

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu.

Jedna fiołka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu.

Jedna fiołka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu.

Durwalumab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach ssaczyh (komórki jajnika chomika chińskiego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, bez widocznych cząstek. pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność wynosi około 400 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.

Badanie na obecność PD-L1 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP

Pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych potwierdzonej testem walidowanym (punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i produktu leczniczego IMFINZI w leczeniu skojarzonym z chemioterapią podano w Tabeli 1. Produkt leczniczy IMFINZI jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI

Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI	Czas trwania leczenia
Miejscowo zaawansowany NDRP	10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie ^a	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 miesięcy ^b
Rozległy DRP	1500 mg ^c w skojarzeniu z chemioterapią ^{d,e} co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych

^a Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 20 mg/kg co 4 tygodnie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg.

^b Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów ze wstępnymi danymi świadczącymi o progresji choroby aż do czasu, gdy progresja choroby zostanie potwierdzona.

^c Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 30 kg.

^d Produkt leczniczy IMFINZI należy podawać przed chemioterapią w tym samym dniu.

^e W przypadku, gdy produkt IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią, należy zapoznać się drukami informacyjnymi etopozydu i karboplatyny lub cisplatyny w celu uzyskania informacji o dawkowaniu.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określanego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji.

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w Tabeli 2 (patrz punkt 4.4).

Tabela 2. Zalecana modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI oraz zalecenia dotyczące sposobu postępowania

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
Zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 lub 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	1 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę

Działania niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Stopień 2 z aktywnością AlAT lub AspAT > 3-5 x GGN i (lub) bilirubina całkowita > 1,5-3 x GGN	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 z aktywnością AspAT lub AlAT > 5-≤ 8 x GGN lub bilirubina całkowita > 3-≤ 5 x GGN		
	Stopień 3 z aktywnością AspAT lub AlAT > 8 x GGN lub bilirubina całkowita > 5 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
	Współwystępujące aktywność AlAT lub AspAT > 3 x GGN i bilirubina całkowita > 2 x GGN bez innej przyczyny		
Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 lub 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy	Stopień 2-4	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej	Leczenie objawowe, patrz punkt 4.8
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2-4	Bez zmian	Rozpocząć podawanie hormonów tarczycy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Niewydolność kory nadnerczy lub zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym	Stopień 2-4	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę oraz podawanie hormonów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi

Działania niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2-4	Bez zmian	Rozpocząć leczenie insuliną zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2 ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5-3 x (GGN lub wartość wyjściowa)	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość wyjściowa lub > 3-6 x GGN; Stopień 4 ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 2 przez >1 tydzień	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3		
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku ^b	Rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 lub 4, lub dowolny stopień z dodatnim wynikiem biopsji	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie leku ^c	Rozpocząć podawanie 1 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji	Można rozważyć premedykację w ramach profilaktyki kolejnych reakcji związanych z infuzją
	Stopień 3 lub 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zakażenie	Stopień 3 lub 4	Wstrzymać podawanie leku do uzyskania	

Działania niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
		stabilnego stanu klinicznego	
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 3	Wstrzymać podawanie leku	Należy rozważyć dawkę początkową 1 mg/kg mc./dobę do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać ^d	

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.03. ALAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

^b W przypadku braku poprawy w czasie od 3 do 5 dni pomimo stosowania kortykosteroidów należy niezwłocznie rozpocząć stosowanie dodatkowo leczenia immunosupresyjnego. Po ustąpieniu problemu (Stopień 0) należy rozpocząć stopniowe odstawianie kortykosteroidów i kontynuować je przez co najmniej 1 miesiąc, po którym to okresie stosowanie leku IMFINZI może zostać wznowione zależnie od oceny klinicznej.

^c Należy przerwać leczenie lekiem IMFINZI i nie wznowiać go, jeżeli działanie niepożądane nie zmniejszy się do \leq Stopnia 1 w czasie do 30 dni lub jeżeli wystąpią oznaki niewydolności oddechowej.

^d Jeśli u pacjenta chorego na miastenię wystąpią objawy osłabienia lub niewydolności oddechowej, należy przerwać leczenie lekiem IMFINZI i nie wznowiać go.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i (lub) zastosowanie dodatkowych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, jeżeli występuje pogorszenie lub brak poprawy. Po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia \leq 1, należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie produktem IMFINZI w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia \leq 1, a dawkę kortykosteroidów zredukowano do \leq 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stosowanie leku IMFINZI należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 3 lub 4 (ciężkie lub zagrażające życiu).

W przypadku działań niepożądanych, które nie mają podłoża immunologicznego, należy rozważyć wstrzymanie podawania leku IMFINZI, gdy działania niepożądane mają nasilenie Stopnia 2 oraz 3, aż do czasu zmniejszenia ich nasilenia do \leq Stopnia 1 lub do stanu wyjściowego. Stosowanie leku IMFINZI należy całkowicie zakończyć w przypadku działań niepożądanych Stopnia 4 (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych Stopnia 4, w odniesieniu do których decyzja o zaprzestaniu stosowania leku powinna być oparta na towarzyszących oznakach i objawach klinicznych oraz ocenie stanu klinicznego).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IMFINZI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (\geq 65 lat) nie jest wymagane (patrz punkt 5.1). Dane od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dane pochodzące od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Ze względu na niewielki udział procesów wątrobowych w eliminacji durwalumabu nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie należy spodziewać się wystąpienia różnic w ekspozycji na lek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy IMFINZI jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylniej przez 1 godzinę (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii produktu podanego pacjentowi.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowało zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny.

Popromienne zapalenie płuc jest często obserwowane u pacjentów poddawanych radioterapii na obszar płuc, a objawy kliniczne zapalenia płuc i popromiennego zapalenia płuc są bardzo podobne. W badaniu klinicznym PACIFIC z udziałem pacjentów, którzy zakończyli jednoczasową chemioradioterapię z podaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii, w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego, zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 161 (33,9%) pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI i 58 (24,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym w 3. stopniu nasilenia (3,4% w porównaniu z 3,0%) i 5. stopniu nasilenia (1,1% w porównaniu z 1,7%) (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc lub popromiennego zapalenia płuc. Podejrzewane zapalenie płuc należy potwierdzić w ocenie radiologicznej oraz należy wykluczyć inne przyczyny związane z zakażeniami i stanami chorobowymi i stosować leczenie zgodne z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników testów wątrobowych przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI oraz zgodnie ze wskazaniem opartym na ocenie klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego lub biegunki oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniem opartym na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Wysypka o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrego i trombocytopenia o podłożu immunologicznym. U pacjentów w programie badań klinicznych zgłaszano występowanie przypadków zapalenia trzustki. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami dla innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym podanymi w punkcie 4.2.

Reakcje związane z infuzją

Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG ≥ 2 ; aktywną lub udokumentowaną wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania klinicznego; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały podania leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika); niekontrolowanymi chorobami współistniejącymi; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów, którzy przyjęli żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. W związku z brakiem danych, należy zachować ostrożność stosując durwalumab w wymienionych populacjach pacjentów po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

Bezpieczeństwo jednoczesnego profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI) podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI u pacjentów z rozległym DRP jest nieznane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym przed rozpoczęciem podawania durwalumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów podawanych systemowo (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiadającego mu steroidu) z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność durwalumabu. Jednakże kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym można stosować po rozpoczęciu podawania durwalumabu, aby leczyć działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji farmakokinetycznych durwalumabu typu lek-lek. Ponieważ głównym szlakiem eliminacji durwalumabu jest katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych, nie oczekuje się wystąpienia interakcji metabolicznych typu lek-lek. Interakcje farmakokinetyczne typu lek-lek pomiędzy durwalumabem a chemioterapią oceniano w badaniu CASPIAN, które wykazało, że jednoczesne leczenie durwalumabem nie miało wpływu na farmakokinetykę etopozydu, karboplatyny lub cisplatyny. Ponadto, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że jednoczesne stosowanie chemioterapii nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę durwalumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia durwalumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki durwalumabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania durwalumabu u kobiet w okresie ciąży. W oparciu o mechanizm działania durwalumab ma potencjał wpływania na utrzymanie ciąży, a w mysim modelu allogenicznej ciąży wykazano, że zaburzenie szlaku sygnałowego PD-L1 skutkuje zwiększoną częstością poronień. Badania durwalumabu na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzka IgG1 przenika przez barierę łożyskową, a przenikanie durwalumabu przez łożysko zostało potwierdzone w badaniach na zwierzętach. Podawanie durwalumabu kobietom w okresie ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód i nie zaleca się stosowania durwalumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy durwalumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących małp cynomolgus stwierdzono niskie stężenie durwalumabu w mleku w 28. dniu po porodzie (patrz punkt 5.3). U ludzi przeciwciała mogą przeniknąć do mleka, ale potencjał wchłaniania i wywierania szkodliwego wpływu na noworodki jest nieznany. Jednakże nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy kobieta powinna zaprzestać karmienia piersią lub zaprzestać albo nie rozpoczynać leczenia durwalumabem, uwzględniając korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia dla pacjentki.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu durwalumabu na płodność ludzi lub zwierząt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Durwalumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 3006 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt IMFINZI podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Najczęstszymi (>10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (21,5%), biegunka (16,3%), wysypka (16,0%), gorączka (13,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (13,5%), ból brzucha (12,7%), świąd (10,8%) oraz niedoczynność tarczycy (10,1%).

Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 265 pacjentów z DRP. Produkt IMFINZI podawano w dawce 1500 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii co 4 tygodnie. Najczęstszymi (>20%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (48,7%), niedokrwistość (38,5%), nudności (33,6%), uczucie zmęczenia (32,1%), łysienie (31,3%), małopłytkowość (21,1%) oraz leukopenia (20,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 3 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa monoterapii oraz u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu CASPIAN. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii i u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią

	IMFINZI w monoterapii			IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią		
	Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)	Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)	Stopień 3.-4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	Bardzo często	13,5	0,2	Często	9,1	0,4
Zapalenie płuc ^{b,c}	Często	8,9	3,5	Często	5,7	1,9
Kandydoza jamy ustnej	Często	2,1	0	Niezbyt często	0,8	0
Zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej ^d	Często	1,7	<0,1	Często	1,1	0
Grypa	Często	1,6	<0,1	Niezbyt często	0,4	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Neutropenia ^e				Bardzo często	48,7	29,1
Niedokrwistość				Bardzo często	38,5	9,1
Małopłytkowość ^f				Bardzo często	21,1	6,8
Leukopenia ^g				Bardzo często	20,0	7,9
Gorączka neutropeniczna				Często	6,4	5,3
Pancytopenia				Często	3,0	1,5
Trombocytopenia o podłożu immunologicznym	Rzadko	<0,1	<0,1			
Zaburzenia endokrynologiczne						
Niedoczynność tarczycy ^h	Bardzo często	10,1	0,2	Często	9,4	0
Nadczynność tarczycy ⁱ	Często	4,6	0	Często	9,8	0
Zapalenie tarczycy ^j	Niezbyt często	0,8	<0,1	Często	1,5	0
Niedoczynność kory nadnerczy	Niezbyt często	0,6	<0,1	Często	1,1	0
Cukrzyca typu 1	Rzadko	<0,1	<0,1	Niezbyt często	0,8	0,8
Zapalenie przysadki/ Niedoczynność przysadki	Rzadko	<0,1	<0,1			
Moczówka prosta	Rzadko	<0,1	<0,1			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszone łaknienie				Bardzo często	18,1	0,8
Zaburzenia układu nerwowego						
Miastenia	Rzadko ^k	<0,1				

	IMFINZI w monoterapii			IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Nieinfekcyjne zapalenie mózgu ^l	Nieznana					
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ^m	Rzadko	<0,1	<0,1			
Zespół Guillaina-Barrego	Nieznana					
Zaburzenia serca						
Zapalenie mięśnia sercowego	Rzadko	<0,1	<0,1			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Kaszel/mokry kaszel	Bardzo często	21,5	0,4	Bardzo często	14,7	0,8
Zapalenie płuc ^b	Często	3,8	0,9	Często	2,6	0,8
Dysfonia	Często	3,1	<0,1	Niezbyt często	0,8	0
Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt często	0,6	0,1	Niezbyt często	0,8	0
Zaburzenia żołądka i jelit						
Biegunka	Bardzo często	16,3	0,6	Często	9,8	1,1
Ból brzucha ⁿ	Bardzo często	12,7	1,8	Często	8,7	0,4
Zapalenie jelita grubego ^o	Niezbyt często	0,9	0,3	Niezbyt często	0,8	0
Nudności				Bardzo często	33,6	0,4
Zaparcia				Bardzo często	16,6	0,8
Wymioty				Bardzo często	14,7	0
Zapalenie jamy ustnej ^p				Często	6,0	0,4
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^q	Często	8,1	2,3	Często	8,7	1,9
Zapalenie wątroby ^{c,r}	Niezbyt często	0,8	0,4	Często	1,9	1,1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka ^s	Bardzo często	16,0	0,6	Często	9,4	0
Świąd ^t	Bardzo często	10,8	<0,1	Często	7,5	0
Nocne poty	Często	1,6	<0,1	Niezbyt często	0,4	0
Zapalenie skóry	Niezbyt często	0,7	<0,1	Często	1,5	0
Łysienie				Bardzo często	31,3	1,1
Pemfigoid ^u	Rzadko	<0,1	0			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból mięśni	Często	5,9	<0,1	Często	3,4	0
Zapalenie mięśni	Niezbyt często	0,2	<0,1			

	IMFINZI w monoterapii			IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią		
	Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)	Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)	Stopień 3.-4. (%)
Zapalenie wielomięśniowe	Rzadko ^v	<0,1	<0,1			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	3,5	<0,1	Często	1,9	0
Dyzuria	Często	1,3	0	Często	1,9	0
Zapalenie nerek ^w	Niezbyt często	0,3	<0,1			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Gorączka	Bardzo często	13,8	0,3	Często	8,3	0
Obrzęk tkanek obwodowych ^x	Często	9,7	0,3	Często	6,4	0,8
Zmęczenie ^y				Bardzo często	32,1	3,4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Reakcja związana z infuzją ^z	Często	1,6	0,2	Często	1,9	0,4

^a obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosa i gardła, ropień okołomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b obejmuje zakażenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirus, zapalenie płuc wywołane przez bakterie, zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida* i zapalenie płuc wywołane przez bakterie *Legionella*.

^c obejmuje przypadki śmiertelne.

^d obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

^e obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.

^f obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

^g obejmuje leukopenię i zmniejszenie białych krwinek.

^h obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy.

ⁱ obejmuje nadczynność tarczycy i chorobę Gravesa-Basedowa.

^j obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy, podostre zapalenie tarczycy.

^k zgłaszana częstość występowania w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca poza zestawem danych zbiorczych jest rzadka, przy nieobecności zdarzeń w > 2 stopniu nasilenia.

^l obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mózgu i zapalenie mózgu.

^m obejmuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i nieinfekcyjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

ⁿ obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

^o obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego oraz zapalenie odbytnicy.

^p obejmuje zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej.

^q obejmuje zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz.

^r obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

^s obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę.

^t obejmuje świąd uogólniony i świąd.

- ^u obejmuje pemfigoid, pęcherzowe zapalenie skóry i pęcherzycę. Częstość występowania zgłaszana w ukończonych i trwających badaniach to niezbyt często.
- ^v zapalenie wielomięśniowe (śmiertelne) obserwowano u pacjenta leczonego produktem IMFINZI w trwającym sponsorowanym badaniu klinicznym, poza zestawem danych zbiorczych: rzadko w dowolnym stopniu nasilenia, rzadko w stopniu nasilenia 3 lub 4 lub 5.
- ^w obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek.
- ^x obejmuje obrzęk tkanek obwodowych i opuchnięcie tkanek obwodowych.
- ^y obejmuje zmęczenie i astenię.
- ^z obejmuje reakcje związane z infuzją i pokrzywkę, która rozpoczyna się w dniu podania leku lub 1 dzień po podaniu leku.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze stosowaniem produktu IMFINZI najczęściej związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego lub po zaprzestaniu stosowania produktu IMFINZI. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym odzwierciedlają dane z połączonej bazy danych na temat bezpieczeństwa stosowania u 3006 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym PACIFIC i dodatkowe badania prowadzone z udziałem pacjentów z różnymi guzami litymi, we wskazaniach, w których durwalumab nie jest zatwierdzony do stosowania. We wszystkich badaniach klinicznych produkt IMFINZI podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1500 mg co 3 lub 4 tygodnie. Szczegółowe informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zostały przedstawione, jeśli odnotowano klinicznie istotne różnice w porównaniu z monoterapią produktem IMFINZI. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii (n=3006, różne typy nowotworów), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 107 (3,6%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 23 (0,8%) pacjentów, w stopniu 4 u 2 (< 0,1%) pacjentów, a w stopniu 5 u 6 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 57 dni (zakres: 2-785 dni). Sześćdziesięciu czterech spośród 107 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), 2 pacjentów przyjmowało ponadto infliksymab, a 1 pacjent przyjmował także cyklosporynę. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 38 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 58 pacjentów.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało częściej u pacjentów w badaniu klinicznym PACIFIC, którzy zakończyli jednoczesną chemioradioterapię w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego (10,7%), niż w przypadku innych pacjentów w połączonej bazie danych na temat bezpieczeństwa stosowania (2,2%).

W badaniu klinicznym PACIFIC (n = 475 w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i n = 234 w grupie przyjmującej placebo) zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 51 (10,7%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i u 16 (6,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 8 (1,7%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 6 (2,6%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo i o nasileniu w stopniu 5 (śmiertelne) u 4 (0,8%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 3 (1,3%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI wyniosła 53 dni (zakres: 1-341 dni) w porównaniu z 55,5 dnia (zakres: 0-231 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI 44 spośród 51 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 28 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 2 pacjentów przyjmowało także infliksymab. W grupie przyjmującej placebo 11 spośród 16 pacjentów

przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 9 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Ustąpienie objawów miało miejsce u 27 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 6 pacjentami w grupie przyjmującej placebo.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 36 (1,2%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 19 (0,6%) pacjentów, w stopniu 4 u 1 (<0,1%) pacjenta i w stopniu 5 (śmiertelne) u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 67 dni (zakres: 7-333 dni). Dwudziestu pięciu spośród 36 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Dwóch pacjentów było leczonych mykofenolanem. Produkt leczniczy IMFINZI odstawiono u 7 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 22 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 52 (1,7%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 9 (0,3%) pacjentów i w stopniu 4 u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 73 dni (zakres: 1-394 dni). Trzydziestu czterech spośród 52 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent był ponadto leczony infliksymabem, a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 9 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 39 pacjentów.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 222 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3 u 4 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 85 dni (zakres 1-562 dni). Dwustu osiemnastu spośród 222 pacjentów otrzymywało hormonalną terapię zastępczą, 5 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym, po których stosowano hormonoterapię zastępczą. U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym.

