Tedavisi ^b
	AST veya ALT'nin > 10 x NÜS'e artması veya Total bilirubinin > 3 x NÜS'e artması	Tamamen kesilir	
İmmün aracılı kolit veya diyare	Derece 2	Dozlara ara verilir ^c	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir	
	HERHANGİ BİR derecede intestinal perforasyon	Tamamen kesilir	İntestinal perforasyon şüphesi varsa derhal bir cerraha danışılır
İmmün aracılı hipertiroidizm, tiroidit	Derece 2-4	Klinik olarak stabil hale gelinceye kadar doz durdurulur	Semptomatik yönetim
İmmün aracılı hipotiroidizm	Derece 2-4	Değişiklik yok	Klinik olarak belirtildiği şekilde tiroid hormonu replasmanı başlatılır
İmmün aracılı adrenal yetmezlik, hipofizit/hipopitüitarizm	Derece 2-4	Klinik olarak stabil hale gelinceye kadar dozlara ara verilir	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır ve klinik olarak belirtildiği şekilde hormon replasmanı başlatılır
İmmün aracılı Tip 1 diabetes mellitus	Derece 2-4	Değişiklik yok	Klinik olarak belirtildiği şekilde insülin ile tedavi başlatılır
İmmün aracılı nefrit	Serum kreatinin > 1,5-3 x (NÜS veya başlangıca göre) ile birlikte Derece 2	Dozlara ara verilir ^c	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır
	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	
İmmün aracılı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil)	> 1 hafta boyunca Derece 2 veya Derece 3	Dozlara ara verilir ^c	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır
	Derece 4	Tamamen kesilir	

Advers Reaksiyonlar	Şiddet ^a	Tedavi Modifikasyonu	Aksi Belirtilmediyse Kortikosteroid Tedavisi ^b
İmmün aracılı miyokardit	Derece 2-4	Tamamen kesilir	2 ila 4 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır ^d
İmmün aracılı miyozit/polimiyozit	Derece 2 veya 3	Dozlara ara verilir ^{c,e}	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır
	Derece 4	Tamamen kesilir	
İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar	Derece 1 veya 2	İnfüzyona ara verilir veya hızı yavaşlatılır	Sonraki infüzyon reaksiyonlarının profilaksisi için premedikasyon düşünülebilir
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir	Şiddetli infüzyon ile ilgili reaksiyonlar, kurumsal standart, uygun klinik uygulama kılavuzları ve/veya dernek kılavuzları uyarınca yönetilir
Miyastenia gravis	Derece 2	Dozlara ara verilir ^c	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır
	Derece 3 veya 4 veya respiratuvar veya otonomik yetmezlik belirtileri ile birlikte herhangi bir Derece	Tamamen kesilir	
Ensefalit	Derece 3-4	Tamamen kesilir	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır
Diğer immün aracılı advers reaksiyonlar ^f	Derece 3	Dozlara ara verilir ^c	1 ila 2 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; NÜS: normal aralığın üst sınırı.

^b ≤ Derece 1 olacak şekilde düzelme olduktan sonra kortikosteroid azaltımına başlanmalı ve en az 1 ay devam edilmelidir. Kötüleşme varsa veya iyileşme yoksa kortikosteroid dozunun artırılması ve/veya ek sistemik immünosupresanların kullanılması düşünülür.

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

^d Kortikosteroidlere karşın 2-3 gün içinde iyileşme olmazsa, derhal ek immünosupresif tedaviye başlanır. İyileşme (Derece 0) olursa kortikosteroid azaltımı başlatılmalı ve en az 1 ay boyunca sürdürülmelidir.

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

^f İmmün trombositopeniyi ve pankreatiti içerir.

Şüphe edilen immün aracılı advers reaksiyonlarda, etiyolojiyi doğrulamak veya alternatif etiyolojileri dışlamak için yeterli değerlendirme yapılmalıdır.

İmmün aracılı olmayan advers reaksiyonlar için, Derece 2 ve 3 advers reaksiyonlar için $\leq$ Derece 1 oluncaya veya başlangıçtaki düzeye geri dönünceye kadar tedaviye ara verilir. Derece 4 advers reaksiyonlar için IMJUDO ve durvalumab kesilmelidir (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.

