

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMFINZI 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg.
Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg.
Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg.

Durvalumab je produkován v savčích buňkách (ovariálními buňkami čínských křečků) technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. Roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 400 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMFINZI v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk a u kterých nedošlo k progresi onemocnění při chemo-radiační léčbě na bázi platiny (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou rakoviny.

PD-L1 testování u pacientů s lokálně pokročilým NSCLC

Pacienti s lokálně pokročilým NSCLC mají být před léčbou vyšetřeni na expresi PD-L1 nádorovými buňkami a potvrzenou validovaným testem (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku IMFINZI je 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 60 minut jednou za 2 týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců.

Doporučuje se pokračovat v léčbě klinicky stabilizovaných pacientů s počátečními projevy progresu onemocnění až do potvrzení progresu onemocnění.

Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí pozdržení další dávky nebo přerušování podávání přípravku.

Doporučení pro management imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsána v tabulce 1 (viz bod 4).

Tabulka 1. Doporučené úpravy léčby pro přípravek IMFINZI a doporučení pro vedení léčby

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby přípravkem IMFINZI	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
Imunitně podmíněná pneumonitida/intersticiální plicní onemocnění	Stupeň 2	Pozdržení další dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper (postupné snižování dávky)
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé přerušení léčby	1 až 4 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
Imunitně podmíněná hepatitida	Stupeň 2 s ALT nebo AST > 3-5x ULN a/nebo celkový bilirubin > 1,5-3x ULN	Pozdržení další dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 3 s AST nebo ALT > 5-≤ 8x ULN nebo celkový bilirubin > 3-≤ 5x ULN		
	Stupeň 3 s AST nebo ALT > 8x ULN nebo celkový bilirubin > 5x ULN	Trvalé přerušení léčby	
	Souběžný ALT nebo AST > 3x ULN a celkový bilirubin > 2x ULN bez jiné příčiny		
Imunitně podmíněná kolitida nebo průjem	Stupeň 2	Pozdržení další dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé přerušení léčby	

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby přípravkem IMFINZI	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
Imunitně podmíněná hypertyreóza	Stupeň 2-4	Pozdržení další dávky do klinické stabilizace	Symptomatická léčba, viz bod 4.8
Imunitně podmíněná hypotyreóza	Stupeň 2-4	Beze změny	Zahájení náhrady hormonů štítné žlázy podle klinického stavu
Imunitně podmíněná nedostatečnost nadledvin nebo hypofyzitida/hypopituitarismus	Stupeň 2-4	Pozdržení další dávky do klinické stabilizace	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní, následný taper a náhrada hormonů podle klinického stavu
Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu	Stupeň 2-4	Beze změny	Zahájení léčby inzulinem podle klinického stavu
Imunitně podmíněná nefritida	Stupeň 2 s kreatininem v séru > 1,5-3x (ULN nebo výchozí hodnota)	Pozdržení další dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 3 s kreatininem v séru > 3x výchozí hodnota nebo > 3-6x ULN; Stupeň 4 s kreatininem v séru > 6x ULN	Trvalé přerušení léčby	
Imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida	Stupeň 2 po dobu > 1 týden	Pozdržení další dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 3		
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby	
Imunitně podmíněná myokarditida	Stupeň 2	Pozdržení dávky ^b	Zahájení léčby 2 až 4 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 3 nebo 4, nebo jakýkoliv stupeň s pozitivní biopsií	Trvalé přerušení léčby	
Imunitně podmíněná myozitida/polymyozitida	Stupeň 2 nebo 3	Pozdržení další dávky ^c	Zahájení léčby 1 až 4 mg/kg/den prednisonu

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby přípravkem IMFINZI	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby ^c	nebo ekvivalentní a následný taper
Reakce na podání infuze	Stupeň 1 nebo 2	Přerušit nebo zpomalit rychlost infuze	Zvážit premedikaci k profylaxi reakcí na podání infuze
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé přerušení léčby	
Infekce	Stupeň 3 nebo 4	Pozdržení další dávky do klinické stabilizace	
Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 3	Pozdržení další dávky	Zvážit podání 1 mg/kg/den až 4 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby	

^a Běžná terminologická kritéria pro nežádoucí příhody („Common Terminology Criteria for Adverse Events“), verze 4.03. ALT: alaninaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN: horní hranice normálu.