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 43 (1,4%) pacjentów; nie było przypadków nasilenia w stopniu 3 lub 4. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 1-196 dni). 39 spośród 43 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, bloker kanału wapniowego lub beta-bloker), 11 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowymi, a 4 z 11 pacjentów otrzymywało leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu nadczynności tarczycy. Ustąpienie objawów miało miejsce u 35 pacjentów. U osiemnastu pacjentów po nadczynności tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 11 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 2 (<0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 41 dni (zakres: 14-106 dni). Spośród 11 pacjentów, 9 pacjentów otrzymywało hormonoterapię zastępczą, 1 pacjent otrzymywał duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), po których stosowano hormonoterapię zastępczą. Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu

lecniczego IMFINZI z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. U dwóch pacjentów po zapaleniu tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 12 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 3 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 145,5 dnia (zakres: 20-547 dni). Wszystkich 12 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym; 4 spośród 12 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów wystąpiło u 3 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 1 (< 0,1%) pacjenta (stopień 3). Czas do wystąpienia wyniósł 43 dni. Pacjent ten otrzymywał leczenie hormonalne i przerwał przyjmowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym. U tego pacjenta doszło do ustąpienia zdarzenia.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym wystąpiła u 2 (< 0,1%) pacjentów, w obu przypadkach w 3 stopniu nasilenia. Czas do wystąpienia zdarzeń wyniósł 44 dni i 50 dni. Obaj pacjenci przyjmowali duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu zapalenia przysadki/niedoczynności przysadki o podłożu immunologicznym.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,3%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 87 dni (zakres: 29-393 dni). Sześciu (0,2%) pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 5 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 6 pacjentów.

Wysypka o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 45 (1,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 12 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 41 dni (zakres: 4-333 dni). Dwudziestu spośród 45 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 3 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 31 pacjentów.

Reakcje związane z infuzją

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 49 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 5 (0,2%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu nasilenia 4 lub 5.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w monoterapii odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3 lub 4 względem wyniku początkowego był następujący: 2,4% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,6% w

przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,5% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,7% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 5,6% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej \leq GGN do dowolnego stopnia nasilenia $>$ GGN wyniósł 18,8%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej \geq DGN do dowolnego stopnia nasilenia $<$ DGN wyniósł 18,1.

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3 lub 4 względem wyniku początkowego był następujący: 4,9% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 4,6% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,4% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 4,8% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 8,1% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej \leq GGN do dowolnego stopnia nasilenia $>$ GGN wyniósł 17,7%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej \geq DGN do dowolnego stopnia nasilenia $<$ DGN wyniósł 31,3%.

Immunogenność

Ocena immunogenności produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na analizie danych zbiorczych pochodzących od 2280 pacjentów leczonych produktem IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii, u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwleukowych (ADA). U sześćdziesięciu dziewięciu pacjentów (3,0%) uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADA wywołanych leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (12/2280) pacjentów. Obecność ADA nie miała znamionnego klinicznie wpływu na bezpieczeństwo stosowania. Liczba pacjentów umożliwiająca ocenę wpływu ADA na skuteczność jest niewystarczająca. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z obecnością ADA należy spodziewać się nieznacznie mniejszej ekspozycji na lek, jednak ekspozycja farmakokinetyczna zostaje zmniejszona o mniej niż 30% w porównaniu z typowym pacjentem i nie jest uważana za klinicznie istotną.

W badaniu CASPIAN spośród 201 pacjentów leczonych produktem IMFINZI w dawce 1500 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, u których możliwa była ocena obecności ADA, u 0 (0%) pacjentów uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADA wywołanych leczeniem. Wpływ ADA wywołanych leczeniem na PK, bezpieczeństwo kliniczne i skuteczność durwalumabu nie był możliwy do oceny, ponieważ żadna z próbek pobranych od pacjentów nie uzyskała dodatniego wyniku na obecność ADA wywołanych leczeniem skierowanych przeciwko durwalumabowi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (\geq 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane pochodzące od pacjentów z NDRP i rozległym DRP w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu durwalumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast wdrożyć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC28

Mechanizm działania

Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektowna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dawki durwalumabu 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie były oceniane w badaniach klinicznych w populacjach chorych z NDRP i rozległym DRP. Na podstawie modelowania i symulacji narażenia, zależności między narażeniem a bezpieczeństwem oraz porównań danych dotyczących narażenia i skuteczności, nie przewiduje się istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między dawkami durwalumabu 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie.

NDRP – badanie PACIFIC

Skuteczność produktu leczniczego IMFINZI oceniono w badaniu klinicznym PACIFIC, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo z udziałem 713 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP. Pacjenci ukończyli przynajmniej 2 cykle radykalnej chemioterapii pochodnymi platyny z radioterapią w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania i których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1. Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów otrzymało całkowitą dawkę napromieniania od 54 do 66 Gy. Z udziału w badaniu wykluczano pacjentów, u których nastąpiła progresja po chemioradioterapii, pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na dowolne przeciwciało anti-PD-1 lub anti-PD-L1, pacjentów z udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną obecnie lub w wywiadzie w ciągu 2 lat od rozpoczęcia badania; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały zastosowania immunosupresji o działaniu ogólnoustrojowym, poza dawką fizjologiczną kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, aktywną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C oraz zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów przyjmujących żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. Pacjentów przydzielono do grup w sposób losowy w proporcji 2:1; przyjmowali oni 10 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI (n = 476) lub 10 mg/kg mc. placebo (n = 237) w infuzji dożylniej co 2 tygodnie przez okres do 12 miesięcy lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności bądź potwierdzonej progresji choroby. Randomizację stratyfikowano według płci, wieku (< 65 lat lub \geq 65 lat) oraz statusu palenia tytoniu (pacjent palący lub pacjent niepalący). Pacjentom, którzy w 12 miesiącu byli w remisji, zaproponowano ponowne leczenie po progresji choroby. Ocenę odpowiedzi przeprowadzano co 8 tygodni w okresie pierwszych 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od stwierdzonego u nich poziomu ekspresji PD-L1.

O ile były dostępne, pobrane przed zastosowaniem chemioradioterapii archiwalne próbki tkanki guza zostały retrospektywnie poddane badaniu pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (TC) przy użyciu testu immunohistochemicznego VENTANA PD-L1 (SP263) IHC. Spośród 713 zrandomizowanych pacjentów, próbkę tkanki nowotworowej o jakości i objętości wystarczającej dla określenia ekspresji PD-L1 uzyskano od 63% pacjentów, a u 37% pacjentów ekspresja była nieznana.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Wyjściowe dane demograficzne badanej populacji były następujące: mężczyźni (70%), wiek \geq 65 lat (45%), wiek \geq 75 lat (8%), rasa biała (69%), rasa orientalna (27%), rasa inna (4%), aktualnie palący papierosy (16%), palący papierosy w przeszłości (75%), nigdy niepalący papierosów (9%), stan sprawności wg ECOG 0 (49%), stan sprawności wg ECOG 1 (51%). Charakterystyka choroby była następująca: stadium IIIA (53%), stadium IIIB (45%), podgrupy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (46%), niepłaskonabłonkowy (54%). Spośród 451 pacjentów, u których dostępne były wyniki oznaczenia ekspresji PD-L1, u 67% pacjentów ekspresja wynosiła \geq 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC \geq 25% (35%)], a u 33% ekspresja wynosiła $<$ 1%.

Dwoma równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu klinicznym było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) i przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) dla produktu leczniczego IMFINZI w porównaniu do placebo. Do drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności należały: PFS po 12 miesiącach (PFS 12) i po 18 miesiącach (PFS 18) od losowego przydziału do grup oraz czas od randomizacji do drugiej progresji (PFS2). PFS zostało poddane ocenie przez Niezależny Centralny Zespół Oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (ang. Blinded Independent Central Review, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

W badaniu wykazano statystycznie znamienne wydłużenie PFS w grupie otrzymującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [współczynnik ryzyka (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65), $p <$ 0,0001]. W badaniu wykazano statystycznie znamienne wydłużenie OS w grupie leczonej produktem IMFINZI w porównaniu z grupą placebo [HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), $p =$ 0,00251]. Patrz tabela 4 oraz ryciny 1 i 2.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu klinicznym PACIFIC^a

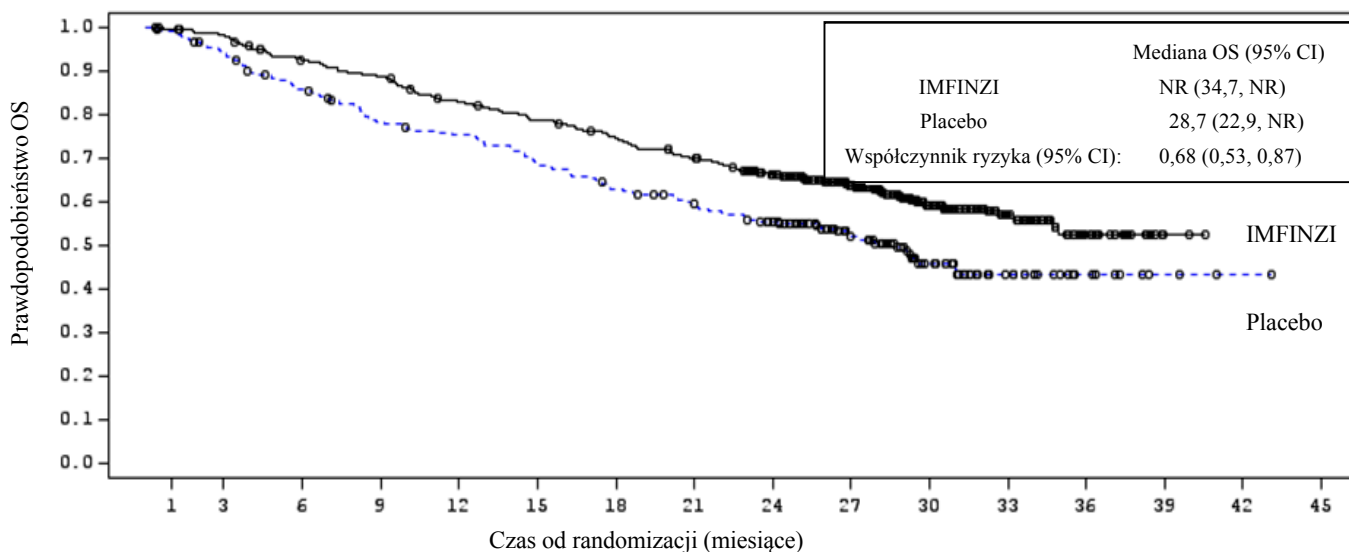
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS		
Liczba zgonów (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)
HR (95% CI)	0,68 (0,53; 0,87)	
2-stronna wartość p	0,00251	
OS w 24 miesiącu (%) (95% CI)	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)
wartość p	0,005	
PFS		
Liczba zdarzeń (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
HR (95% CI)	0,52 (0,42; 0,65)	
wartość p	$p <$ 0,0001	
PFS w 12 miesiącu (%) (95% CI)	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3% (29,0%; 41,7%)
PFS w 18 miesiącu (%) (95% CI)	44,2% (37,7%; 50,5%)	27,0% (19,9%; 34,5%)
PFS2^b		