IMJUDO, aynı gün durvalumabdan önce uygulanır. IMJUDO ve durvalumab, ayrı intravenöz infüzyonlar olarak uygulanır. Durvalumab uygulama bilgileri için Kullanma Talimatı'na bakınız.

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

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 hastalarsa IMJUDO için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. IMJUDO, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

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 5.1). 75 yaş ve üzeri hastalara ilişkin veriler sınırlıdır.

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

Takip edilebilirlik

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

İmmün aracılı pnömonit

Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO alan hastalarda, sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyolojisi olmayan pnömonit şeklinde 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.

İmmün aracılı hepatit

Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO alan hastalarda, sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyolojisi olmayan hepatit şeklinde tanımlanan immün aracılı hepatit görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonraki her infüzyon öncesinde alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, toplam bilirubin ve alkalın fosfataz seviyeleri izlenmelidir. Klinik değerlendirmeye dayalı olarak ek izlem dikkate alınmalıdır. İmmün aracılı hepatit, Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracılı kolit

Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO alan hastalarda, sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyolojisi olmayan kolit şeklinde tanımlanan immün aracılı kolit veya diyare görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO 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.

İmmün aracılı endokrinopatiler

İmmün aracılı hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit

Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO alan hastalarda immün aracılı 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 aracılı hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit, Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracılı adrenal yetmezlik

Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO alan hastalarda immün aracılı 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.

İmmün aracılı tip 1 diabetes mellitus

Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO alan hastalarda, ilk olarak erken tanı konmadığı takdirde ölümcül olabilen diyabetik ketoasidoz olarak ortaya çıkabilen immün aracılı 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.

İmmün aracılı hipofizit/hipopitüitarizm

Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO alan hastalarda, immün aracılı 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.

İmmün aracılı nefrit

Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO alan hastalarda, sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyojisi olmayan durumlar şeklinde tanımlanan immün aracılı 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.

İmmün aracılı döküntü

Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO alan hastalarda, sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyojisi olmayan döküntü şeklinde tanımlanan immün aracılı 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.

İmmün aracılı miyokardit

Ölümcül olabilen immün aracılı miyokardit, tremelimumabı durvalumab ile kombinasyon halinde alan hastalarda ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar immün aracılı miyokarditin belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

Diğer immün aracılı advers reaksiyonlar

Durvalumab ile kombinasyon halinde uygulanan IMJUDO’nun etki mekanizması dikkate alındığında, diğer potansiyel immün aracılı advers reaksiyonlar da meydana gelebilmektedir. Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO ile tedavi edilen hastalarda şu immün ilişkili advers reaksiyonlar gözlenmiştir: miyastenia gravis, miyokardit, miyozit, polimiyozit, menenjit, ensefalit, Guillain-Barré sendromu, immün trombositopeni ve enfektif olmayan sistit (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışma programındaki hastalarda pankreatit olayları bildirilmiştir. Hastalar diğer immün aracılı advers reaksiyonların belirti ve semptomlar açısından izlenmeli ve bunların yönetimi Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yapılmalıdır.

İnfüzyon ilgili reaksiyonlar

Hastalar, infüzyonla ilgili reaksiyonların belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Durvalumab ile kombinasyon halinde IMJUDO alan hastalarda şiddetli infüzyon ile ilgili reaksiyonlar rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar, Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

Klinik çalışmalardan dışlanan hastalar

Aşağıdaki durumlara sahip hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır: Child-Pugh Skoru B veya C, ana portal ven trombozu, karaciğer nakli, kontrolsüz hipertansiyon, beyin metastaz öyküsü veya mevcut beyin metastazı, omurilik basısı viral hepatit B ve hepatit C koenfeksiyonu, aktif veya geçen 12 ay içinde belgelenmiş gastrointestinal kanama, geçen 6 ay içinde farmakolojik olmayan müdahale gerektiren asit, tedavi başlatılmadan önceki 12 ay içinde hepatik ensefalopati, aktif veya önceden belgelenmiş otoimmün veya inflamatuvar bozukluklar. Veri

mevcut olmadığından, IMJUDO bu popülasyonlarda, potansiyel yarar/risk değerlendirmesinin bireysel bazda dikkatli bir şekilde yapılmasının ardından dikkatle kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan 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 ilişkili 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 dispozisyon olduğundan, metabolik ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

