

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

IMFINZI 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 50 mg de durvalumab.  
Um frasco para injetáveis de 2,4 ml de concentrado contém 120 mg de durvalumab.  
Um frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado contém 500 mg de durvalumab.

Durvalumab é produzido em células de mamíferos (ovário de hamster chinês) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis. A solução tem um pH aproximado de 6,0 e uma osmolaridade aproximada de 400 mOsm/kg.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

IMFINZI em monoterapia é indicado para o tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) irressecável, localmente avançado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 em  $\geq 1\%$  das células do tumor e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de cancro.

#### Teste ao PD-L1 para doentes com CPCNP localmente avançado

Doentes com CPCNP localmente avançado devem ser considerados para tratamento com base na expressão de PD-L1 no tumor confirmada por um teste validado (ver secção 5.1).

#### Posologia

A dose recomendada de IMFINZI é 10 mg/kg administrado por perfusão intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou um máximo de 12 meses.

Recomenda-se a continuação do tratamento para doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até confirmação da progressão da doença.

Não se recomenda aumento ou redução de dose. Pode ser necessário suspender ou descontinuar a dose com base na segurança e tolerabilidade individuais.

As recomendações para a gestão de reações adversas imunomediadas estão descritas na Tabela 1 (ver secção 4.4).

**Tabela 1. Alterações de tratamento recomendadas para IMFINZI e recomendações de gestão**

<b>Reações adversas</b>	<b>Gravidade<sup>a</sup></b>	<b>Alteração de tratamento IMFINZI</b>	<b>Tratamento corticosteroide salvo indicação em contrário</b>
Pneumonite/doença pulmonar intersticial imunomediada	Grau 2	Suspender dose	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	1 a 4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
Hepatite imunomediada	Grau 2 com ALT ou AST > 3-5 x LSN e/ou bilirrubina total > 1,5-3 x LSN	Suspender dose	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 3 com AST ou ALT > 5-≤ 8 x LSN ou bilirrubina total > 3-≤ 5 x LSN		
	Grau 3 com AST ou ALT > 8 x LSN ou bilirrubina total > 5 x LSN	Descontinuar permanentemente	
	ALT ou AST simultaneamente > 3 x LSN e bilirrubina total > 2 x LSN sem outra causa		
Colite ou diarreia imunomediada	Grau 2	Suspender dose	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	
Hipertiroidismo imunomediado	Grau 2-4	Suspender dose até clinicamente estável	Tratamento sintomático, ver secção 4.8
Hipotiroidismo imunomediado	Grau 2-4	Sem alterações	Iniciar terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica

<b>Reações adversas</b>	<b>Gravidade<sup>a</sup></b>	<b>Alteração de tratamento IMFINZI</b>	<b>Tratamento corticoesteroide salvo indicação em contrário</b>
Insuficiência suprarrenal ou hipofisite/hipofunção hipofisária imunomediada	Grau 2-4	Suspender dose até clinicamente estável	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual e terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 imunomediada	Grau 2-4	Sem alterações	Iniciar tratamento com insulina conforme indicação clínica
Nefrite imunomediada	Grau 2 com creatinina sérica > 1,5-3 x (LSN ou valor inicial)	Suspender dose	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 3 com creatinina sérica > 3 x valor inicial ou > 3-6 x LSN; Grau 4 com creatinina sérica > 6 x LSN	Descontinuar permanentemente	
Erupção cutânea ou dermatite imunomediada	Grau 2 durante > 1 semana	Suspender dose	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 3		
	Grau 4	Descontinuar permanentemente	
Miocardite imunomediada	Grau 2	Suspender dose <sup>b</sup>	Iniciar 2 a 4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 3 ou 4, ou qualquer Grau com biópsia positiva	Descontinuar permanentemente	
Miosite/polimiosite imunomediada	Grau 2 ou 3	Suspender dose	Iniciar 1 a 4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual
	Grau 4	Descontinuar permanentemente <sup>c</sup>	
Reações relacionadas com a perfusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou diminuir a taxa de perfusão	Pode ser considerada terapêutica prévia para profilaxia de reações subsequentes à perfusão
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	
Infeção	Grau 3 ou 4	Suspender dose até clinicamente estável	
Outras reações adversas imunomediadas	Grau 3	Suspender dose	Considerar dose inicial de 1 mg/kg/dia a 4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de
	Grau 4	Descontinuar permanentemente	

Reações adversas	Gravidade <sup>a</sup>	Alteração de tratamento IMFINZI	Tratamento corticosteroide salvo indicação em contrário
			uma redução gradual

<sup>a</sup> Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos, versão 4.03. ALT: alaninaminotransferase; AST: aspartataminotransferase; LSN: limite superior da normalidade.

<sup>b</sup> Se não houver melhoria dentro de 3 a 5 dias, apesar dos corticosteroides, iniciar imediatamente terapia imunossupressora adicional. Após resolução (Grau 0), deve ser iniciada a redução gradual de corticosteroide e continuada durante pelo menos 1 mês, após o qual IMFINZI pode ser reiniciado com base no julgamento clínico.

<sup>c</sup> Descontinuar permanentemente IMFINZI se a reação adversa não melhorar para  $\leq$  Grau 1 dentro de 30 dias ou se houver sinais de insuficiência respiratória

Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve ser realizada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras etiologias. Pode ser considerado o aumento da dose de corticosteroides e/ou a utilização adicional de imunossupressores sistêmicos, se houver um agravamento ou não houver melhoria. Após melhoria para Grau  $\leq$  1, deve ser iniciada redução gradual do corticosteroide e mantida durante pelo menos 1 mês. Após suspensão, IMFINZI pode ser reiniciado dentro de 12 semanas se as reações adversas melhorarem para Grau  $\leq$  1 e a dose de corticosteroide tiver sido reduzida para  $\leq$  10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O IMFINZI deve ser descontinuado permanentemente para reações adversas imunomediadas recorrentes de Grau 3 ou 4 (graves ou com risco de vida).

Para reações adversas não imunomediadas, considerar a suspensão de IMFINZI para reações adversas de Grau 2 e 3 até  $\leq$  Grau 1 ou valor inicial. IMFINZI deve ser descontinuado para reações adversas de Grau 4 (com exceção de alterações laboratoriais de Grau 4, sobre as quais a decisão de descontinuar se deve basear no acompanhamento de sinais/sintomas clínicos e no julgamento clínico).

#### Populações especiais

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de IMFINZI em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste de dose para doentes idosos ( $\geq$  65 anos de idade) (ver secção 5.1). Dados de doentes com 75 anos de idade ou superior são limitados.

##### *Compromisso renal*

Não é recomendado ajuste da dose de IMFINZI em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Dados de doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para tirar conclusões sobre esta população (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Dados de doentes com compromisso hepático moderado e grave são limitados. Devido ao menor envolvimento dos processos hepáticos na depuração de durvalumab não é recomendado ajuste da dose de IMFINZI em doentes com compromisso hepático dado que não é esperada diferença na exposição (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

IMFINZI destina-se a utilização intravenosa. A solução tem de ser administrada por perfusão intravenosa durante 60 minutos (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

##### Pneumonite imunomediada

Pneumonite ou doença pulmonar intersticial imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem qualquer outra etiologia evidente, ocorreu em doentes a receber IMFINZI.

A pneumonite por radiação é frequentemente observada em doentes a receber radioterapia pulmonar e a apresentação clínica da pneumonite e pneumonite por radiação é muito semelhante. No Estudo PACIFIC, em doentes que completaram tratamento com pelo menos 2 ciclos de quimiorradiação concomitante no período de 1 a 42 dias que antecedeu o início do ensaio, pneumonite ou pneumonite por radiação ocorreram em 161 (33,9%) doentes no grupo de tratamento IMFINZI e 58 (24,8%) no grupo placebo, incluindo Grau 3 (3,4% vs. 3,0%) e Grau 5 (1,1% vs. 1,7%) (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de pneumonite ou pneumonite por radiação. Doentes com suspeita de pneumonite devem ser avaliados com exames imagiológicos e tratados conforme recomendado na secção 4.2.

##### Hepatite imunomediada

Hepatite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, ocorreu em doentes a receber IMFINZI (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações das análises hepáticas no início e periodicamente durante o tratamento com IMFINZI, e conforme indicado com base na avaliação clínica. A hepatite imunomediada deve ser tratada conforme recomendado na secção 4.2.

##### Colite imunomediada

Colite ou diarreia imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, ocorreu em doentes a receber IMFINZI (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de colite ou diarreia e tratados conforme recomendado na secção 4.2.