	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
Mediana PFS2^b (miesiące) (95% CI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	
wartość p	p < 0,0001	

^a Analiza OS i PFS2 została przeprowadzona po około 13 miesiącach od pierwszej analizy PFS

^b PFS2 zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty drugiej progresji (zdefiniowanej wg lokalnych standardów praktyki klinicznej) lub zgonu.
NR: Nie osiągnięto.

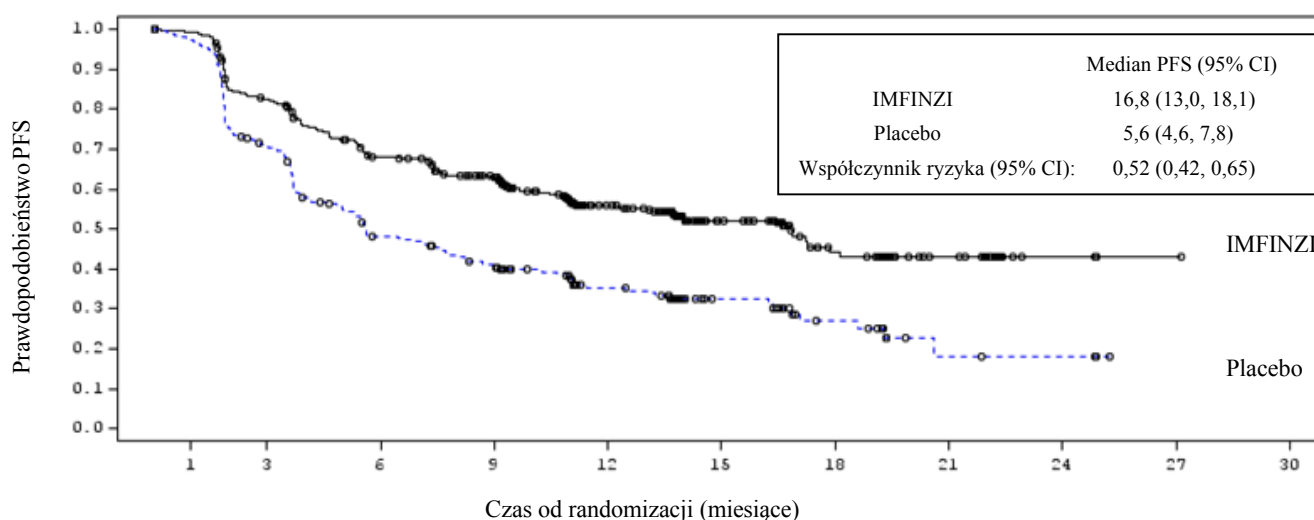
Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	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

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
---------	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----

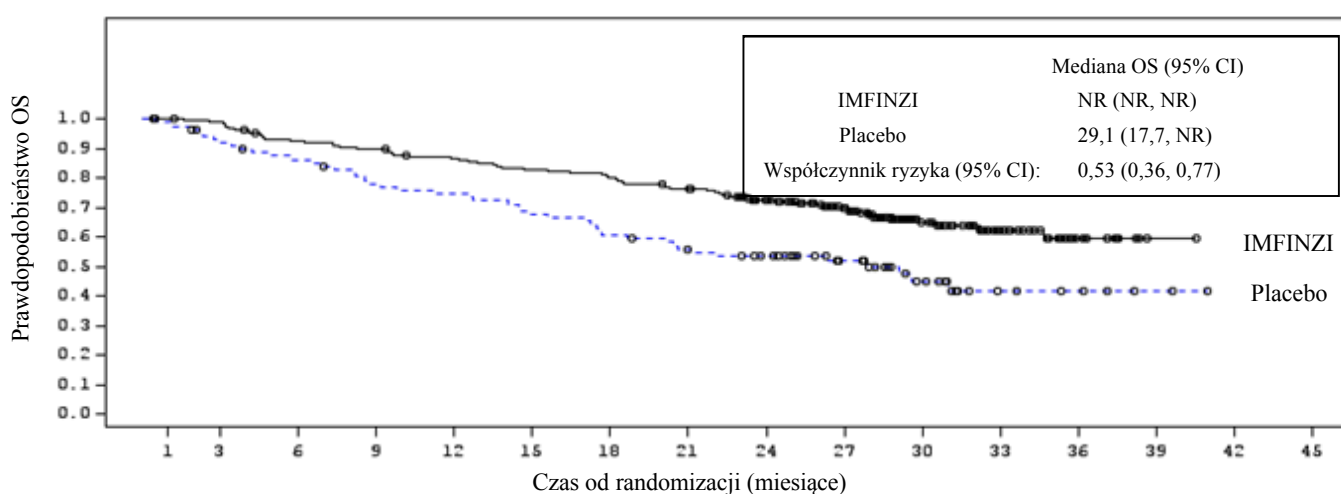
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

Wydłużenie PFS oraz OS na korzyść pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była obserwowana we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach objętych analizą wyodrębnionych na podstawie pochodzenia etnicznego, wieku, płci, statusu palenia papierosów, statusu mutacji EGFR i typu histologicznego.

Analiza post-hoc podgrup według ekspresji PD-L1

Dodatkowe analizy zostały przeprowadzone w celu oceny skuteczności w podgrupach według ekspresji PD-L1 ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) oraz u pacjentów, u których status PD-L1 nie mógł zostać ustalony (PD-L1 nieznany). Wyniki dla PFS i OS zostały przedstawione na Rycinach 3, 4, 5 oraz 6.

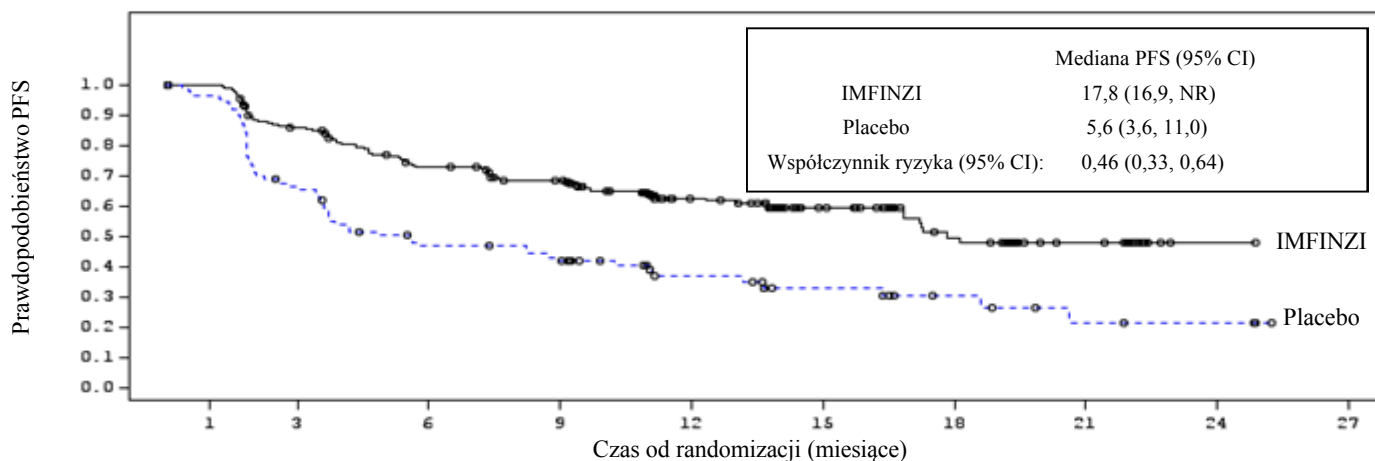
Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 TC $\geq 1\%$



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	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