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). Tremelimumab 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.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda tremelimumabın anne sütündeki varlığı, emzirilen bebekteki emilimi ve etkileri veya süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında bilgi yoktur. İnsan IgG2'si anne sütü ile atılmaktadır. Emzirilen çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez. Tremelimumab tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 3 ay süreyle emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tremelimumabın insanlarda veya hayvanlarda fertilite üzerindeki potansiyel etkileri hakkında veri bulunmamaktadır. Ancak tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında prostat ve uterusu mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu bulguların doğurganlık açısından klinik önemi 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

Tremelimumab 300 mg'ın durvalumab ile kombinasyon halinde tek doz olarak güvenliliği, HIMALAYA çalışmasındaki 462 HCC hastasından (HCC havuzu) ve HCC hastalarında yapılan başka bir çalışma olan Çalışma 22'den elde edilen havuzlanmış verilere dayanmaktadır. En sık görülen (>%10) advers reaksiyonlar döküntü (%32,5), kaşıntı (%25,5), diyare (%25,3), karın ağrısı (%19,7), aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı (%18), ateş (%13,9), hipotiroidizm (%13), öksürük/produktif öksürük (%10,8) ve periferik ödem (%10,4) olmuştur (bkz. Tablo 3).

En yaygın (>%3) şiddetli advers reaksiyonlar (NCI CTCAE Derecesi ≥ 3) aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı (%8,9), lipaz artışı (%7,1), amilaz artışı (%4,3) ve diyaredir (%3,9).

En yaygın (>%2) ciddi advers reaksiyonlar kolit (%2,6), diyare (%2,4) ve pnömoni (%2,2) olmuştur.

Advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakma sıklığı %6,5'tir. Tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar hepatit (%1,5) ve aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı (%1,3) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Tablo 3, aksi belirtilmediği sürece, 462 hastadan oluşan HCC havuzunda durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab 300 mg ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyonların insidansını listelemektedir..

Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'da sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları 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, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 3: Durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen hastalarda ilaç advers reaksiyonlar

		Tremelimumab 300 mg durvalumab ile kombinasyon halinde	
Advers İlaç Reaksiyonu	Herhangi bir Derecenin sıklığı	Derece 3-4'ün sıklığı	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Üst solunum yolu enfeksiyonları ^a	Yaygın	8,4	0
Pnömoni ^b	Yaygın	4,3	1,3
İnfluenza	Yaygın	2,2	0
Oral kandidiyazis	Yaygın olmayan	0,6	0
Dental ve oral yumuşak doku enfeksiyonları ^c	Yaygın	1,3	0
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
İmmün trombositopeni	Yaygın olmayan ^d	0,3	0
Endokrin hastalıkları			
Hipotiroidizm ^e	Çok yaygın ^d	13	0
Hipertiroidizm ^f	Yaygın	9,5	0,2
Adrenal yetmezlik	Yaygın	1,3	0,2
Hipopitüitarizm/Hipofizit	Yaygın olmayan	0,9	0
Tiroidit ^g	Yaygın	1,7	0
Diabetes insipidus	Seyrek ^h	<0,1	0
Tip 1 diabetes mellitus	Yaygın olmayan ^h	0,3	<0,1
Sinir sistemi hastalıkları			
Ensefalit	Seyrek ^h	<0,1	0
Miyastenia gravis	Yaygın olmayan	0,4	0
Guillain-Barré sendromu	Seyrek ⁱ	<0,1	0
Menenjit	Yaygın olmayan	0,2	0,2
Kardiyak hastalıkları			
Miyokardit ^j	Yaygın olmayan	0,4	0
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları			
Öksürük/Prodüktif öksürük	Çok yaygın	10,8	0,2
Pnömonit ^k	Yaygın	2,4	0,2
Disfoni	Yaygın olmayan	0,9	0
İnterstisyel akciğer hastalığı	Yaygın olmayan	0,2	0
Gastrointestinal hastalıkları			
Diyare	Çok yaygın	25,3	3,9
Amilaz yükselmesi	Yaygın	8,9	4,3
Karın ağrısı ^l	Çok yaygın	19,7	2,2
Lipaz yükselmesi	Yaygın	10	7,1
Kolit ^m	Yaygın	3,5	2,6
Pankreatit ⁿ	Yaygın	1,3	0,6
İntestinal perforasyon	Seyrek ⁱ	<0,1	<0,1
Kalın bağırsak perforasyonu	Yaygın olmayan ⁱ	0,1	<0,1
Hepato-bilier hastalıkları			
Aspartat aminotransferaz yükselmesi /Alanin aminotransferaz yükselmesi ^o	Çok yaygın	18	8,9