^b Pokud nedojde ke zlepšení v průběhu 3 až 5 dnů i přes léčbu kortikoidy, má být ihned zahájena další imunosupresivní léčba. Po úpravě stavu (stupeň 0), má se zahájit kortikosteroidní taper a pokračováno po dobu nejméně 1 měsíc. Podle klinického stavu lze poté znovu nasadit přípravek IMFINZI.

^c Pokud po 30 dnech nedojde k odeznění nežádoucích účinků na stupeň ≤ 1 , nebo jsou přítomny známky respirační nedostatečnosti, má se léčba přípravkem IMFINZI trvale přerušit.

U imunitně podmíněných podezření na nežádoucí účinky je třeba provést adekvátní vyhodnocení k potvrzení příčin nebo vyloučení alternativních příčin. Jestliže dojde ke zhoršení stavu nebo nedojde ke zlepšení, je na zvážení zvýšení dávky kortikosteroidů a/nebo podání dalších systémových imunosupresiv. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 má být zahájen kortikosteroidový taper a pokračovat v něm po dobu alespoň 1 měsíce. Následně lze pokračovat v léčbě přípravkem IMFINZI, pokud jsou nežádoucí účinky na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla snížena na ≤ 10 mg prednisonu za den nebo ekvivalentní. Léčbu přípravkem IMFINZI je nutné trvale přerušit při opakování imunitně podmíněných nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 (závažné nebo život ohrožující).

O pozdržení dávky přípravku IMFINZI je nutné uvažovat u nežádoucích účinků stupně 2 a 3, které nejsou imunitně podmíněné, dokud neodezní na stupeň 1 nebo na výchozí úroveň. Léčbu přípravkem IMFINZI je nutné trvale přerušit u nežádoucích účinků stupně 4 (s výjimkou laboratorních odchylek stupně 4, u kterých je nutné rozhodnutí o přerušení léčby opřít o posouzení doprovodných klinických známek/symptomů a klinický úsudek).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku IMFINZI u dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší populace

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.1). Údaje o pacientech ve věku 85 let nebo starších jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování přípravku IMFINZI. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené, aby bylo možno vyvodit závěry o této populaci (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování přípravku IMFINZI, protože se nepředpokládá změna v expozici. Údaje o pacientech se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater jsou příliš omezené, aby bylo možné vyvodit definitivní závěry o této populaci (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek IMFINZI je určen k intravenóznímu použití. Podává se jako intravenózní infuze během 60 minut (viz bod 6.6).

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dohledatelnost

S cílem zlepšit dohledatelnost biologických léčivých přípravků má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny.

Radiační pneumonitida je často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii plic a klinický obraz pneumonitidy a radiační pneumonitidy je velmi podobný. U pacientů ve studii PACIFIC, kteří ukončili léčbu nejméně 2 cykly souběžné chemo-radiační terapie během 1 až 42 dnů před zahájením studie, se pneumonitida nebo radiační pneumonitida vyskytla u 161 pacientů (33,9 %) léčených přípravkem IMFINZI a u 58 pacientů (24,8 %) ve skupině s placebem včetně stupně 3 (3,4 % vs. 3,0 %) a stupně 5 (1,1 % vs. 1,7 %) (viz bod 4.8).

Pacienti mají být sledováni pro známky a příznaky pneumonitidy nebo radiační pneumonitidy. Pacienti s podezřením na pneumonitidu mají být vyšetřeni radiograficky a jejich léčba má být vedena podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Před používáním přípravku IMFINZI a pravidelně během léčby mají být pacienti sledováni na abnormální výsledky jaterních testů a podle potřeby v závislosti na klinickém stavu. Imunitně podmíněná hepatitida má být léčena podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky kolitidy nebo průjem a léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Hypotyreóza a hypertyreóza