Rycina 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 TC $\geq 1\%$

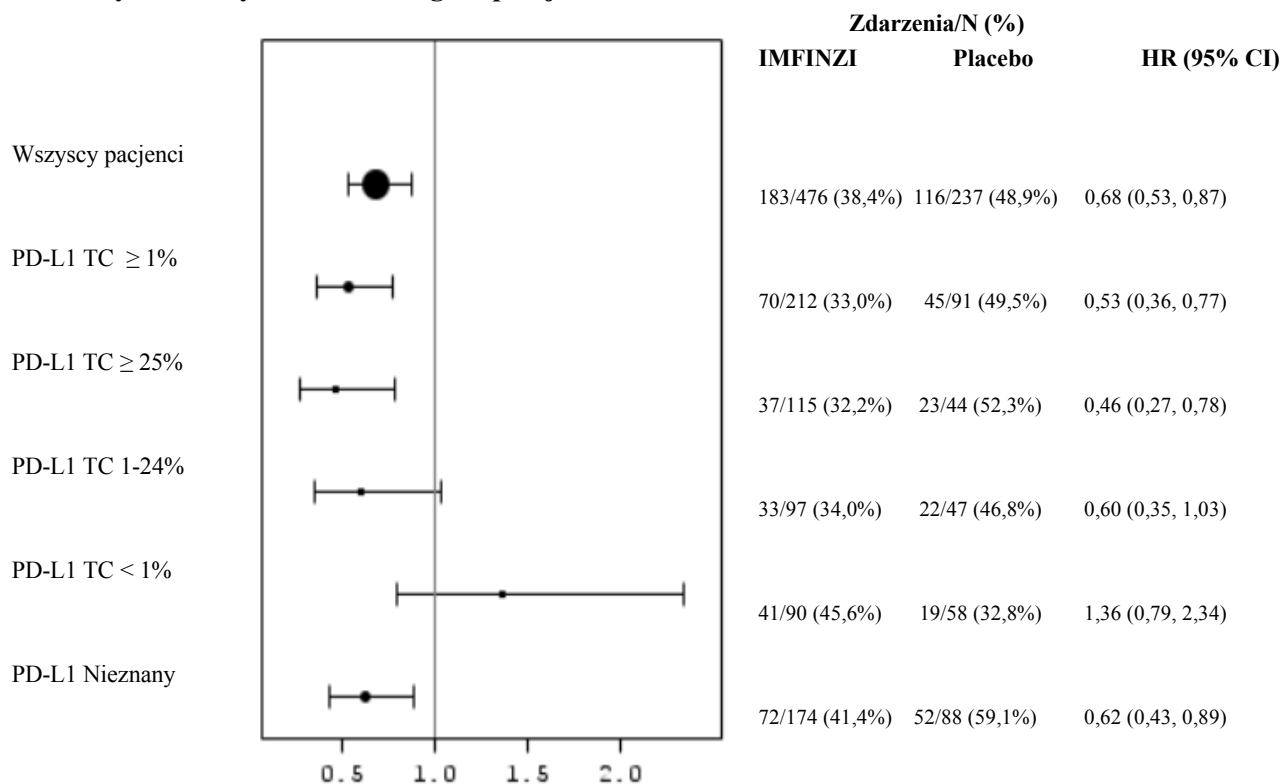


Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

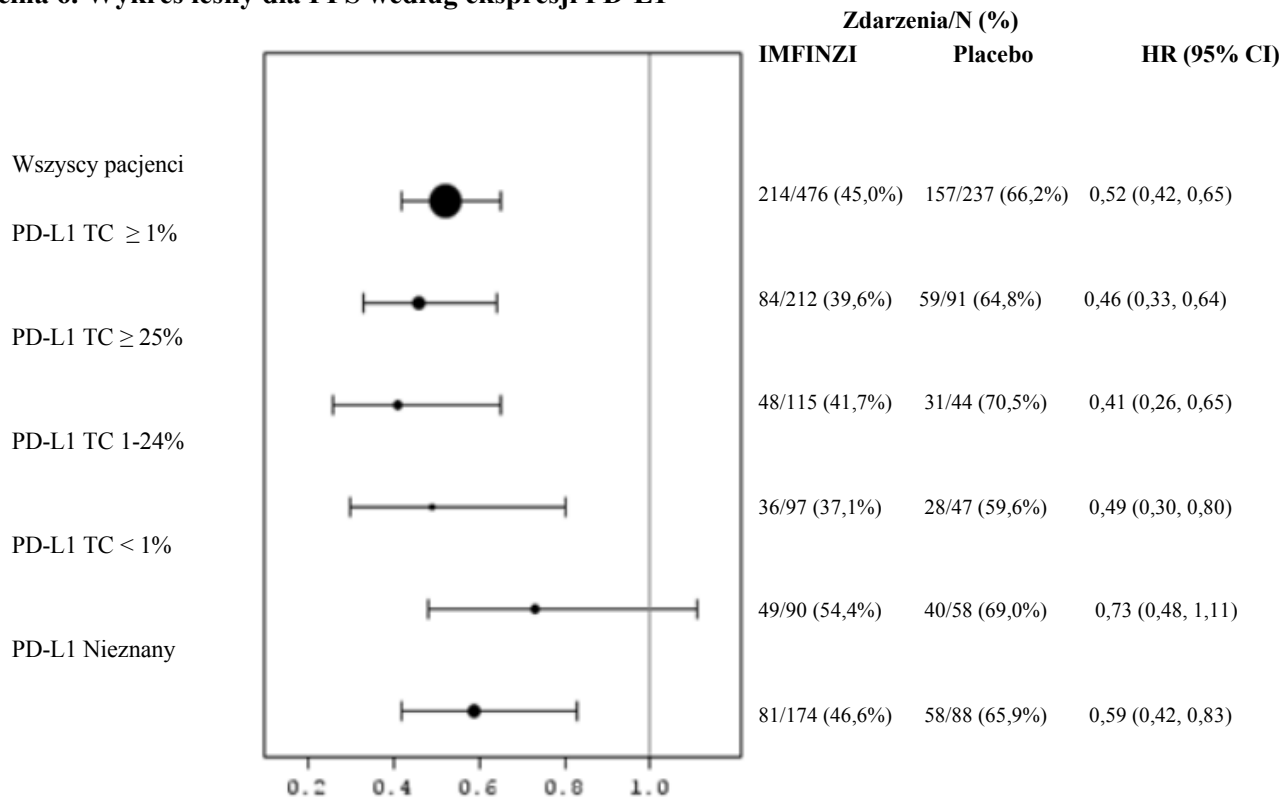
Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
---------	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----

IMFINZI	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0
Placebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0

Rycina 5. Wykres leśny dla OS według ekspresji PD-L1



Rycina 6. Wykres leśny dla PFS według ekspresji PD-L1



Ogólnie, profil bezpieczeństwa durwalumabu w podgrupie PD-L1 TC \geq 1% był spójny z populacją wyodrębnioną zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), podobnie jak w podgrupie PD-L1 TC < 1%.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów

Dane o objawach zgłaszanych przez pacjentów, funkcjonowaniu i jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. health-related quality of life, HRQoL) były gromadzone z wykorzystaniem EORTC QLQ-C30 i jego modułu stosowanego w raku płuc (EORTC QLQ-LC13). LC13 i C30 oceniano w warunkach wyjściowych, następnie co 4 tygodnie przez pierwszych 8 tygodni, oraz co 8 tygodni do zakończenia okresu leczenia lub odstawienia produktu leczniczego IMFINZI z powodu toksyczności lub progresji choroby. Stosowanie się do wymogów tej oceny było podobne pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IMFINZI i placebo (83% w porównaniu z 85,1% łącznie w wypełnionych formularzach możliwych do oceny).

W warunkach wyjściowych nie obserwowano żadnych różnic w objawach zgłaszanych przez pacjentów, funkcjonowaniu i HRQoL pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IMFINZI i grupą otrzymującą placebo. Przez cały okres trwania badania do tygodnia 48., nie obserwowano znamiennej klinicznie różnicy pomiędzy grupą przyjmującą produkt leczniczy IMFINZI a grupą przyjmującą placebo pod względem objawów, funkcjonowania i HRQoL (ocenionych jako różnica wyższa niż lub równa 10 punktów).

DRP – badanie CASPIAN

Badanie CASPIAN miało na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego IMFINZI podawanego z tremelimumabem lub bez tremelimumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną. Badanie CASPIAN było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem z udziałem 805 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozległym DRP i stanem sprawności według WHO/ECOG wynoszącym 0 lub 1, masą ciała >30 kg, kwalifikujących się do chemioterapii opartej na związkach platyny w pierwszej linii leczenia DRP, których przewidywana długość życia wynosiła \geq 12 tygodni, z co najmniej jedną zmianą docelową według kryteriów RECIST 1.1 oraz odpowiednią czynnością narządów i szpiku kostnego. Pacjenci z bezobjawowymi lub leczonymi przerzutami do mózgu spełniali kryteria włączenia. Z badania wykluczono pacjentów z radioterapią klatki piersiowej w wywiadzie; czynnym pierwotnym niedoborem odporności w wywiadzie; zaburzeniami autoimmunologicznymi w tym zespołem paranowotworowym (PNS); czynnymi lub występującymi wcześniej potwierdzonymi zaburzeniami autoimmunologicznymi lub zapalnymi; stosowaniem leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem HIV; bądź pacjentów otrzymujących żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu leczenia produktem IMFINZI.

Randomizację poddano stratyfikacji według zaplanowanej terapii opartej na związkach platyny (karboplatyna lub cisplatyna) w cyklu 1.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do następujących grup leczenia:

- Grupa 1: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna
- Grupa 2: IMFINZI 1500 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna
- Grupa 3: Karboplatyna (AUC 5 lub 6 mg/ml/min) lub cisplatyna (75-80 mg/m² pc.) w dniu 1 i etopozyd (80-100 mg/m² pc.) dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 – 6 cykli.

W przypadku pacjentów przydzielonych losowo do Grupy 1 i 2 podawanie etopozydu i karboplatyny lub cisplatyny było ograniczone do 4 cykli w schemacie podawania co 3 tygodnie następujących po randomizacji. Monoterapię produktem IMFINZI kontynuowano co 4 tygodnie aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Podawanie produktu IMFINZI w monoterapii było dozwolone po wystąpieniu progresji choroby, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i jeśli w opinii badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne z kontynuacji leczenia.