Hepatit ^p	Yaygın	5	1,7
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Döküntü ^q	Çok yaygın	32,5	3
Pruritus	Çok yaygın	25,5	0
Dermatit ^r	Yaygın	1,3	0
Gece terlemeleri	Yaygın	1,3	0
Pemfigoid	Yaygın olmayan	0,2	0
Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Miyalji	Yaygın	3,5	0,2
Miyozit	Yaygın olmayan	0,6	0,2
Polimiyozit	Yaygın olmayan	0,2	0,2
Böbrek ve idrar hastalıkları			
Kan kreatinini yükselmesi	Yaygın	4,5	0,4
Dizüri	Yaygın	1,5	0
Nefrit ^s	Yaygın olmayan	0,6	0,4
Enfektif olmayan sistit ^a	Seyrek ^h	<0,1	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			
Pireksi	Çok yaygın	13,9	0,2
Periferik ödem ^t	Çok yaygın	10,4	0,4
Yaralanma ve zehirlenme			
İnfüzyon ile ilgili reaksiyon ^u	Yaygın	1,3	0

^a Nazofarenjit, farenjit, rinit, trakeobronşit ve üst solunum yolu enfeksiyonunu içerir.

^b Pneumocystis jirovecii pnömonisi ve pnömoni içerir.

^c Periodontitis, dental pulpitis, diş apsesi ve diş enfeksiyonunu içerir.

^d HCC havuzu dışındaki çalışmalarda rapor edilmiştir. Frekans POSEIDON çalışmasına dayanmaktadır.

^e Kandaki tiroid stimulan hormon artışını, hipotiroidizmi ve immün aracılı hipotiroidizmi içerir.

^f Kandaki tiroid stimulan hormonun azalmasını ve hipertiroidizmi içerir.

^g Otoimmün tiroiditi, immün aracılı tiroiditi, tiroiditi ve subakut tiroiditi içerir.

^h HCC havuzu dışındaki çalışmalarda rapor edilmiştir. Sıklık, durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen hastaların birleştirilmiş veri setine dayanmaktadır.

ⁱ POSEIDON çalışması ve HCC havuzu dışındaki çalışmalarda rapor edilmiştir. Sıklık, durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab ile tedavi edilen hastaların birleştirilmiş veri setine dayanmaktadır.

^j Otoimmün miyokarditi içerir.

^k İmmün aracılı pnömoniti ve pnömoniti içerir.

^l Karın ağrısı, alt karın ağrısı, üst karın ağrısı ve yan ağrısı içerir.

^m Kolit, enterit ve enterokoliti içerir.

ⁿ Pankreatit ve akut pankreatiti içerir.

^o Alanin aminotransferaz artışını, aspartat aminotransferaz artışını, hepatik enzim artışını ve transaminazların artışını içerir.

^p Otoimmün hepatit, hepatit, hepatoselüler hasar, hepatotoksisite ve immün aracılı hepatiti içerir.

^q Egzama, eritem, döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü ve pruritik döküntüyü içerir.

^r Dermatit ve immün aracılı dermatiti içerir.

^s Otoimmün nefrit ve immün aracılı nefriti içerir.

^t Periferik ödem ve periferik şişliği içerir.

^u İnfüzyonla ilişkili reaksiyon ve ürtikeri içerir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Aşağıdaki veriler, HCC havuzunda (n=462) durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab 300 mg için önemli advers reaksiyonlara ilişkin bilgileri yansıtmaktadır.