##### Endocrinopatias imunomediadas

###### Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Hipotiroidismo e hipertiroidismo (incluindo tiroidite) imunomediados ocorreram em doentes a receber IMFINZI, e o hipotiroidismo pode seguir-se ao hipertiroidismo (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações das análises da função tiroideia no início e periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica. O hipotiroidismo e hipertiroidismo (incluindo tiroidite) imunomediados devem ser tratados conforme recomendado na secção 4.2.

###### Insuficiência suprarrenal

Insuficiência suprarrenal imunomediada ocorreu em doentes a receber IMFINZI (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal. Para insuficiência suprarrenal sintomática, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2.

###### Diabetes mellitus tipo 1

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada ocorreu em doentes a receber IMFINZI (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas clínicos de diabetes mellitus tipo 1. Para doentes com diabetes mellitus tipo 1 sintomática, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2.

#### Hipofisite/hipofunção hipofisária

Hipofisite ou hipofunção hipofisária imunomediadas ocorreram em doentes a receber IMFINZI (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas clínicos de hipofisite ou hipofunção hipofisária. Nos casos de hipofisite ou hipofunção hipofisária sintomáticas, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2.

#### Nefrite imunomediada

Nefrite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, ocorreu em doentes a receber IMFINZI (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações das análises da função renal no início e periodicamente durante o tratamento com IMFINZI e tratados como recomendado na secção 4.2.

#### Erupção cutânea imunomediada

Erupção cutânea ou dermatite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, ocorreu em doentes a receber IMFINZI (ver secção 4.8). Acontecimentos de Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica foram notificados em doentes tratados com inibidores PD-1. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de erupção cutânea ou dermatite e tratados como recomendado na secção 4.2.

#### Outras reações adversas imunomediadas

Considerando o mecanismo de ação de IMFINZI, outras potenciais reações adversas imunomediadas podem ocorrer. As seguintes reações adversas imunomediadas foram notificadas em menos de 1% dos doentes tratados com IMFINZI em monoterapia em ensaios clínicos (n = 1889): miocardite, miosite, polimiosite. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas e tratados como recomendado na secção 4.2. Acontecimentos de pancreatite foram notificados em doentes no programa de estudo clínico. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas e tratados como recomendado para outras reações adversas imunomediadas, na secção 4.2.

#### Reações relacionadas com a perfusão

Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão. Foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão em doentes a receber IMFINZI (ver secção 4.8). Reações relacionadas com a perfusão devem ser tratadas como recomendado na secção 4.2.

#### Doentes excluídos dos ensaios clínicos

Os doentes com as seguintes condições foram excluídos do Estudo PACIFIC: uma avaliação inicial de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) com pontuação  $\geq 2$ ; doença autoimune ativa ou previamente documentada nos 2 anos anteriores ao início do estudo; uma história de imunodeficiência; uma história de reações adversas imunomediadas graves; condições médicas que obrigaram a imunossupressão sistémica, com exceção de doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos ( $\leq 10$  mg/dia de prednisona ou equivalente); tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou doentes a receber uma vacina viva atenuada nos 30 dias anteriores ou posteriores ao início do IMFINZI. Na ausência de dados, durvalumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não se recomenda a utilização de corticosteroides sistémicos ou imunossupressores antes de iniciar durvalumab, exceto doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos ( $\leq 10$  mg/dia de prednisona ou equivalente), devido ao seu potencial para interferir com a atividade farmacodinâmica e eficácia de durvalumab. No entanto, os corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores podem ser utilizados após o início de durvalumab para tratar reações adversas relacionadas com a imunidade (ver secção 4.4).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa farmacocinética (PK) com durvalumab. Dado que as principais vias de eliminação de durvalumab são o catabolismo proteico através do sistema reticuloendotelial ou o arranjo mediado pelo alvo terapêutico, não são esperadas interações medicamentosas metabólicas.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com durvalumab e durante pelo menos 3 meses após a última dose de durvalumab.

##### Gravidez

Não existem dados sobre o uso de durvalumab em mulheres grávidas. Com base no seu mecanismo de ação, durvalumab tem o potencial de afetar a manutenção da gravidez e, num modelo de gravidez alogénica em murino, o bloqueio da sinalização PD-L1 resultou num aumento da perda fetal. Estudos com durvalumab em animais não são indicativos de toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Sabe-se que a IgG1 humana atravessa a barreira placentária e foi confirmada a transferência placentária de durvalumab em estudos em animais. Durvalumab pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida e não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última dose.

##### Amamentação

Desconhece-se se o durvalumab é excretado no leite materno. Dados toxicológicos disponíveis em macacos cinomolgos mostraram níveis baixos de durvalumab no leite materno no Dia 28 após o nascimento (ver secção 5.3). Em humanos, os anticorpos podem ser transferidos para o leite materno, mas o potencial para absorção e danos no recém-nascido é desconhecido. No entanto, um risco potencial para a criança amamentada não pode ser excluído. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação ou interrupção da terapêutica com durvalumab, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados sobre os possíveis efeitos de durvalumab na fertilidade em humanos ou animais.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de durvalumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A segurança de IMFINZI (10 mg/kg) foi avaliada no Estudo PACIFIC (n = 475) em doentes com CPCNP irressecável, localmente avançado que tinham completado o tratamento com pelo menos 2 ciclos de quimiorradiação concomitante dentro de 1 a 42 dias anteriores ao início do estudo. Nesta população de doentes, as reações adversas mais frequentes foram tosse (40,2% vs. 30,3% no placebo), infeções das vias respiratórias superiores (26,1% vs. 11,5% no placebo) e erupção cutânea (21,7% vs. 12,0% no placebo). A reação adversa de Grau 3-4 mais frequente foi a pneumonia (6,5% vs. 5,6% no placebo). A incidência global de reações adversas de Grau 3 ou 4 foi de 12,8% no braço IMFINZI vs. 9,8% no placebo.

##### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 2 lista a incidência de reações adversas em doentes com CPCNP irressecável, localmente avançado no Estudo PACIFIC, com base na frequência desse tipo de reação adversa, independentemente da causalidade avaliada pelo investigador. As reações adversas medicamentosas são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA. Em cada classe de sistemas de



órgãos, as reações adversas medicamentosas são apresentadas em frequência decrescente. A categoria de frequência correspondente a cada Reação Adversa Medicamentosa (RAM) é definida como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2. Reações adversas medicamentosas em doentes com CPCNP irressecável, localmente avançado, tratados com IMFINZI a 10 mg/kg**

	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)
<b>Infeções e infestações</b>			
Infeções das vias respiratórias superiores <sup>a</sup>	Muito frequentes	26,1	0,4
Pneumonia <sup>b,c</sup>	Muito frequentes	17,1	6,5
Infeções dentárias e dos tecidos moles da boca <sup>d</sup>	Frequentes	3,6	0
Candidíase oral	Frequentes	3,2	0
Gripe	Frequentes	2,5	0
<b>Doenças endócrinas</b>			
Hipotiroidismo <sup>e</sup>	Muito frequentes	11,6	0,2
Hipertiroidismo <sup>f</sup>	Frequentes	8,2	0
Insuficiência suprarrenal	Pouco frequentes	0,2	0
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	Pouco frequentes	0,2	0,2
Hipofisite/ Hipofunção hipofisária	Raros <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
Diabetes insípida	Raros <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
<b>Cardiopatas</b>			
Miocardite	Raros <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
Tosse/tosse produtiva <sup>h</sup>	Muito frequentes	40,2	0,6
Pneumonite <sup>b</sup>	Muito frequentes	12,6	1,7
Disfonia	Frequentes	3,8	0
Doença pulmonar intersticial	Pouco frequentes	0,6	0
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Diarreia	Muito frequentes	18,3	0,6
Dor abdominal <sup>i</sup>	Muito frequentes	10,1	0,4
Colite <sup>j</sup>	Frequentes	1,1	0,2
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
Aspartataminotransferase aumentada ou Alaninaminotransferase aumentada <sup>k</sup>	Frequentes	6,1	1,9
Hepatite <sup>c,l</sup>	Pouco frequentes	0,6	0
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Erupção cutânea <sup>m</sup>	Muito frequentes	21,7	0,6
Prurido <sup>n</sup>	Muito frequentes	12,4	0
Dermatite	Frequentes	1,5	0
Suores noturnos	Frequentes	2,3	0
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Mialgia	Frequentes	8,0	0,2
Miosite	Pouco frequentes	0,4	0
Polimiosite <sup>c</sup>	Raros <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
Creatininemia aumentada	Frequentes	4,6	0,2
Disúria	Frequentes	2,3	0

	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)
	Pouco frequentes	0,4	0
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Pirexia	Muito frequentes	14,7	0,2
Edema periférico	Frequentes	7,8	0
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			
Reação associada a perfusão <sup>p</sup>	Frequentes	1,9	0

<sup>a</sup> inclui laringite, nasofaringite, abscesso periamigdalino, faringite, rinite, sinusite, tonsilite, traqueobronquite e infeção das vias respiratórias superiores.