Pacjenci przydzieleni losowo do Grupy 3 mogli otrzymać łącznie do 6 cykli etopozydu i karboplatyny lub cisplatinę. Po zakończeniu leczenia etopozydem + związkami platyny, PCI było dozwolone wyłącznie w Grupie 3 według decyzji badacza.

Oceny guza przeprowadzono w tygodniu 6 i w tygodniu 12 od daty randomizacji, a następnie co 8 tygodni do czasu potwierdzenia obiektywnej progresji choroby. Oceny przeżycia przeprowadzono co 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były: przeżycie całkowite (OS) po zastosowaniu produktu leczniczego IMFINZI + etopozyd + związek platyny (Grupa 2) w porównaniu z samym etopozydem + związek platyny (Grupa 3) oraz produktu leczniczego IMFINZI + tremelimumab + etopozyd + związek platyny (Grupa 1) w por. z samym etopozydem + związek platyny (Grupa 3). Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Inne drugorzędowe punkty końcowe to obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR), OS i PFS w wyznaczonych punktach odniesienia oraz wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów (PRO). PFS i ORR były oceniane z uwzględnieniem oceny badacza według kryteriów RECIST w.1.1.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy dwiema grupami badania (268 pacjentów w Grupie 2 i 269 pacjentów w Grupie 3). Wyjściowe dane demograficzne całej populacji badania były następujące: mężczyźni (69,6%), wiek \geq 65 lat (39,6%), mediana wieku 63 lata (zakres: 28 do 82 lat), rasa biała (83,8%), rasa żółta (14,5%), rasa czarna lub Afroamerykanie (0,9%), inne (0,6%), osoby niebędące pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego (96,1%), obecni lub dawni palacze tytoniu (93,1%), osoby nigdy niepalące (6,9%), stan sprawności według WHO/ECOG 0 (35,2%), stan sprawności według WHO/ECOG 1 (64,8%), stadium IV 90,3%, 24,6% pacjentów otrzymywało cisplatinę, a 74,1% pacjentów otrzymywało karboplatinę. W Grupie 3 56,8% pacjentów otrzymało 6 cykli etopozydu + związek platyny i 7,8% pacjentów otrzymywało PCI.

W planowej analizie etapowej (pierwotnej) badanie wykazało istotną statystycznie poprawę OS po zastosowaniu produktu leczniczego IMFINZI + etopozyd + związek platyny (Grupa 2) w por. z samym etopozydem + związek platyny (Grupa 3) [HR=0,73 (95% CI: 0,591; 0,909), p=0,0047]. Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań znamienności leczenie produktem IMFINZI + etopozyd + związek platyny wykazało poprawę PFS w por. z leczeniem samym etopozydem + związek platyny [HR=0,78 (95% CI: 0,645; 0,936)].

W planowej analizie okresu obserwacji (mediana: 25,1 miesiąca) leczenie produktem IMFINZI + etopozyd + związek platyny (Grupa 2) w por. z etopozydem + związek platyny (Grupa 3) nadal wykazywało poprawę OS. Wyniki dotyczące OS, PFS, ORR i DoR uzyskane podczas planowej analizy okresu obserwacji zostały podsumowane w Tabeli 5; krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające OS i PFS pokazano na Rycinach 7 i 8.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASPIAN^a

	Grupa 2: IMFINZI + etopozyd i karboplatyna lub cisplatinę (n=268)	Grupa 3: etopozyd + karboplatyna lub cisplatinę (n=269)
OS		
Liczba zgonów (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95% CI) ^b	0,75 (0,625; 0,910)	
Wartość p ^c	0,0032	
OS po 18 miesiącach (%) (95% CI)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)

PFS		
Liczba zdarzeń (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)
HR (95% CI) ^b	0,80 (0,665; 0,959)	
PFS po 6 miesiącach (%) (95% CI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)
PFS po 12 miesiącach (%) (95% CI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)
ORR n (%) (95% CI)^d	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)
Odpowiedź całkowita n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
Odpowiedź częściowa n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)^{d,e}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)

^a Analiza OS, PFS, ORR i DoR w okresie obserwacji w dniu zakończenia zbierania danych 27 stycznia 2020 r.

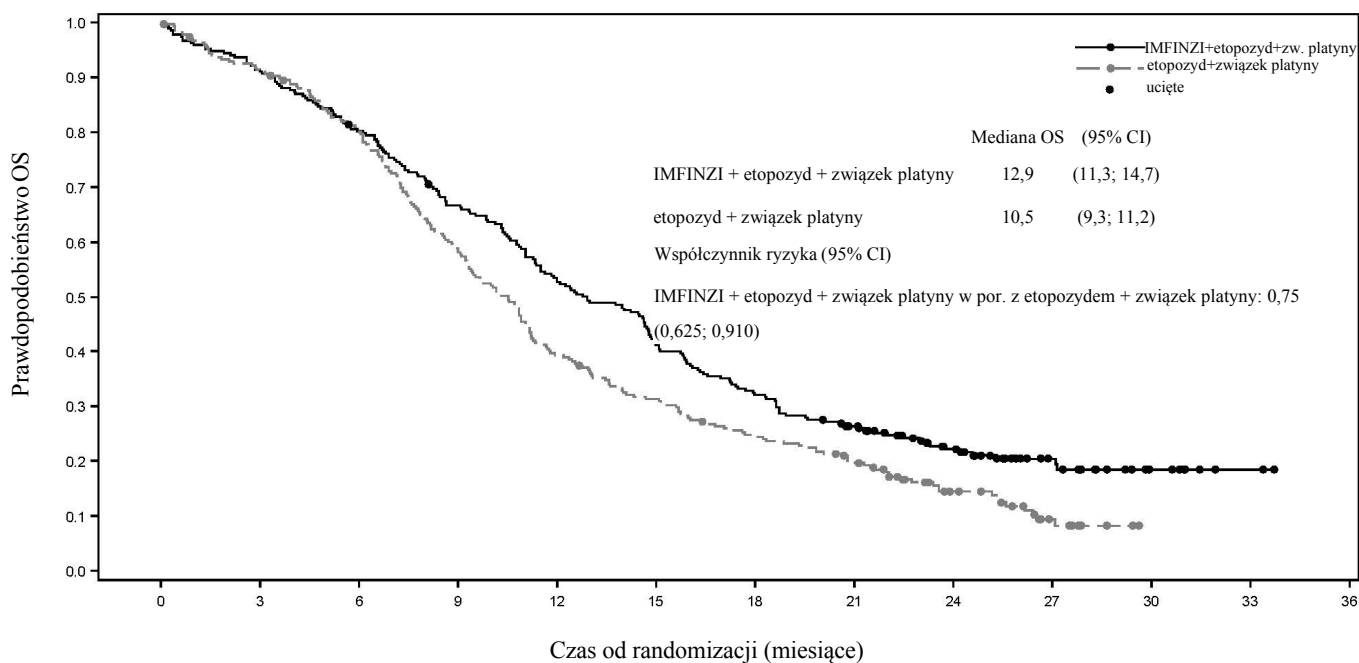
^b Analizę przeprowadzono przy użyciu stratyfikowanego logarytmicznego testu rang, z korektą uwzględniającą planowaną terapię związkami platyny w cyklu 1 (karboplatyna lub cisplatyna) oraz za pomocą testów rang w podejściu asocjacyjnym.

^c W analizie etapowej (w dniu zakończenia zbierania danych 11 marca 2019 r.) wartość p dla OS wyniosła 0,0047, co stanowi granicę deklarowanej istotności statystycznej 0,0178 dla alfa= 4% ogólnej 2-stronnej alfa, na podstawie funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lana-DeMetsa z granicą O'Briena Fleminga z rzeczywistą liczbą obserwowanych zdarzeń.

^d Potwierdzona odpowiedź obiektywna.

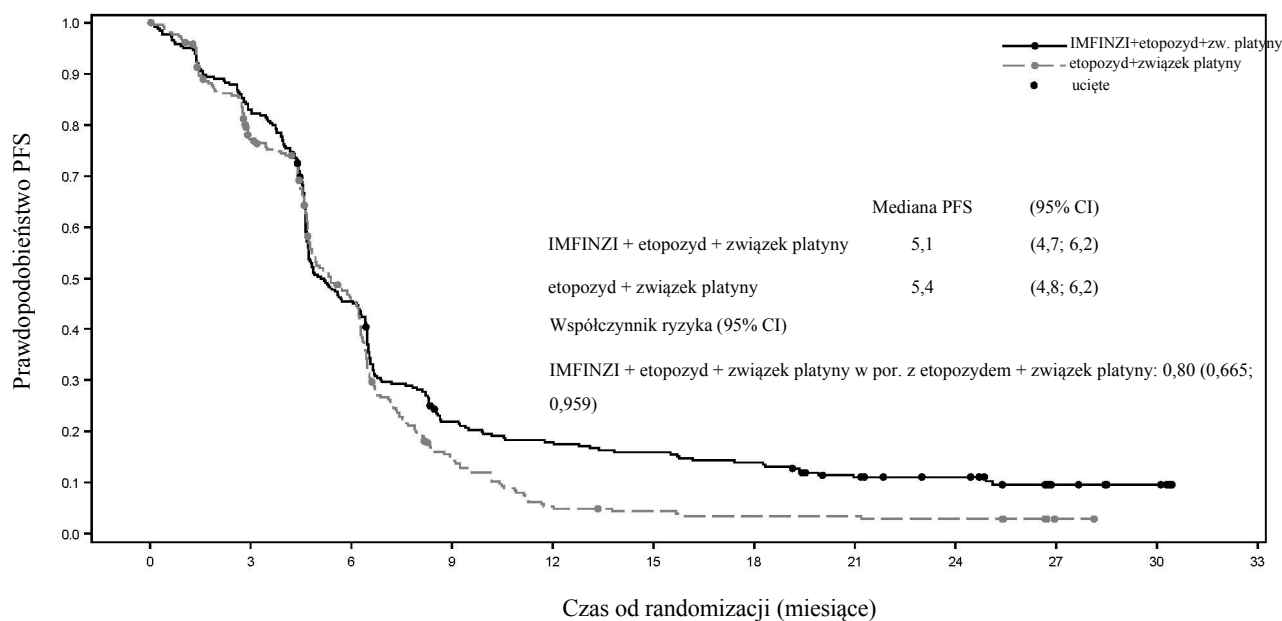
^e Analiza post-hoc.