U pacientů, kteří používali přípravek IMFINZI, se objevila imunitně podmíněná hypotyreóza a hypertyreóza (včetně zánětu štítné žlázy). Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu. Léčba imunitně podmíněné

hypotyreózy a hypertyreózy (včetně zánětu štítné žlázy) má být vedena podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Nedostatečnost nadledvin

U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná nedostatečnost nadledvin (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy nedostatečnosti nadledvin. Pacienti se symptomatickou nedostatečností nadledvin mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Diabetes mellitus 1. typu

U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytl imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu. Pacienti s diabetem 1. typu mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Hypofyzitida/hypopituitarismus

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná hypofyzitida nebo hypopituitarismus (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu. Pacienti se symptomy hypofyzitidy nebo hypopituitarismu mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná nefritida

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby přípravkem IMFINZI a mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná vyrážka

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy a léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku přípravku IMFINZI se mohou vyskytnout další možné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % pacientů léčených v klinických studiích přípravkem IMFINZI v monoterapii (n = 1889): myokarditida, myozitida, polymyozitida. Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky a léčba má být vedena podle doporučení uvedených v bodě 4.2. U pacientů v klinickém studijním programu byly hlášeny případy pankreatitidy. Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky a mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2 pro jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky.

Reakce související s podáním infuze

Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze. U pacientů léčených přípravkem IMFINZI byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s podáním infuze (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky související s podáním infuze mají být léčeny podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Následující pacienti nebyly zařazeni do studie PACIFIC: výchozí skóre výkonnosti podle ECOG ≥ 2 ; stávající nebo dříve dokumentované autoimunitní onemocnění do 2 let od zahájení studie; anamnéza imunodeficience; anamnéza těžkých imunitně podmíněných nežádoucích účinků; zdravotní stavy vyžadující podávání systémových imunosupresiv s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentní); aktivní tuberkulóza nebo hepatitida B nebo C nebo infekce HIV nebo pacienti, kterým byla podána živá oslabená vakcína do 30 dnů před zahájením nebo po zahájení léčby přípravkem IMFINZI. Pokud nejsou údaje dostupné, má být u této populace pacientů po pečlivém zvážení potenciálního přínosu/rizika jednotlivých případů durvalumab používán s opatrností.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentní), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické (PK) interakční studie léčivých přípravků s durvalumabem. Vzhledem k tomu, že primárními eliminačními cestami durvalumabu je katabolismus proteinů v retikuloendoteliálním systému nebo přeměny v cílových buňkách, nejsou očekávány žádné metabolické interakce typu lék-lék.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o použití durvalumabu u těhotných žen. Na základě mechanismu účinku může mít durvalumab vliv na udržení těhotenství a u alogenního modelu březosti u myši bylo prokázáno, že blokáda signální cesty PD-L1 má za následek zvýšení výskytu potratů. Studie na zvířatech s durvalumabem neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je známo, že lidský IgG1 prochází placentární bariérou a placentární přestup durvalumabu byl potvrzen ve studiích na zvířatech. Durvalumab může způsobit poškození plodu při podávání v průběhu těhotenství a nedoporučuje se podávání v průběhu těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci a po dobu nejméně 3 měsíců po podání poslední dávky.

Kojení

Není známo, zda je durvalumab vylučován do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u makaků (*Cynomolgus*) uvádí nízké hladiny durvalumabu v mateřském mléce 28. den po vrhu (viz

bod 5.3). U člověka mohou protilátky prostupovat do mateřského mléka, ale možnost a rozsah ohrožení kojence nejsou známy. Toto riziko však nelze vyloučit. Ženám se doporučuje přerušit kojení v průběhu léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky.