<sup>b</sup> inclui infeção pulmonar, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia por adenovírus, pneumonia bacteriana, pneumonia por citomegalovírus, pneumonia por hemófilo, pneumonia por *Klebsiella*, pneumonia necrosante, pneumonia pneumocócica e pneumonia estreptocócica.

<sup>c</sup> pneumonite fatal e pneumonia fatal foram notificadas numa taxa semelhante entre o grupo tratado com IMFINZI e o grupo placebo no Estudo PACIFIC; hepatite fatal e polimiosite fatal foram notificadas noutros ensaios clínicos.

<sup>d</sup> inclui gengivite, infeção oral, periodontite, pulpite dentária, abscesso dentário e infeção dental.

<sup>e</sup> inclui hipotiroidismo autoimune e hipotiroidismo.

<sup>f</sup> inclui hipertiroidismo, tiroidite autoimune, tiroidite, tiroidite subaguda e doença de *Basedow*.

<sup>g</sup> frequência é baseada em acontecimentos não observados no Estudo PACIFIC mas observados noutros ensaios clínicos.

<sup>h</sup> inclui tosse e tosse produtiva.

<sup>i</sup> inclui dor abdominal, dor no baixo-ventre, dor no abdómen superior e dor do flanco.

<sup>j</sup> inclui colite, enterite, enterocolite e proctite.

<sup>k</sup> inclui alaninaminotransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas.

<sup>l</sup> inclui hepatite autoimune, hepatite tóxica, lesão traumática hepatocelular, hepatite aguda e hepatotoxicidade.

<sup>m</sup> inclui erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção maculosa, erupção cutânea maculopapulosa, erupção papulosa, erupção pruriginosa, erupção pustulosa, eritema, eczema e erupção cutânea.

<sup>n</sup> inclui prurido generalizado e prurido.

<sup>o</sup> inclui nefrite autoimune, nefrite tubulointersticial, nefrite, glomerulonefrite e glomerulonefrite membranosa.

<sup>p</sup> inclui reação associada a perfusão intravenosa e urticária com início no dia da dosagem ou 1 dia após a dosagem.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

O IMFINZI é mais frequentemente associado a reações adversas imunomediadas. A maioria destas, incluindo as reações graves, resolveu-se após início de terapia médica apropriada ou interrupção de IMFINZI. Os dados relativos às seguintes reações adversas imunomediadas refletem a base de dados de segurança combinada de 1889 doentes que inclui o Estudo PACIFIC e dois estudos adicionais (um ensaio clínico de múltiplas coortes, aberto, em doentes com tumores sólidos avançados, e um estudo aberto em doentes com CPCNP localmente avançado ou metastático). Em todos os estudos, o IMFINZI foi administrado numa dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas. As recomendações de tratamento para estas reações adversas estão descritas na secção 4.4.

#### *Pneumonite imunomediada*

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, (n = 1889 múltiplos tipos de tumores), a pneumonite imunomediada ocorreu em 79 (4,2%) doentes, incluindo Grau 3 em 12 (0,6%) doentes, Grau 4 em 1 (< 0,1%) doente, e Grau 5 em 5 (0,3%) doentes. A mediana de tempo de início foi de 53 dias (intervalo: 1-341 dias). Quarenta e cinco dos 79 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia), e 2 doentes também receberam infliximab. IMFINZI foi descontinuado em 26 doentes. A resolução ocorreu em 42 doentes.

A pneumonite imunomediada ocorreu mais frequentemente em doentes do Estudo PACIFIC que completaram tratamento com quimiorradiação concomitante no período de 1 a 42 dias antes do início do estudo (10,7%) do que em outros doentes da base de dados de segurança combinada (2,0%).

No Estudo PACIFIC, (n = 475 no braço IMFINZI e n = 234 no braço placebo) ocorreu pneumonite imunomediada em 51 (10,7%) doentes no grupo de tratamento IMFINZI e em 16 (6,8%) doentes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 8 (1,7%) doentes com IMFINZI vs. 6 (2,6%) doentes com placebo e Grau 5 (fatal) em 4 (0,8%) doentes com IMFINZI vs. 3 (1,3%) doentes com placebo. A mediana de tempo de início no grupo tratado com IMFINZI foi de 53 dias (intervalo: 1–341 dias) vs. 55,5 dias (intervalo: 0–231 dias) no grupo placebo. No grupo tratado com IMFINZI, 44 dos 51 doentes receberam corticosteroides sistêmicos, incluindo 28 doentes que receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia), e 2 doentes também receberam infliximab. No grupo placebo, 11 dos 16 doentes receberam corticosteroides sistêmicos, incluindo 9 doentes que receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). A resolução ocorreu em 27 doentes no grupo tratado com IMFINZI vs. 6 no placebo.

#### Hepatite imunomediada

No base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a hepatite imunomediada ocorreu em 19 (1,0%) doentes, incluindo Grau 3 em 11 (0,6%) doentes e Grau 5 (fatal) em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo de início foi de 70 dias (intervalo: 15–312 dias). Treze dos 19 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um doente também recebeu tratamento com micofenolato. IMFINZI foi descontinuado em 4 doentes. A resolução ocorreu em 13 doentes.

#### Colite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a colite ou diarreia imunomediada ocorreu em 31 (1,6%) doentes, incluindo Grau 3 em 6 (0,3%) doentes e Grau 4 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo de início foi de 74 dias (intervalo: 1–365 dias). Dezasseis dos 31 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um doente também recebeu tratamento com infliximab. IMFINZI foi descontinuado em 8 doentes. A resolução ocorreu em 23 doentes.

#### Endocrinopatias imunomediadas

##### *Hipotiroidismo*

Na base de dados de segurança combinada com IMFINZI em monoterapia, o hipotiroidismo imunomediado ocorreu em 137 (7,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo de início foi de 85 dias (intervalo: 9–378 dias). Dos 137 doentes, 134 doentes receberam terapêutica de substituição hormonal e dois doentes receberam doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) para o hipotiroidismo, seguido de substituição hormonal. Nenhum doente descontinuou IMFINZI devido a hipotiroidismo.

##### *Hipertiroidismo*

Na base de dados de segurança combinada com IMFINZI em monoterapia, o hipertiroidismo imunomediado ocorreu em 34 (1,8%) doentes, não ocorreram casos de Grau 3 ou 4. A mediana de tempo de início foi de 41 dias (intervalo: 14–195 dias). Vinte e seis dos 34 doentes receberam terapêutica médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo ou bloqueador beta), 12 doentes receberam tiroxina quando o hipertiroidismo transitou para hipotiroidismo, 12 doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 3 dos 12 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides sistêmicos (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Nenhum doente descontinuou IMFINZI devido a hipertiroidismo. Oito doentes tiveram hipotiroidismo após hipertiroidismo.

##### *Insuficiência suprarrenal*

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a insuficiência suprarrenal imunomediada ocorreu em 7 (0,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo de início foi de 141 dias (intervalo: 70–265 dias). Os 7 doentes receberam corticosteroides sistêmicos; 2 dos 7 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). IMFINZI não foi descontinuado em nenhum doente devido a insuficiência suprarrenal. A resolução ocorreu em 1 doente.

### Diabetes mellitus tipo 1

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a diabetes *mellitus* tipo 1 imunomediada ocorreu em 1 (< 0,1%) doente (Grau 3). IMFINZI foi descontinuado devido à diabetes *mellitus* tipo 1. O tempo de início foi de 42 dias. Este doente recebeu insulina.

### Hipofisite/Hipofunção hipofisária

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, o hipofunção hipofisária imunomediada ocorreu em 1 (< 0,1%) doente (Grau 3). Este doente recebeu tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e IMFINZI não foi descontinuado.

### Nefrite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a nefrite imunomediada ocorreu em 3 (0,2%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo de início foi de 95 dias (intervalo: 28-239 dias). Dois (0,1%) doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). IMFINZI foi descontinuado nos 3 doentes. A resolução ocorreu em 2 doentes.