İmmün aracılı pnömonit

HCC havuzunda (n=462), 1 (%0,2) hastada Derece 3 ve 1 (%0,2) hastada Derece 5 (fatal) dahil olmak üzere 6 (%1,3) hastada immün aracılı pnömonit meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 29 gün (aralık: 5-774 gün) olarak bulunmuştur. Altı hasta sistemik kortikosteroid almış, 6 hastanın 5'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. Bir hasta aynı zamanda başka immünosupresan da almıştır. 2 hastada tedavi kesilmiştir. 3 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı hepatit

HCC havuzunda (n=462), 20 (%4,3) hastada Derece 3, 1 (%0,2) hastada Derece 4 ve 3 (%0,6) hastada Derece 5 (fatal) olmak üzere 34 (%7,4) hastada immün aracılı hepatit meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 29 gün (aralık: 13-313 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroid almış, 34 hastanın 32'si yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. Dokuz hasta aynı zamanda başka immünosupresan da almıştır. 10 hastada tedavi kesilmiştir. 13 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı kolit

HCC havuzunda (n=462), 17 (%3,7) hastada Derece 3 dahil olmak üzere 31 (%6,7) hastada immün aracılı kolit veya diyare meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 23 gün (aralık: 2-479 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroid almış, 31 hastanın 28'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. Dört hasta aynı zamanda başka immünosupresanlar da almıştır. 5 hastada tedavi kesilmiştir. 29 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

HCC havuzu dışındaki çalışmalarda, durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda intestinal perforasyon gözlenmiştir (seyrek).

İmmün aracılı endokrinopatiler

İmmün aracılı hipotiroidizm

HCC havuzunda (n=462), 46 (%10) hastada immün aracılı hipotiroidizm meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 85 gün (aralık: 26-763 gün) olarak bulunmuştur. Bir hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. Tüm hastalarda hormon replasman tedavisi dahil olmak üzere başka bir tedavi gerekmiştir. 6 hastada iyileşme gerçekleşmiştir. 4 hastada immün aracılı hipertiroidizmin ardından immün aracılı hipotiroidizm gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı hipertiroidizm

HCC havuzunda (n=462), 1 (%0,2) hastada Derece 3 dahil olmak üzere 21 (%4,5) hastada immün aracılı hipertiroidizm meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 30 gün (aralık: 13-60 gün) olmuştur. Dört hasta sistemik kortikosteroidler almış ve dört hastanın tümü yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. Yirmi hastada başka bir tedavi (tiamazol, karbimazol, propiltiourasil, perklorat, kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker) gerekmiştir. Bir hasta hipertiroidizm nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. 17 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı tiroidit

HCC havuzunda (n=462), 6 (%1,3) hastada immün aracılı tiroidit meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 56 gün (aralık: 7-84 gün) olarak bulunmuştur. İki hasta sistemik kortikosteroidler almış ve 2 hastanın 1'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en

az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. Tüm hastalarda hormon replasman tedavisi dahil olmak üzere başka bir tedavi gerekmiştir. 2 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı adrenal yetmezlik

HCC havuzunda (n=462), 1 (%0,2) hastada Derece 3 dahil olmak üzere 6 (%1,3) hastada immün aracılı adrenal yetmezlik meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 64 gün (aralık: 43-504 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroidler almış ve 6 hastanın 1'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. 2 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı tip 1 diabetes mellitus

HCC havuzu dışındaki çalışmalarda, durvalumab ile kombinasyon halinde tremelimumab alan hastalarda immün aracılı tip 1 diabetes mellitus gözlenmiştir (yaygın olmayan).

İmmün aracılı hipofizit/hipopitüitarizm

HCC havuzunda (n=462), 5 (%1,1) hastada immün aracılı hipofizit/hipopitüitarizm meydana gelmiştir. Olayların başlangıcına kadar geçen medyan zaman 149 gün (aralık: 27-242 gün) olarak bulunmuştur. Dört hasta sistemik kortikosteroidler almış ve 4 hastanın 1'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. Üç hastada ayrıca endokrin tedavi gerekmiştir. 2 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı nefrit

HCC havuzunda (n=462), 2 (%0,4) hastada Derece 3 dahil olmak üzere 4 (%0,9) hastada immün aracılı nefrit meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 53 gün (aralık: 26-242 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroidler almış ve 4 hastanın 3'ü yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. 2 hastada tedavi kesilmiştir. 3 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmün aracılı döküntü

HCC havuzunda (n=462), 9 (%1,9) hastada Derece 3 ve 1 (%0,2) hastada Derece 4 dahil olmak üzere 26 (%5,6) hastada immün aracılı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan zaman 25 gün (aralık: 2-933 gün) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar sistemik kortikosteroidler almış ve 26 hastanın 14'ü yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. Bir hasta başka immünosupresanlar almıştır. 3 hastada tedavi kesilmiştir. 19 hastada iyileşme gerçekleşmiştir.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi immünojenisite potansiyeli vardır. Tremelimumabın immünojenisitesi, IMJUDO 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 etkililik ve güvenlik üzerinde belirgin bir etki görülmemiştir.