Rycina 7. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS



Liczba pacjentów podlegających ryzyku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
IMFINZI + etopozyd + związek platyny	268	244	214	177	140	109	85	66	41	21	8	2	0
etopozyd + związek platyny	269	243	212	156	104	82	64	48	24	8	0	0	0

Rycina 8. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS



Liczba pacjentów z ryzykiem	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etopozyd + zw. platyny	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etopozyd + zw. platyny	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Analiza podgrup

Poprawa OS na korzyść pacjentów otrzymujących leczenie produktem IMFINZI + etopozyd + związek platyny w porównaniu z pacjentami otrzymującymi sam etopozyd + związek platyny była konsekwentnie obserwowana we wszystkich predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na dane demograficzne, region geograficzny, stosowanie karboplatyny lub cisplatyny i charakterystykę choroby.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań durwalumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych (poza nowotworami ośrodkowego układu nerwowego, nowotworami układu krwiotwórczego i nowotworami układu chłonnego) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) durwalumabu oceniano zarówno w odniesieniu do produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią.

Farmakokinetykę durwalumabu badano u 2903 pacjentów z nowotworami litymi dla zakresu dawek od 0,1 do 20 mg/kg mc., które podawano dożylnie raz na dwa, trzy lub cztery tygodnie w monoterapii. Ekspozycja farmakokinetyczna wzrastała bardziej niż proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka nieliniowa) przy dawkach < 3 mg/kg mc., oraz proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka liniowa) przy dawkach \geq 3 mg/kg mc. Stan stacjonarny osiągnęto po ok. 16 tygodniach. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 1878 pacjentów otrzymujących monoterapię durwalumabem w dawkach z zakresu \geq 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wyniosła 5,64 l. Klirens durwalumabu (CL) zmniejszał się wraz z upływem czasu prowadząc do geometrycznej średniej klirensu w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) o wartości 8,16 ml/h w dniu 365; spadek klirensu CL_{ss} nie został uznany za istotny klinicznie. Czas

półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$), na podstawie klirensu wyjściowego, wyniósł około 18 dni. Nie stwierdzono klinicznie znaczącej różnicy pomiędzy PK durwalumabu podawanego w monoterapii a PK durwalumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią. Szlaki eliminacji pierwszego rzędu durwalumabu to katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek (19–96 lat), masa ciała (31-149 kg), płeć, stwierdzona obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA), stężenie albumin, aktywność LDH, stężenie kreatyniny, obecność rozpuszczalnego PD-L1, typ nowotworu, rasa lub stan sprawności w skali ECOG nie miały klinicznie znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Łagodne (klirens kreatyniny (CrCL) 60 do 89 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) 30 do 59 ml/min) nie miały klinicznie znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. Wpływ ciężkiego zaburzenia czynności nerek (CrCL 15 do 29 ml/min) na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Łagodne zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny \leq GGN i aktywność AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny $>$ 1,0 do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) nie miały klinicznie znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. Wpływ umiarkowanego upośledzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>$ 1,5 do $3 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) lub ciężkiego upośledzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>$ $3,0 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu nie jest znany; jednak ponieważ przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami wątrobowymi, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności wątroby wpłynęła na ekspozycję na durwalumab.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze, mutagenne

Potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne durwalumabu nie zostało zbadane.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa fachowego, szlak PD-1/PD-L1 odgrywa główną rolę w podtrzymywaniu ciąży poprzez zachowanie tolerancji immunologicznej matki wobec płodu, a w mysich modelach allogenicznej ciąży wykazano, że zaburzenie szlaku sygnałowego PD-L1 prowadzi do zwiększonej częstości poronień. W badaniach nad wpływem na rozrodczość zwierząt, podawanie durwalumabu ciężarnym małpom cynomolgus od czasu stwierdzenia ciąży do porodu łącznie, na poziomie ekspozycji około 18 razy wyższej niż ekspozycja obserwowana po podaniu dawki klinicznej 10 mg/kg mc. durwalumabu (na podstawie AUC), wiązało się z przenikaniem przez barierę łożyskową, ale bez toksycznego wpływu na organizm matki oraz bez wpływu na rozwój embrionu i płodu, wynik ciąży lub rozwój potomstwa w okresie poporodowym. W mleku małp cynomolgus stwierdzono nieistotne stężenie durwalumabu w 28 dniu po urodzeniu potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowoderek jednowodny
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Rozcieńczony roztwór

Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, produkt leczniczy IMFINZI zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej do 25°C od czasu przekłucia fiolki do rozpoczęcia podawania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2,4 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy elastomerowej i z szarym zdejmowanym wieczkiem aluminiowym, zawiera 120 mg durwalumabu. Wielkość opakowania to 1 fiolka.

10 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy elastomerowej i z białym zdejmowanym wieczkiem aluminiowym, zawiera 500 mg durwalumabu. Wielkość opakowania to 1 fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu

Produkt leczniczy IMFINZI jest dostarczany w fiolce do jednorazowego użycia i nie zawiera żadnych substancji konserwujących; należy zachować zasady aseptyki.

- Należy starannie obejrzeć produkt, czy nie zawiera on nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie jest przebarwiony. Produkt leczniczy IMFINZI ma postać roztworu przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do jasno żółtego. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząsteczki. Nie wstrząsać fiolką.
- Należy pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego IMFINZI z fiolki (fiolek) i wstrzyknąć do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek. Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 1 mg/ml i 15 mg/ml. Nie zamrażać i nie wstrząsać roztworem.
- Należy usunąć każdą niewykorzystaną ilość produktu, która została w fiolce.

Podawanie

- Roztwór do infuzji należy podawać dożylnie przez 1 godzinę przez linię infuzyjną z jałowymi wbudowanymi filtrami o niskim stopniu wiązania białka o średnicy 0,2 lub 0,22 mikrometra.
- Nie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka
EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
United States

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

MedImmune UK Limited
6 Renaissance Way
Liverpool,
L24 9JW
United Kingdom

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545CG Nijmegen,
Netherlands

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSUR dla tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy PSUR tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
durwalumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Jeden mililitr koncentratu zawiera 50 mg durwalumabu.
Jedna fiolka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu.
Jedna fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie dożylnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka
EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie o braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat jałowy
durwalumab
iv

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

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

6. INNE

AstraZeneca AB

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji durwalumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IMFINZI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IMFINZI
3. Jak przyjmować lek IMFINZI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IMFINZI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IMFINZI i w jakim celu się go stosuje

Lek IMFINZI jest stosowany w leczeniu rodzaju raka płuca o nazwie niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) u dorosłych. Stosuje się go, gdy NDRP:

- rozprzestrzenił się w płucu pacjenta i nie może zostać usunięty chirurgicznie, oraz
- uzyskano odpowiedź lub stabilizację po początkowym leczeniu chemioterapią i radioterapią.

Lek IMFINZI jest stosowany w leczeniu pewnego rodzaju raka płuca zwanego rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP) u osób dorosłych. Lek jest stosowany, gdy DRP występujący u pacjenta:

- rozprzestrzenił się w płucach (lub do innych części ciała) i
- nie był wcześniej leczony.

Lek IMFINZI zawiera substancję czynną durwalumab, która jest przeciwciałem monoklonalnym, rodzajem białka opracowanego w taki sposób, aby rozpoznawało specyficzne substancje docelowe w organizmie. Lek IMFINZI działa pomagając układowi odpornościowemu zwalczyć raka.

W przypadku jakichkolwiek pytań związanych z działaniem leku IMFINZI lub przyczyną przepisania tego leku pacjentowi, należy zadać je lekarzowi prowadzącemu lub farmaceutce.

Lek IMFINZI będzie podawany w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu DRP. Ważne jest, by zapoznać się także z ulotkami dołączonymi do opakowań poszczególnych leków otrzymywanych przez pacjenta w ramach chemioterapii. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących tych leków, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IMFINZI

Kiedy nie przyjmować leku IMFINZI

- jeśli pacjent ma uczulenie na durwalumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IMFINZI należy porozmawiać z lekarzem, jeśli:

- pacjent cierpi na chorobę autoimmunologiczną (choroba, w której układ odpornościowy organizmu atakuje własne komórki);
- pacjent przeszedł operację przeszczepienia narządu;
- pacjent ma problemy z płucami lub problemy z oddychaniem;
- pacjent ma problemy z wątrobą.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości czy tak jest), należy porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku IMFINZI.

Po przyjęciu leku IMFINZI mogą wystąpić pewne poważne działania niepożądane.

Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, należy natychmiast skontaktować się lub spotkać z lekarzem. Lekarz prowadzący może podać pacjentowi inne leki, które zapobiegają wystąpieniu poważniejszych komplikacji i pomóc zmniejszyć nasilenie występujących objawów. Lekarz może opóźnić podanie następnej dawki produktu leczniczego IMFINZI lub zakończyć stosowanie leku IMFINZI, jeżeli u pacjenta wystąpią:

- **zapalenie płuc:** objawy mogą obejmować wystąpienie kaszlu lub pogorszenie obecnie występującego kaszlu, duszność lub ból w klatce piersiowej;
- **zapalenie wątroby:** objawy mogą obejmować nudności lub wymioty, zmniejszone uczucie głodu, ból z prawej strony brzucha, zażółcenie skóry lub białkówki oczu, senność, ciemne zabarwienie moczu lub częstsze niż zwykle występowanie krwawień lub siniaków;
- **zapalenie jelit:** objawy mogą obejmować biegunkę, lub częstsze niż zwykle wypróżnienia, lub stolce z krwią lub śluzem, które są ciemne, smoliste lub lepkie, silny ból lub tkliwość brzucha;
- **zapalenie gruczołów** (szczególnie tarczycy, nadnerczy, przysadki i trzustki): objawy mogą obejmować szybką akcję serca, skrajne zmęczenie, zwiększenie lub spadek masy ciała, zawroty głowy lub omdlenia, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcie, bóle głowy, które nie przemijają lub nie są zwykłymi bólami głowy;
- **cukrzyca typu 1:** objawy mogą obejmować wysokie stężenie cukru we krwi, większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, częstsze niż zwykle oddawanie moczu;
- **zapalenie nerek:** objawy mogą obejmować zmniejszenie ilości oddawanego moczu;
- **zapalenie skóry:** objawy mogą obejmować wysypkę, swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze lub owrzodzenia jamy ustnej lub na wilgotnych powierzchniach ciała;
- **zapalenie mięśnia sercowego:** objawy mogą obejmować ból w klatce piersiowej, duszność i nieregularne bicie serca;
- **zapalenie lub inne zaburzenia mięśni:** objawy mogą obejmować ból mięśni, osłabienie lub szybką męczliwość mięśni;
- **reakcje związane z infuzją:** objawy mogą obejmować dreszcze lub drżenie, swędzenie lub wysypkę, uderzenia gorąca, duszności lub świszczący oddech, zawroty głowy lub gorączkę;
- **zapalenie mózgu lub zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg** (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych): objawy mogą obejmować napady drgawkowe, sztywność karku, ból głowy, gorączkę, dreszcze, wymioty, wrażliwość oczu na światło, splątanie i senność;
- **zapalenie nerwów:** objawy mogą obejmować ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo);
- **mała liczba płytek krwi:** objawem może być krwawienie (z nosa lub dziąseł) i (lub) powstawanie siniaków.

Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek objaw wymieniony powyżej, należy natychmiast skontaktować się lub spotkać się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Leku IMFINZI nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek IMFINZI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to także leków ziołowych i leków dostępnych bez recepty.

Ciąża

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna porozmawiać z lekarzem.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem IMFINZI oraz przez przynajmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

- Jeżeli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.
- Pacjentka powinna zapytać lekarza, czy może karmić piersią podczas lub po leczeniu lekiem IMFINZI.
- Nie wiadomo, czy lek IMFINZI przenika do mleka kobiecego.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie jest prawdopodobne, aby lek IMFINZI wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak jeżeli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, które wpływają na zdolność koncentracji i reagowania, należy zachować ostrożność prowadząc pojazdy i obsługując maszyny.

3. Jak przyjmować lek IMFINZI

Lek IMFINZI zostanie podany w szpitalu lub klinice pod nadzorem doświadczonego lekarza.

- Zalecana dawka leku IMFINZI to 10 mg na kg masy ciała co 2 tygodnie lub 1500 mg co 3 lub 4 tygodnie.
- Lekarz poda lek IMFINZI do żyły w infuzji (kroplówce) trwającej około 1 godziny.
- Lekarz zadecyduje, ile dawek pacjent potrzebuje.

W przypadku nieobecności na wizycie, na której podany miał zostać lek IMFINZI

- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia kolejnego terminu wizyty.
- Istotne jest, aby pacjent nie pominął przyjęcia żadnej dawki tego leku.

W przypadku pytań związanych z leczeniem, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas przyjmowania leku IMFINZI, u pacjenta mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 2).

Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem, jeżeli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących lek IMFINZI jako jedyny lek i zamieszczonych na liście ciężkich działań niepożądanych wymienionych w punkcie 2:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)

- zakażenia górnych dróg oddechowych
- zmniejszona aktywność tarczycy, która może powodować zmęczenie lub zwiększenie masy ciała
- kaszel
- biegunka
- ból brzucha
- wysypka skórna lub swędzenie
- gorączka

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- poważne zakażenia płuc (zapalenie płuc)
- grzybicze zakażenie w jamie ustnej
- zakażenia zębów i tkanki miękkiej w jamie ustnej
- choroba grypopodobna
- zwiększona aktywność tarczycy, która może powodować przyspieszenie akcji serca lub utratę masy ciała
- zapalenie płuc (pneumonitis)
- chrypka (dysfonia)
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej)
- nocne pocenie się
- ból mięśni (mialgia)
- nieprawidłowe wyniki badań nerek (zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)
- ból podczas oddawania moczu
- opuchnięcie nóg (obrzęki obwodowe)
- reakcja na infuzję leku, która może powodować gorączkę lub uderzenia gorąca na twarzy

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- zapalenie tarczycy
- zmniejszone wydzielanie hormonów przez nadnercza, co może powodować zmęczenie
- bliznowacenie tkanki płucnej
- zapalenie wątroby, które może powodować nudności lub uczucie zmniejszonego apetytu
- pęcherze na skórze
- zapalenie jelita (zapalenie jelita grubego)
- zapalenie mięśni
- zapalenie nerek, które może powodować zmniejszenie ilości wydalanego moczu

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 osób)

- stan skutkujący wysokim stężeniem cukru we krwi (cukrzyca typu 1)
- zmniejszona aktywność przysadki (niedoczynność przysadki, w tym moczówka prosta), która może powodować zmęczenie, zwiększoną ilość wydalanego moczu
- zapalenie serca
- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i występuje szybka męczliwość mięśni (miastenia)
- zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- mała liczba płytek krwi wynikająca z reakcji immunologicznej (trombocytopenia o podłożu immunologicznym)

Niżej wymienione działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)

- mała liczba białych krwinek
- mała liczba czerwonych krwinek

- mała liczba płytek krwi
- nudności; wymioty; zaparcia
- wypadanie włosów
- zmniejszone uczucie głodu
- uczucie zmęczenia lub osłabienia
- kaszel

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- biegunka
- gorączka
- mała liczba białych krwinek z objawami gorączki
- wysypka skórna lub swędzenie
- niedoczynność tarczycy; nadczynność tarczycy; zapalenie tarczycy
- poważne zakażenie płuc
- zakażenia zębów i tkanek miękkich w jamie ustnej
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej; zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej)
- obrzęk nóg (obrzęk tkanek obwodowych)
- ból brzucha
- zapalenie jamy ustnej lub warg
- ból mięśni
- zapalenie płuc
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- mała liczba czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi (pancytopenia)
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza mogące powodować zmęczenie
- zapalenie wątroby mogące powodować nudności lub zmniejszone odczucie głodu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)
- bolesne oddawanie moczu
- reakcja na wlew leku mogąca powodować gorączkę lub zaczerwienienie twarzy

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- grzybicze zakażenie w jamie ustnej
- choroba grypopodobna
- cukrzyca typu 1
- chrypka
- bliznowacenie tkanki płuc
- zapalenie jelita (zapalenie jelita grubego)
- nocne poty

Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem, jeżeli u pacjenta wystąpi którekolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IMFINZI

Lek IMFINZI będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub klinice, więc za jego przechowywanie będzie odpowiedzialny fachowy personel medyczny. Poniżej podane szczegółowe informacje

o warunkach przechowywania leku:

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie należy stosować leku, jeżeli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.

Nie przechowywać niezużytych pozostałości płynu do infuzji do ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek IMFINZI

Substancją czynną leku jest durwalumab.

Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu.

Każda fiolka zawiera 500 mg durwalumabu w 10 ml koncentratu lub 120 mg durwalumabu w 2,4 ml koncentratu.

Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek IMFINZI i co zawiera opakowanie

Lek IMFINZI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji to jałowy, pozbawiony konserwantów roztwór, przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, który nie zawiera widocznych cząstek.

Lek jest dostępny w opakowania zawierających 1 szklaną fiolkę o pojemności 2,4 ml koncentratu lub 1 szklaną fiolkę o pojemności 10 ml koncentratu.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

MedImmune UK Limited
6 Renaissance Way
Liverpool
L24 9JW
Wielka Brytania

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen

Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Polska

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podanie infuzji

- Produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową należy uważnie obejrzeć pod kątem obecności cząstek i przebarwień, zanim lek zostanie podany pacjentowi. Koncentrat to roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, który nie zawiera widocznych cząstek. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.
- Nie wstrząsać fiołki.
- Należy pobrać wymaganą ilość koncentratu z fiołki (fiołek) i dodać do worka do wlewów dożylnych zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o ostatecznym stężeniu w zakresie od 1 mg/ml do 15 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Po rozcieńczeniu ten produkt leczniczy musi zostać natychmiast zużyty. Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać. Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, łączny czas od przekłucia fiołki do rozpoczęcia podawania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej (do 25 °C). Jeżeli worek do wlewów dożylnych jest przechowywany w lodówce, przed podaniem należy zapewnić czas na osiągnięcie temperatury pokojowej. Roztwór do infuzji należy podawać dożylnie przez 1 godzinę, z zastosowaniem jałowych wbudowanych filtrów o niskim stopniu wiązania białka o średnicy 0,2 lub 0,22 mikrometra.
- Nie należy podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.
- Lek IMFINZI zawiera pojedynczą dawkę. Należy wyrzucić nieużytą ilość pozostałą w fiołce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.