### Erupção cutânea imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a erupção cutânea ou dermatite imunomediada ocorreu em 30 (1,6%) doentes, incluindo Grau 3 em 7 (0,4%) doentes. A mediana de tempo de início foi de 74 dias (intervalo: 1-365 dias). Onze dos 30 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). IMFINZI foi descontinuado em 2 doentes. A resolução ocorreu em 18 doentes.

### Reações relacionadas com a perfusão

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, as reações relacionadas com a perfusão ocorreram em 35 (1,9%) doentes, incluindo Grau 3 em 5 (0,3%) doentes.

### Alterações laboratoriais

No Estudo PACIFIC, em doentes tratados com durvalumab, a proporção de doentes que tiveram agravamento das alterações laboratoriais desde o valor inicial foi a seguinte: 38,5% (todos os Graus), 2,3% (Graus 3-4) para alaninaminotransferase aumentada; 36,0% (todos os Graus), 2,8% (Graus 3-4) para aspartataminotransferase aumentada; 16,3% (todos os Graus) para creatinina aumentada; 26,5% (todos os Graus) para imunoglobulina tiroestimulante (TSH) elevada > LSN e acima do valor inicial; 31,9% (todos os Graus) para TSH diminuída < LIN (limite inferior da normalidade) e abaixo do valor inicial.

### Imunogenicidade

Dos 1570 doentes que foram tratados com IMFINZI 10 mg/kg a cada 2 semanas e avaliáveis para a presença de anticorpos antimedicação (ADAs), 2,9% (45/1570) dos doentes apresentaram testes positivos para ADAs emergentes do tratamento. Anticorpos neutralizantes (nAbs) contra durvalumab foram detetados em 0,5% (8/1570) dos doentes. A presença de ADAs não teve efeito clínico relevante na segurança. Existe um número insuficiente de doentes para determinar o impacto de ADA na eficácia. Baseado na análise farmacocinética (PK) populacional, é esperada uma exposição ligeiramente inferior em doentes positivos para ADA contudo, a redução da exposição PK é inferior a 30% comparativamente a um doente típico e não é considerada clinicamente relevante.

### Idosos

Não foram notificadas diferenças globais na segurança entre idosos ( $\geq 65$  anos) e doentes mais novos. Os dados de doentes CPCNP com idade igual e superior a 75 anos são limitados.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com durvalumab. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas, e tratamento sintomático apropriado imediatamente instituído.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC28

#### Mecanismo de ação

A expressão do ligando-1 da proteína de morte celular programada (PD-L1) é uma resposta imune adaptativa que ajuda os tumores a evitar a deteção e a eliminação pelo sistema imunitário. O PD-L1 pode ser induzido por sinais inflamatórios (p.ex. IFN-*gamma*) e pode ser expresso em células tumorais e em células imunitárias associadas ao tumor no microambiente tumoral. O PD-L1 bloqueia o funcionamento das células-T e a ativação através da interação com PD-1 e CD80 (B7.1). Ao ligar-se aos seus recetores, o PD-L1 reduz a atividade citotóxica da célula-T, a proliferação e a produção de citocina.

O durvalumab é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina G1 *kappa* (IgG1 $\kappa$ ), totalmente humano, que bloqueia seletivamente a interação do PD-L1 com PD-1 e CD80 (B7.1). O durvalumab não induz anticorpos dependentes de citotoxicidade mediada por células (ADCC). O bloqueio seletivo das interações PD-L1/PD-1 e PD-L1/CD80 aumenta a resposta imunitária antitumoral e aumenta a ativação das células-T.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de IMFINZI foi avaliada no Estudo PACIFIC, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em 713 doentes com CPCNP irrissecável, localmente avançado. Os doentes tinham completado pelo menos 2 ciclos de quimioterapia definitiva baseada em platina associada a radioterapia entre 1 a 42 dias antes de iniciarem o estudo e tinham um estado de desempenho ECOG de 0 ou 1. Noventa e dois por cento dos doentes tinha recebido uma dose total de 54 a 66 Gy de radiação. O estudo excluiu doentes que tinham progredido após quimiorradioterapia, doentes com exposição prévia a qualquer anti-PD-1 ou anticorpo anti-PD-L1, doentes com doença autoimune ativa ou previamente documentada nos 2 anos anteriores ao início do estudo; uma história de imunodeficiência; uma história de reações adversas imunomediadas graves; condições médicas que requerem imunossupressão sistémica exceto doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infeção pelo VIH ou doentes a receber vacina viva atenuada durante 30 dias antes ou após iniciarem IMFINZI. Os doentes foram aleatorizados 2:1 para receber IMFINZI 10 mg/kg (n = 476) ou placebo 10 mg/kg (n = 237) através de perfusão intravenosa a cada 2 semanas até 12 meses ou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença confirmada. A aleatorização foi estratificada por género, idade (< 65 anos vs.  $\geq$  65 anos) e estado tabágico (fumador vs. não-fumador). Aos doentes com doença controlada aos 12 meses foi dada a opção de reiniciar tratamento após progressão da doença. Avaliações tumorais foram realizadas a cada 8 semanas durante os primeiros 12 meses e depois posteriormente a cada 12 semanas.

Os doentes foram incluídos independentemente do seu nível de expressão tumoral PD-L1. Quando disponíveis amostras de tecido tumoral de arquivo, recolhidas antes da quimiorradioterapia, foram testadas retrospectivamente para a expressão de PD-L1 em células tumorais (CT) utilizando o ensaio imuno-histoquímico (IHC) VENTANA PD-L1 (SP263). Dos 713 doentes aleatorizados, 63% dos doentes forneceram uma amostra de tecido de qualidade e quantidade suficiente para determinar a expressão de PD-L1 e em 37% dos doentes essa expressão era desconhecida.

As características demográficas e iniciais da doença foram bem equilibradas entre os braços do estudo. A demografia inicial da população global do estudo foi a seguinte: homens (70%), idade  $\geq 65$  anos (45%), idade  $\geq 75$  anos (8%), caucasianos (69%), asiáticos (27%), outros (4%), fumador (16%), ex-fumador (75%), não-fumador (9%), Estado de Desempenho ECOG 0 (49%), Estado de Desempenho ECOG 1 (51%). As características da doença foram as seguintes: Estadio IIIA (53%), Estadio IIIB (45%), sub-grupos histológicos escamoso (46%), não-escamoso (54%). Dos 451 doentes com expressão PD-L1 disponível, 67% apresentavam CT  $\geq 1\%$  [PD-L1 CT 1-24% (32%), PD-L1 CT  $\geq 25\%$  (35%)] e 33% tinham CT  $< 1\%$ .

Os dois parâmetros de avaliação primários do estudo foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS) de IMFINZI vs. placebo. Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram PFS aos 12 meses (PFS 12) e 18 meses (PFS 18) desde a aleatorização e Tempo desde a Aleatorização até Progressão Secundária (PFS2). A PFS foi avaliada por um Comité Central Independente em Ocultação (CCIO) de acordo com RECIST v1.1.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS no grupo de tratamento IMFINZI em comparação com o grupo placebo [*hazard ratio* (HR) = 0,52 (IC 95%: 0,42; 0,65),  $p < 0,0001$ ]. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS no grupo de tratamento IMFINZI em comparação com o grupo placebo [HR = 0,68 (IC 95%: 0,53; 0,87),  $p = 0,00251$ ]. Ver Tabela 3 e Figuras 1 e 2.