HIMALAYA çalışmasında, durvalumab ile kombinasyon halinde tek doz 300 mg tremelimumab ile tedavi edilen ve tremelimumaba karşı ADA'ların varlığı açısından değerlendirilebilir olan 182 hastanın 20'sinde (%11) tedaviyle gelişen ADA'lar testi pozitif bulunmuştur. Hastaların %4,4'ünde (8/182) tremelimumaba karşı nötralize edici antikorlar saptanmıştır. ADA'ların varlığının farmakokinetik veya güvenlik üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

75 yaş ve üstü HCC hastalarından elde edilen 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 (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

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 immün aktivitesinde artış sağlayan selektif, tam insan IgG2 antikorudur.

Bir PD-L1 inhibitörü olan durvalumab ile tremelimumab kombinasyonu, immün yanıtın birden fazla aşamasında antitümör T-hücre aktivasyonunu ve fonksiyonunu artırma, böylece antitümör immüniteyi maksimum düzeye çıkarma işlevi görür.

Klinik etkililik

HCC - HIMALAYA Çalışması

Durvalumab ile kombinasyon halinde tek doz IMJUDO 300 mg'ın etkililiği, rezeke edilemeyen hepatosellüler karsinomu (uHCC) doğrulanmış, önceden HCC için sistemik tedavi almamış hastalarda yapılan randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışma olan HIMALAYA Çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışma, Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) Evre C veya B (lokorejyonel tedavi için uygun olmayan) ve Child-Pugh Skoru Sınıf A olan hastaları içermiştir.

Beyin metastazı veya beyin metastazı öyküsü, viral hepatit B ve hepatit C ko-enfeksiyonu, aktif veya geçen 12 ay içinde belgelenmiş gastrointestinal kanama, geçen 6 ay içinde farmakolojik olmayan müdahale gerektiren asit, tedavi başlatılmadan önceki 12 ay içinde hepatik

ensefalopati, aktif veya önceden belgelenmiş otoimmün veya enflamatuvar bozukluklar saptanan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Aktif veya çalışmaya girişten önceki 12 ay içinde belgelenmiş gastrointestinal kanaması olanlar haricinde özofagus varisleri olan hastalar dahil edilmiştir.

Randomizasyon; makrovasküler invazyona (MVI) (evet veya hayır), karaciğer hastalığının etiyojisine (doğrulanmış hepatit B virüsü veya doğrulanmış hepatit C virüsü veya diğerleri) ve ECOG performans durumuna (0 veya 1) göre katmanlanmıştır. HIMALAYA çalışması, 1171 hastayı 1:1:1 oranında aşağıdakileri alacak şekilde randomize etmiştir:

- Her 4 haftada bir 1500 mg durvalumab
- Tek başlangıç dozu olarak 300 mg IMJUDO + 1500 mg durvalumab; ardından her 4 haftada bir 1500 mg durvalumab
- Günde iki kez 400 mg sorafenib

Tümör değerlendirmeleri, ilk 12 ay boyunca 8 haftada bir, ardından 12 haftada bir yapılmıştır. Sağkalım değerlendirmeleri, tedavinin kesilmesini takip eden ilk 3 ay boyunca her ay, ardından 2 ayda bir yapılmıştır.

Birincil sonlanım noktası, durvalumab ile kombinasyon halinde tek doz IMJUDO 300 mg'ın sorafenib ile karşılaştırılması için Genel Sağkalım (OS) olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları, Progresyonsuz Sağkalım (PFS), Araştırmacı tarafından değerlendirilen Objektif Yanıt Oranı (ORR) ve RECIST v1.1'e göre Yanıt Süresi (DoR) olarak belirlenmiştir.