**Tabela 3. Resultados de eficácia para o Estudo PACIFIC<sup>a</sup>**

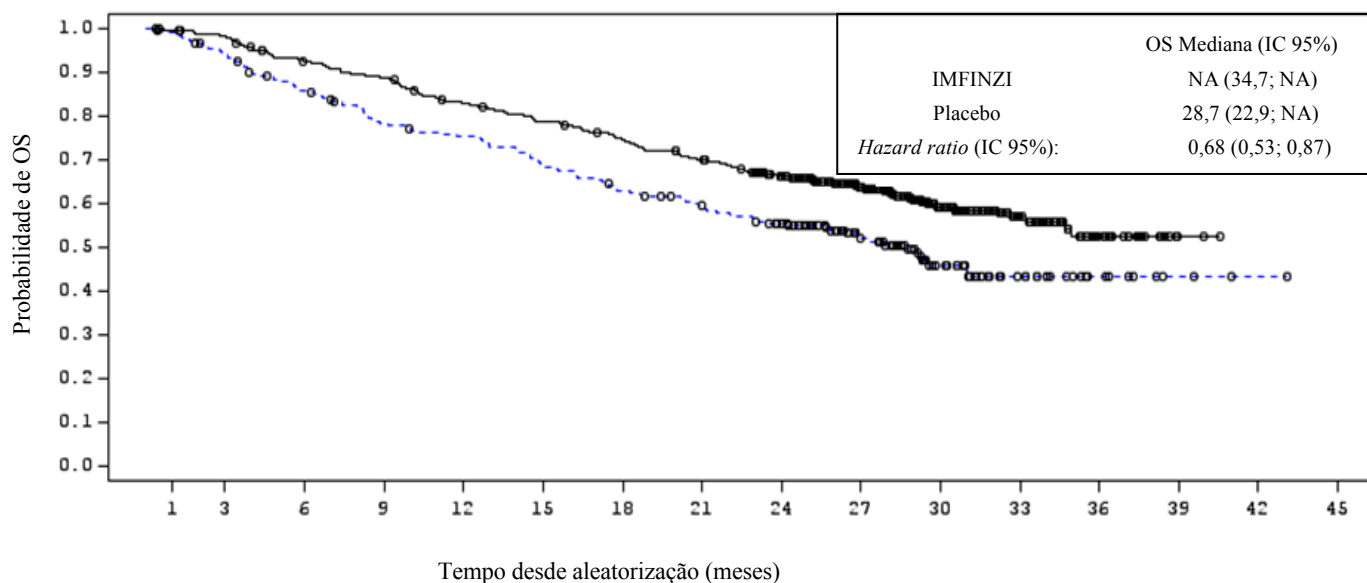
	<b>IMFINZI (n = 476)</b>	<b>Placebo (n = 237)</b>
<b>OS</b>		
Número de mortes (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)
<b>Mediana (meses) (IC 95%)</b>	NA (34,7; NA)	28,7 (22,9; NA)
HR (IC 95%)	0,68 (0,53; 0,87)	
valor- <i>p</i> bilateral	0,00251	
<b>OS aos 24 meses (%) (IC 95%)</b>	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)
valor- <i>p</i>	0,005	
<b>PFS</b>		
Número de acontecimentos (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)
<b>PFS mediana (meses) (IC 95%)</b>	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
HR (IC 95%)	0,52 (0,42; 0,65)	
valor- <i>p</i>	$p < 0,0001$	
<b>PFS aos 12 meses (%) (IC 95%)</b>	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3% (29,0%; 41,7%)
<b>PFS aos 18 meses (%) (IC 95%)</b>	44,2% (37,7%; 50,5%)	27,0% (19,9%; 34,5%)
<b>PFS2</b>		
<b>PFS2<sup>b</sup> mediana (meses) (IC 95%)</b>	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)
HR (IC 95%)	0,58 (0,46; 0,73)	
valor- <i>p</i>	$p < 0,0001$	

<sup>a</sup> A análise da OS foi realizada aproximadamente 13 meses após a análise primária da PFS.

<sup>b</sup> PFS2 é definida como o tempo desde a data de aleatorização até à data de progressão secundária (definida pela prática padrão local) ou morte.

NA: Não Atingida

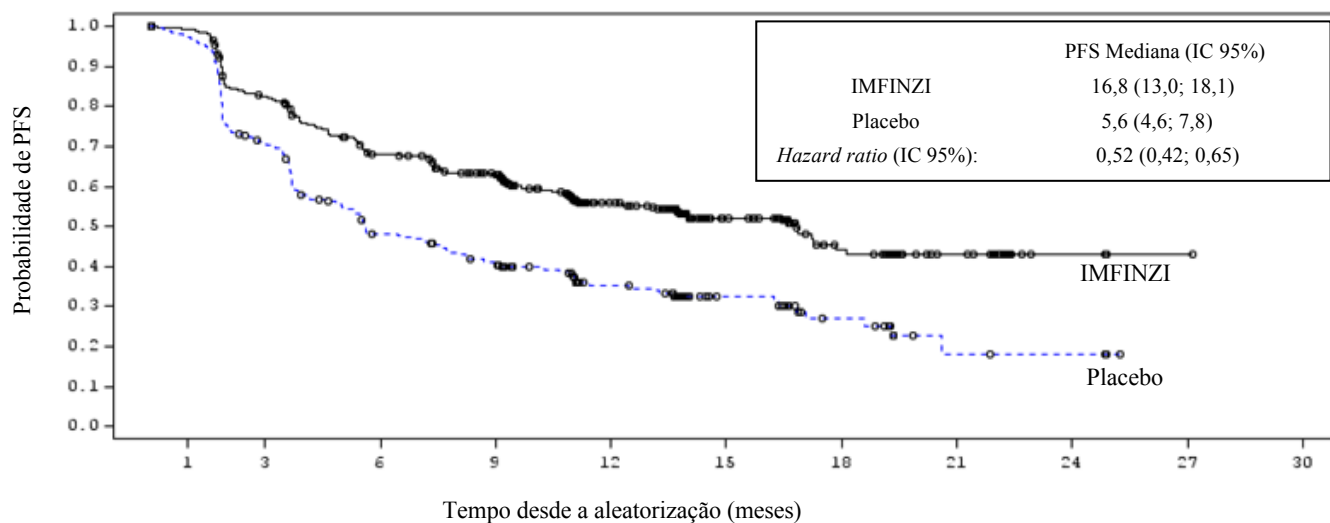
**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da OS**



Número de doentes em risco

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

**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da PFS**



Número de doentes em risco

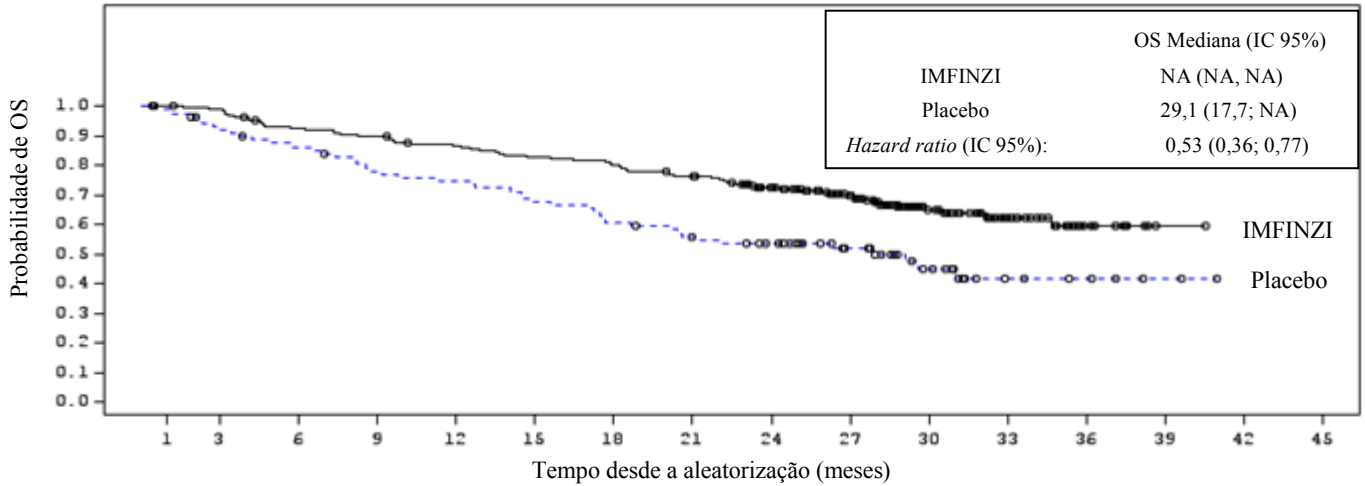
Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

As melhorias na PFS e OS favoráveis aos doentes a receber IMFINZI comparativamente aos que receberam placebo foi consistentemente observada em todos os subgrupos pré-definidos analisados, incluindo etnia, idade, género, história tabágica, estado da mutação EGFR e histologia.

*Análise de subgrupo post-hoc pela expressão de PD-L1*

Análises de subgrupo adicionais foram realizadas para avaliar a eficácia pela expressão de PD-L1 do tumor ( $\geq 25\%$ , 1-24%,  $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$ ) e para doentes cujo estado de PD-L1 não pode ser estabelecido (PD-L1 desconhecido). Os resultados de PFS e OS estão resumidos nas Figuras 3, 4, 5 e 6.

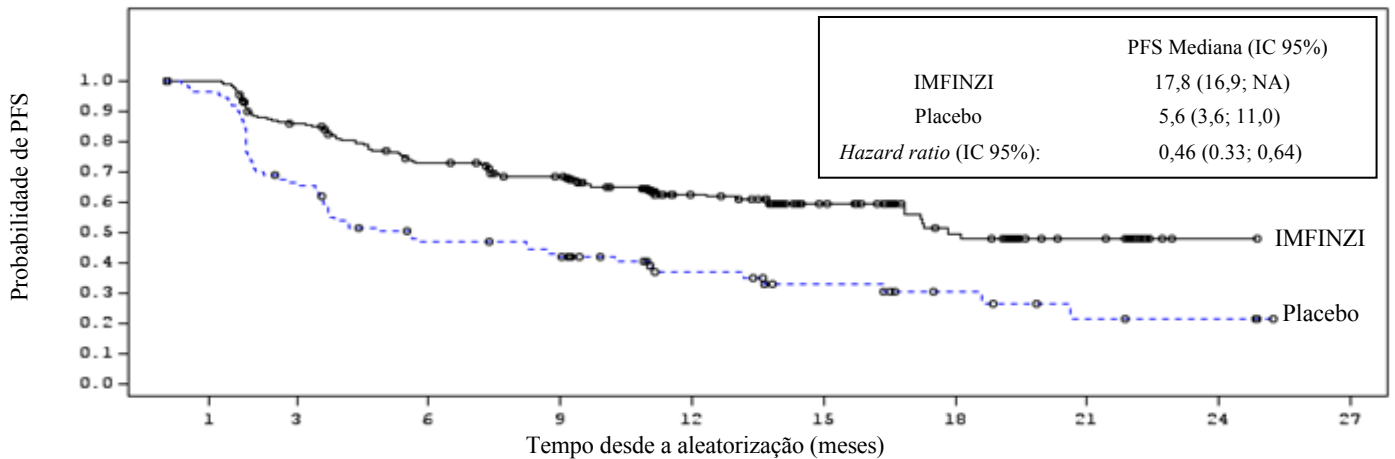
**Figura 3. Curva de Kaplan-Meier da OS para PD-L1 CT  $\geq 1\%$**



Número de doentes em risco

Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	212	208	193	187	178	171	165	156	134	105	62	34	12	1	0	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	46	41	29	17	7	5	2	0	0

**Figura 4. Curva de Kaplan-Meier da PFS para PD-L1 CT  $\geq 1\%$**

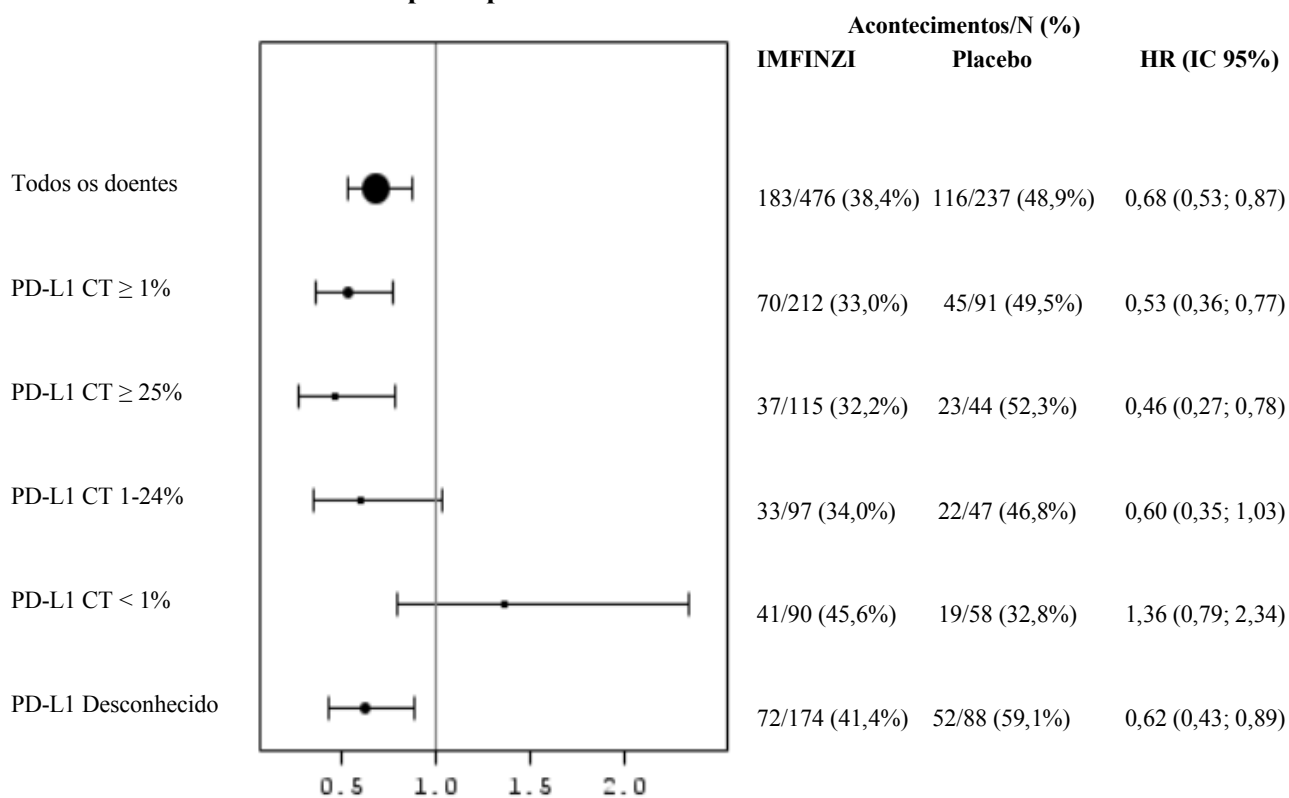


Número de doentes em risco

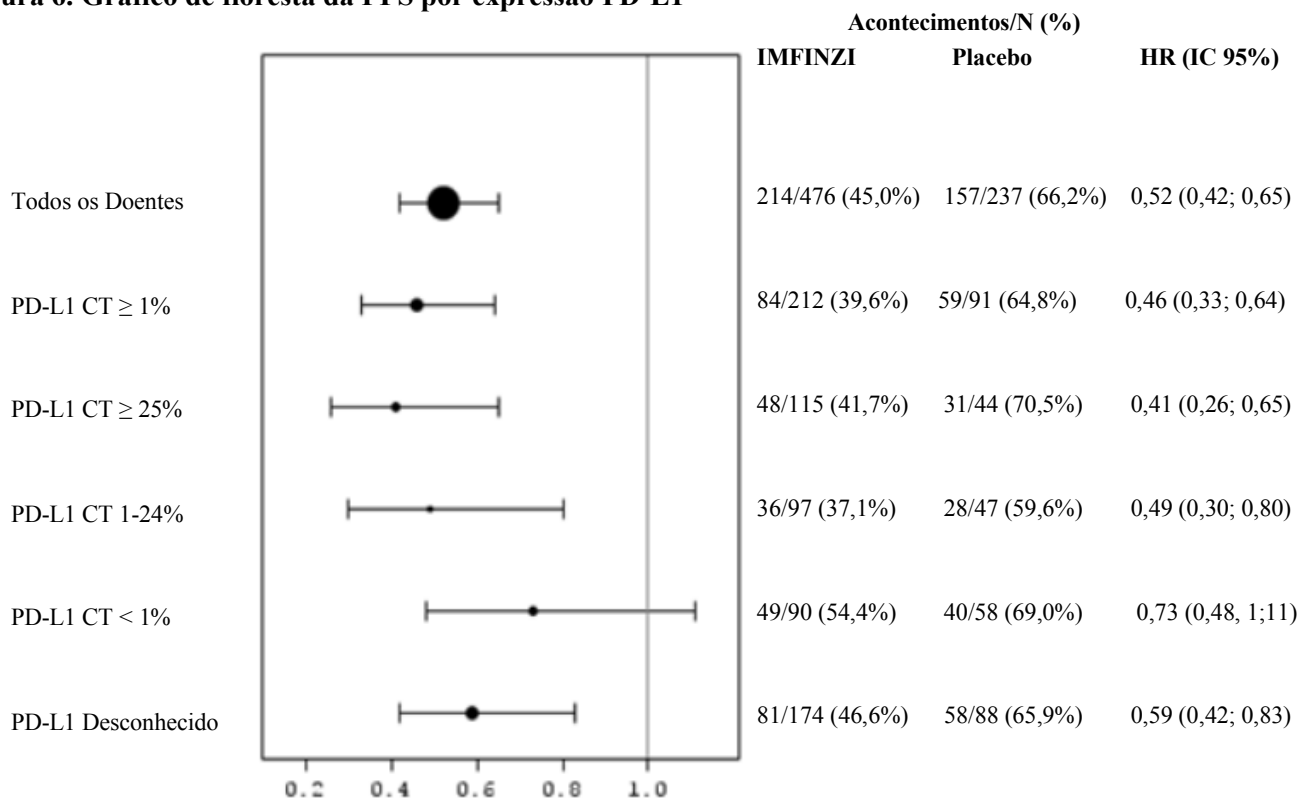
Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IMFINZI	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0
Placebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0



**Figura 5. Gráfico de floresta da OS por expressão PD-L1**



**Figura 6. Gráfico de floresta da PFS por expressão PD-L1**



No geral, o perfil de segurança do durvalumab no subgrupo PD-L1 CT ≥ 1% foi consistente com a população intenção de tratar, assim como o subgrupo PD-L1 CT < 1%.