Demografik veriler ve başlangıçtaki hastalık özellikleri, çalışma kolları arasında iyi dengelenmiştir. Genel çalışma popülasyonunun başlangıçtaki demografik verileri şöyledir: erkek (%83,7), <65 yaş (%50,4), beyaz (%44,6), Asyalı (%50,7), siyah veya Afrika kökenli Amerikalı (%1,7), diğer (%2,3), ECOG PS 0 (%62,6); Child-Pugh Sınıfı skoru A (%99,5), makrovasküler invazyon (%25,2), ekstrahepatik yayılım (%53,4), başlangıç AFP < 400 ng/ml (%63,7), başlangıç AFP ≥ 400 ng/ml (%34,5), viral etioloji; hepatit B (%30,6), hepatit C (%27,2), enfekte olmamış (%42,2), değerlendirilebilir PD-L1 verileri (%86,3), PD-L1 Tümör alanı pozitifliği (TAP) ≥ %1 (%38,9), PD-L1 TAP < %1 (%48,3) [Ventana PD-L1 (SP263) testi].

Tablo 4: Durvalumab ile IMJUDO 300 mg karşısında Sorafenib için HIMALAYA çalışmasının etkililik sonuçları

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Takip süresi		
Medyan takip (ay) ^a	33,2	32,2
OS		
Ölüm sayısı (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Medyan OS (ay) (%95 GA)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)
HR (%95 GA)	0,78 (0,66, 0,92)	
p değeri ^b	0,0035	
PFS		
Olay sayısı (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Medyan PFS (ay) (%95 GA)	3,78 (3,68, 5,32)	4,07 (3,75, 5,49)
HR (%95 GA)	0,9 (0,77, 1,05)	

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
ORR		
ORR n (%)^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Tam Yanıt n (%)	12 (3,1)	0
Kısmi Yanıt n (%)	67 (17)	20 (5,1)
DoR		
Medyan DoR (ay)	22,3	18,4

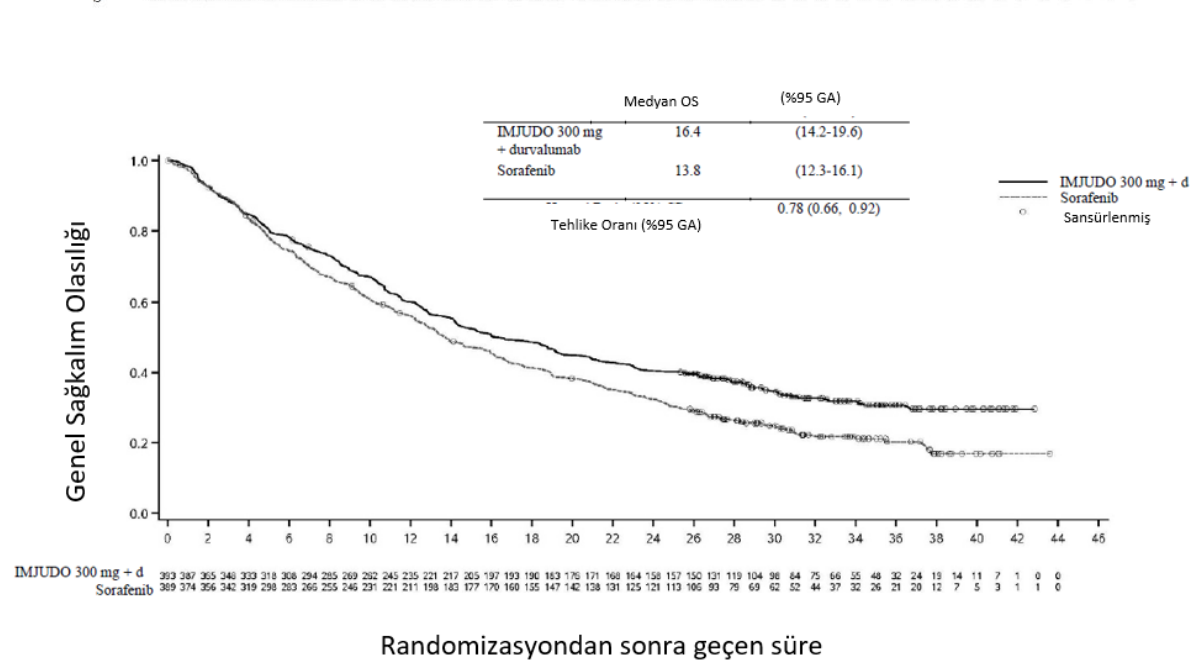
^a Ters Kaplan-Meier tekniği kullanılarak hesaplanmıştır (sansür göstergesi ters çevrilerek).

^b O'Brien Fleming tipi sınırı ve gözlemlenen olayların gerçek sayısını içeren bir Lan-DeMets alfa harcama fonksiyonuna dayanarak, IMJUDO 300 mg + durvalumab karşısında Sorafenib için istatistiksel anlamlılık beyan etme sınırı 0,0398'di (Lan and DeMets 1983).

^c Onaylanmış tam yanıt.

GA=Güven Aralığı

Şekil 1: OS'nin Kaplan-Meier eğrisi



5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tremelimumabın farmakokinetiği, monoterapi olarak, durvalumab ile kombinasyon halinde ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde değerlendirilmiştir.

Tremelimumabın farmakokinetiği, monoterapi olarak her 4 veya 12 haftada bir intravenöz olarak uygulanan 75 mg ila 750 mg veya 10 mg/kg arasındaki dozlarda veya 300mg'lık tek dozda uygulanan 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 ürünlerle kombinasyon halinde alan hastaları (n = 1605) içeren popülasyon FK analizine dayanarak, tahmini tremelimumab klerensi (CL) ve dağılım hacmi (Vd) sırasıyla 0,309 l/gün ve 6,33 l idi. Terminal yarı ömür yaklaşık 14,2 gündü.

Tremelimumabın birincil eliminasyon yolları, retiküloendotelial sistem yoluyla protein katabolizması veya hedef aracılı düzenlenmedir.

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 klerensi (CrCL) 60 ila 89 ml/dak) ve orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi (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 ayarlamasına yönelik potansiyel ihtiyaç belirlenemez. Bununla birlikte, IgG monoklonal antikorlarının klirensi primer olarak böbrek yoluyla gerçekleşmediğinden, böbrek fonksiyonundaki bir değişikliğin tremelimumab maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği (bilirubin $\leq$ NÜS ve AST $>$ NÜS veya bilirubin $>$ 1.0 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 $>$ $3.0 \times$ NÜS ve herhangi bir AST) tremelimumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir; bununla birlikte, IgG monoklonal antikorlarının klirensi primer olarak hepatik yollar yoluyla gerçekleşmediğinden, karaciğer fonksiyonundaki bir değişikliğin tremelimumab maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlarda toksisite

Sinomolgus maymunlarında yapılan 6 aylık kronik çalışmada tremelimumab tedavisi, doz sınırlayıcı olan inatçı diyare ve deri döküntüsü, 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, kalp, özofagus, dil, periportal karaciğer alanı, iskelet kası, prostat, uterus, hipofiz, göz (konjonktiva, ekstraoküler kaslar) ve beynin koroid pleksusunda 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 hiçbir NOAEL 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 maruziyete dayalı bir güvenlik marjı sağlamıştır.

Karsinojenite ve mutajenisite

Tremelimumabın karsinojenik ve genotoksik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında prostat ve uterusu mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Tremelimumab ile hayvanlarda doğurganlık çalışmaları yapılmadığından bu bulguların doğurganlıkla ilgisi bilinmemektedir. Üreme çalışmalarında tremelimumabın hamile sinomolgus maymunlarına organogenez döneminde uygulanması, anneye ait toksisite veya gebelik kayıpları, fetal ağırlık veya dış, iç organ, iskelet anormallikleri veya seçilmiş fetal organların ağırlıkları üzerindeki etkilerle ilişkili değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
 α,α -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.
Çalkamayınız.
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 koyu mavi flip-off alüminyum contalı Tip I cam flakonda 15 mL (toplam 300 mg tremelimumab) konsantresi. 1 adet tek dozluk flakon içeren ambalaj büyüklüğü.

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

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

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 flakonun atınız. Şişeyi çalkalamayınız.
- IMJUDO flakonundan/flakonlarından gerekli hacmi çekiniz ve %0.9 Sodyum Klorür Enjeksiyon veya %5 Dekstroz Enjeksiyon 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 çözeltilerin sterilitesini sağlamaya özen gösterilmelidir.
- İlacı çektikten sonra flakona tekrar girmeyiniz.
- Flakonda kalan kullanılmamış kısmı atınız.

Uygulama

- İnfüzyon çözeltisini, steril, düşük protein bağlayıcı 0,2 veya 0,22 mikron hat içi filtre içeren bir intravenöz hattan 60 dakikada intravenöz olarak uygulayınız.
- Aynı infüzyon hattından başka ilaçları birlikte uygulamayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2025/113

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.03.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