### Resultados notificados pelos doentes

Os sintomas notificados pelos doentes, funcionalidade e qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) foram recolhidos utilizando o Questionário da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Cancro (EORTC QLQ-C30) e o seu módulo para cancro do pulmão (EORTC QLQ-LC13). O LC13 e C30 foram avaliados inicialmente, a cada 4 semanas durante as primeiras 8 semanas, depois a cada 8 semanas até completarem o período de tratamento ou descontinuação de IMFINZI devido a toxicidade ou progressão da doença. A adesão foi semelhante entre os grupos de tratamento IMFINZI e placebo (83% vs. 85,1% do total de formulários avaliáveis concluídos).

No início do estudo, não foram observadas diferenças nos resultados notificados pelos doentes, funcionalidade e HRQoL entre os grupos IMFINZI e placebo. Durante a realização do estudo até à Semana 48, não houve diferença clinicamente significativa nos sintomas, funcionalidade e HRQoL entre os grupos IMFINZI e placebo (avaliados por uma diferença superior ou igual a 10 pontos).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com durvalumab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de neoplasias malignas (exceto tumores do sistema nervoso central, neoplasias do tecido hematopoiético e linfóide (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética (PK) de durvalumab foi estudada em 1902 doentes com tumores sólidos com doses variando entre 0,1 a 20 mg/kg administradas por via intravenosa uma vez a cada duas, três ou quatro semanas. A exposição PK aumentou mais que a dose proporcional (PK não linear) em doses < 3 mg/kg, e proporcionalmente à dose (PK linear) em doses  $\geq$  3 mg/kg. O estado estacionário foi alcançado em aproximadamente 16 semanas. Com base na análise PK populacional que incluiu 1878 doentes no intervalo posológico de  $\geq$  10 mg/kg a cada 2 semanas, o volume de distribuição médio geométrico ( $V_{ss}$ ) foi de 5,64 l. A depuração de durvalumab (CL) diminuiu com o tempo, resultando numa média de depuração no estado estacionário ( $CL_{ss}$ ) de 8,16 ml/h no Dia 365; a diminuição da  $CL_{ss}$  não foi considerada clinicamente relevante. A semivida terminal ( $t_{1/2}$ ), com base na CL inicial, foi de aproximadamente 18 dias. As principais vias de eliminação de durvalumab são o catabolismo proteico através do sistema reticuloendotelial ou o arranjo mediado pelo alvo terapêutico.

### Populações especiais

Idade (19-96 anos), peso corporal (34-149 kg), género, estado positivo para anticorpos antimedicação (ADA), níveis de albumina, níveis de lactatodesidrogenase (LDH), níveis de creatinina, PD-L1 solúvel, tipo de tumor, raça ou estado ECOG não tiveram efeito clinicamente significativo na PK de durvalumab.

### Doentes com compromisso renal

O compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina (CLCr) 60 a 89 ml/min) e moderado (depuração de creatinina (CLCr) 30 a 59 ml/min) não tiveram efeito clinicamente significativo na PK de durvalumab. O efeito do compromisso renal grave (CLCr 15 a 29 ml/min) na PK de durvalumab é desconhecido.

### Doentes com compromisso hepático

O compromisso hepático ligeiro (bilirrubina  $\leq$  LSN e AST  $>$  LSN ou bilirrubina  $>$  1,0 a 1,5  $\times$  LSN e qualquer AST) não teve efeito clinicamente significativo na PK de durvalumab. O efeito do compromisso hepático moderado (bilirrubina  $>$  1,5 a 3  $\times$  LSN e qualquer AST) ou compromisso hepático grave (bilirrubina  $>$  3,0  $\times$  LSN e qualquer AST) na farmacocinética de durvalumab é desconhecido, no entanto, como os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados primariamente através das vias hepáticas, não é expectável que uma alteração na função hepática influencie a exposição de durvalumab.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Carcinogenicidade e mutagenicidade

O potencial carcinogénico e genotóxico de durvalumab não foi avaliado.

### Toxicologia reprodutiva

Como relatado na literatura, a via PD-1/PD-L1 desempenha um papel central na preservação da gravidez pela manutenção da tolerância imunológica materna ao feto, e em modelos de gravidez alogénica de murino o bloqueio da sinalização de PD-L1 resultou num aumento da perda fetal. Em estudos de reprodução animal, a administração de durvalumab a fêmeas grávidas de macaco cinomolgo desde a confirmação da gravidez até ao parto, com níveis de exposição aproximadamente 18 vezes superiores aos observados na dose clínica de 10 mg/kg de durvalumab (baseado na AUC), foi associada com transferência placentária, mas não com toxicidade materna ou efeitos no desenvolvimento embrionário, resultado da gravidez ou desenvolvimento pós-nascimento. Níveis negligenciáveis de durvalumab foram encontrados no leite de macaco cinomolgo no Dia 28 após o nascimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Histidina  
Cloridrato de histidina mono-hidratado  
Trealose di-hidratada  
Polissorbato 80  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis fechado

3 anos

#### Solução diluída

Se não for utilizada imediatamente, a estabilidade química e física em utilização de IMFINZI foi demonstrada até 24 horas entre 2°C e 8°C ou 4 horas à temperatura ambiente até 25°C, desde o momento da punção do frasco para injetáveis até ao início da administração.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

2,4 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio cinzento contendo 120 mg de durvalumab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

10 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio branco contendo 500 mg de durvalumab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Preparação da solução

O IMFINZI é fornecido num frasco para injetáveis unidose e não contém conservantes, tendo de ser utilizada uma técnica asséptica.

- Inspeccionar visualmente o medicamento relativamente a partículas e descoloração. IMFINZI é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Deitar fora o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se observar partículas visíveis. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar o volume necessário do frasco(s) para injetáveis de IMFINZI e transferir para um saco intravenoso (IV) contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Misturar a solução diluída por inversão suave. A concentração final da solução diluída deve estar entre 1 mg/ml e 15 mg/ml. Não congelar ou agitar a solução.
- Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis.

### Administração

- Administrar a solução para perfusão por via intravenosa durante 60 minutos através de uma linha intravenosa contendo um filtro esterilizado em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros, com baixa ligação às proteínas.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1322/002 120 mg frasco para injetáveis  
EU/1/18/1322/001 500 mg frasco para injetáveis

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

AstraZeneca Pharmaceuticals LP  
Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633 Research Court  
Frederick,  
Maryland  
21703  
Estados Unidos da América

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

MedImmune UK Ltd  
6 Renaissance Way  
Liverpool,  
L24 9JW  
Reino Unido

MedImmune Pharma B.V.  
Lagelandseweg 78  
6545CG Nijmegen,  
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMFINZI 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
durvalumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um ml de concentrado contém 50 mg de durvalumab.  
Um frasco para injetáveis de 2,4 ml de concentrado contém 120 mg de durvalumab.  
Um frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado contém 500 mg de durvalumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, trealose di-hidratada, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

120 mg/2,4 ml  
500 mg/10 ml  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para uma única utilização.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1322/002 120 mg frasco para injetáveis  
EU/1/18/1322/001 500 mg frasco para injetáveis

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

IMFINZI 50 mg/ml concentrado estéril  
durvalumab  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

120 mg/2,4 ml  
500 mg/10 ml

**6. OUTROS**

AstraZeneca AB

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### IMFINZI 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão durvalumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

1. O que é IMFINZI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado IMFINZI
3. Como lhe é administrado IMFINZI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar IMFINZI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é IMFINZI e para que é utilizado

IMFINZI é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP). É utilizado quando o seu CPCNP:

- se dessemou no seu pulmão e não pode ser removido por cirurgia, e
- respondeu ou estabilizou após tratamento inicial com quimioterapia e radioterapia.

IMFINZI contém a substância ativa durvalumab que é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína designada para reconhecer uma substância alvo específica no corpo. IMFINZI atua para ajudar o seu sistema imunitário a combater o seu cancro.

Se tiver dúvidas acerca da forma como IMFINZI funciona ou porque este medicamento foi receitado para si, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado IMFINZI

##### Não lhe deve ser administrado IMFINZI

- se tem alergia ao durvalumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 “Conteúdo da embalagem e outras informações”). Fale com o seu médico se não tem a certeza.

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado IMFINZI se:

- tem uma doença autoimune (uma doença em que o sistema imunitário do corpo ataca as suas próprias células);
- recebeu um transplante de órgão;
- tem problemas no pulmão ou problemas respiratórios;
- tem problemas no fígado.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico antes de lhe ser administrado IMFINZI.

Quando lhe é administrado IMFINZI, pode ter alguns efeitos secundários graves.

Se tiver qualquer uma das seguintes situações, contacte ou consulte o seu médico imediatamente. O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e ajudar a reduzir os seus sintomas. O seu médico pode adiar a próxima dose de IMFINZI ou parar o seu tratamento com IMFINZI, se tiver:

- **inflamação dos pulmões:** os sintomas podem incluir aparecimento ou agravamento de tosse, falta de ar ou dor no peito;
- **inflamação do fígado:** os sintomas podem incluir náuseas ou vómitos, perda de apetite, dor no lado direito do seu estômago, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, sonolência, urina escura ou hemorragias ou aparecimento de nódoas negras mais facilmente do que o normal;
- **inflamação dos intestinos:** os sintomas podem incluir diarreia ou defecação mais frequente, ou fezes negras, tipo alcatrão ou pegajosas com sangue ou muco, dor de estômago grave ou sensibilidade ao toque;
- **inflamação das glândulas** (especialmente a tiroide, suprarrenal, hipófise e pâncreas): os sintomas podem incluir aumento da frequência cardíaca, cansaço extremo, aumento de peso ou perda de peso, tonturas ou desmaios, perda de cabelo, sensação de frio, prisão de ventre, dores de cabeça persistentes ou dor de cabeça invulgar;
- **diabetes tipo 1:** os sintomas podem incluir açúcar elevado no sangue, sentir mais apetite ou sede do que o habitual, urinar com mais frequência do que o habitual;
- **inflamação dos rins:** os sintomas podem incluir diminuição da quantidade de urina;
- **inflamação da pele:** os sintomas podem incluir erupção na pele, comichão, bolhas na pele ou feridas na boca ou em outras superfícies húmidas;
- **inflamação do músculo do coração:** os sintomas podem incluir dor no peito, falta de ar ou batimentos do coração irregulares;
- **inflamação dos músculos:** os sintomas podem incluir dores musculares ou fraqueza;
- **reações relacionadas com a perfusão:** os sintomas podem incluir arrepios ou tremores, comichão ou erupção na pele, afrontamentos, falta de ar ou pieira acompanhada de tonturas ou febre.

Se tiver algum dos sintomas listados acima, contacte ou consulte o seu médico imediatamente.

### **Crianças e adolescentes**

IMFINZI não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e IMFINZI**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita.

### **Gravidez**

- Informe o seu médico se estiver grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a ser tratada com IMFINZI e durante pelo menos 3 meses após a sua última dose.

### **Amamentação**

- Informe o seu médico se estiver a amamentar.
- Pergunte ao seu médico se pode amamentar durante ou após o tratamento com IMFINZI.
- Desconhece-se se IMFINZI passa para o leite materno.



### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É pouco provável que IMFINZI afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

No entanto, se tiver efeitos secundários que afetam a sua capacidade de concentração e reação, deve ser cuidadoso ao conduzir ou utilizar máquinas.

### **3. Como lhe é administrado IMFINZI**

O IMFINZI ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica, sob a supervisão de um médico experiente.

- O seu médico irá administrar-lhe IMFINZI através de uma perfusão (gota a gota) na sua veia durante cerca de 60 minutos, a cada 2 semanas.
- O seu médico irá determinar quantos tratamentos são necessários.

A dose recomendada é 10 mg de durvalumab por quilograma do seu peso corporal.

### **Se perder uma consulta para receber IMFINZI**

- Contacte seu médico imediatamente para reprogramar a sua consulta.
- É muito importante que não falhe uma dose deste medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando recebe IMFINZI, pode ter alguns efeitos secundários graves (ver secção 2).

Fale com o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes efeitos secundários, que foram comunicados em ensaios clínicos com durvalumab, e inclui os efeitos secundários graves listados na secção 2:

#### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- infeções das vias respiratórias superiores
- infeções pulmonares graves (pneumonia)
- atividade reduzida da glândula tiroide que pode provocar cansaço ou aumento de peso
- tosse
- inflamação dos pulmões (pneumonite)
- diarreia
- dor de estômago
- erupção na pele ou comichão
- febre

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- infeções dos tecidos moles dos dentes e da boca
- gripe
- atividade excessiva da glândula tiroide que pode causar aumento da frequência cardíaca ou perda de peso
- voz rouca (disfonia)
- inflamação da mucosa ou intestino (colite)
- alterações nas análises ao fígado (aspartataminotransferase aumentada; alaninaminotransferase aumentada)
- suores noturnos
- dor muscular (mialgia)
- alterações nas análises da função renal (creatinina no sangue aumentada)

- dor ao urinar
- inchaço das pernas (edema periférico)
- reação à perfusão do medicamento que pode causar febre ou afrontamentos

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- diminuição de secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais que pode provocar cansaço
- uma condição que origina níveis elevados de açúcar no sangue (diabetes *mellitus* tipo 1)
- inflamação do fígado que pode causar náuseas ou perda de apetite
- inflamação dos músculos
- inflamação dos rins (nefrite) que pode diminuir a quantidade da sua urina

**Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)**

- atividade reduzida da função da hipófise (hipofunção hipofisária incluindo diabetes insípida) que pode provocar cansaço, e um aumento na quantidade da sua urina
- inflamação do coração

Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum dos efeitos secundários listados acima.

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar IMFINZI**

IMFINZI ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica e o profissional de saúde será responsável pela sua conservação. Os detalhes de conservação são os seguintes:

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se estiver turvo, descolorado ou conter partículas visíveis.

Não guarde qualquer porção não utilizada da solução de perfusão para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de IMFINZI**

A substância ativa é durvalumab.

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 50 mg de durvalumab.

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de durvalumab em 10 ml de concentrado ou 120 mg de durvalumab em 2,4 ml de concentrado.

Os outros componentes são: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, trealose di-hidratada, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de IMFINZI e conteúdo da embalagem**

IMFINZI concentrado para solução para perfusão é uma solução estéril, sem conservantes, límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis.

Está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de vidro de 2,4 ml de concentrado ou 1 frasco para injetáveis de vidro de 10 ml de concentrado.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

### **Fabricante**

MedImmune UK Limited  
6 Renaissance Way  
Liverpool  
L24 9JW  
Reino Unido

MedImmune Pharma BV  
Lagelandseweg 78  
6545 CG Nijmegen  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Danmark**

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

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

### **España**

### **Polska**

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

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês de AAAA}>

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

#### Preparação e administração da perfusão

- Os medicamentos de utilização parentérica devem ser inspecionados para detecção visual de partículas e descoloração antes da administração. O concentrado é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis. Rejeitar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se forem observadas partículas visíveis.
- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar do(s) frasco(s) para injetáveis o volume de concentrado necessário e transferir para um saco intravenoso contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%), para preparar uma solução diluída com uma concentração final a variar entre 1 a 15 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- O medicamento, uma vez diluído, deve ser imediatamente utilizado. A solução diluída não pode ser congelada. Se não for utilizada imediatamente, o tempo total desde a punção do frasco para injetáveis até ao início da administração não deve exceder 24 horas entre 2°C a 8°C ou 4 horas à temperatura ambiente (até 25°C). Se refrigerados, os sacos intravenosos devem atingir a temperatura ambiente antes de serem utilizados. Administrar a solução para perfusão por via intravenosa durante 60 minutos, utilizando um filtro esterilizado em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros, com baixa ligação às proteínas.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- IMFINZI é de unidose. Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.