Fertilita

Neexistují žádné údaje o potenciálních účincích durvalumabu na fertilitu u lidí nebo u zvířat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Durvalumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku IMFINZI (10 mg/kg) byla hodnocena ve studii PACIFIC ($n = 475$) u pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC, kteří dokončili léčbu nejméně 2 cykly souběžné chemo-radiační léčby v období 1 až 42 dnů před zahájením studie. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v této skupině pacientů byl kašel (40,2 % vs. 30,3 % v placebové skupině), infekce horních cest dýchacích (26,1 % vs. 11,5 % v placebové skupině) a vyrážka (21,7 % vs. 12,0 % v placebové skupině). Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně 3-4 byla pneumonie (6,5 % vs. 5,6 % v placebové skupině). Celkový výskyt nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 byl 12,8 % ve skupině IMFINZI vs. 9,8 % v placebové skupině.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 uvádí výskyt nežádoucích účinků u pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC ve studii PACIFIC na základě frekvence daného typu nežádoucího účinku bez ohledu na příčinnou souvislost podle hodnocení zkoušejícího. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů v MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající frekvencí. Odpovídající kategorie frekvencí pro každý nežádoucí účinek jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky u pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC léčených přípravkem IMFINZI v dávce 10 mg/kg

	Jakýkoli stupeň (%)		Stupeň 3-4 (%)
Infekce a infestace			
Infekce horních cest dýchacích ^a	Velmi časté	26,1	0,4
Pneumonie ^{b,c}	Velmi časté	17,1	6,5
Infekce zubů a měkkých tkání ústní dutiny ^d	Časté	3,6	0
Orální kandidóza	Časté	3,2	0
Chřipka	Časté	2,5	0
Endokrinní poruchy			
Hypotyreóza ^e	Velmi časté	11,6	0,2
Hypertyreóza ^f	Časté	8,2	0
Adrenální nedostatečnost	Méně časté	0,2	0
Diabetes mellitus 1.typu	Méně časté	0,2	0,2
Hypofýzitida/ hypopituitarismus	Vzácné ^g	<0,1	<0,1
Diabetes insipidus	Vzácné ^g	<0,1	<0,1
Srdeční poruchy			
Myokarditida	Vzácné ^g	<0,1	<0,1
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Kašel/produktivní kašel ^h	Velmi časté	40,2	0,6
Pneumonitida ^b	Velmi časté	12,6	1,7
Dysfonie	Časté	3,8	0
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	0,6	0
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté	18,3	0,6
Bolest břicha ⁱ	Velmi časté	10,1	0,4
Kolitida ^j	Časté	1,1	0,2
Poruchy jater a žlučových cest			
Aspartátaminotransferáza zvýšená nebo alaninaminotransferáza zvýšená ^k	Časté	6,1	1,9
Hepatitida ^{c,l}	Méně časté	0,6	0
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka ^m	Velmi časté	21,7	0,6
Pruritus ⁿ	Velmi časté	12,4	0
Dermatitida	Časté	1,5	0
Noční poty	Časté	2,3	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Myalgie	Časté	8,0	0,2
Myozitida	Méně časté	0,4	0
Polymyozitida ^c	Vzácné ^g	<0,1	<0,1
Poruchy ledvin a močových cest			

	Jakýkoli stupeň (%)		Stupeň 3-4 (%)
Kreatinin v krvi zvýšený	Časté	4,6	0,2
Dysurie	Časté	2,3	0
Nefritida ^o	Méně časté	0,4	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Pyrexie	Velmi časté	14,7	0,2
Periferní edém	Časté	7,8	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Reakce spojená s infuzí ^p	Časté	1,9	0

^a zahrnuje laryngitidu, nazofaryngitidu, peritonzilární absces, faryngitidu, rinitidu, sinusitidu, tonzilitidu, tracheobronchitidu a infekci horních cest dýchacích.

^b zahrnuje infekci plic, penumonii způsobenou Pneumocystis jirovecii, pneumonii, pneumonii způsobenou adenoviry, bakteriální pneumonii, pneumonii vyvolanou cytomegaloviry, hemofilovou pneumonii, pneumonii vyvolanou Klebsiella, nekrotizující pneumonii, pneumokokovou pneumonii a streptokokovou pneumonii.

^c fatální pneumonitida a fatální pneumonie byly ve studii PACIFIC hlášeny v podobném měřítku ve skupině léčené přípravkem IMFINZI a v placebové skupině; fatální hepatitida a fatální polyomyositida byly hlášeny v jiných klinických studiích.

^d zahrnuje zánět dásní, infekci dutiny ústní, periodontitidu, zubní pulpitidu, zubní absces a zubní infekci.

^e zahrnuje autoimunitní hypotyreózu a hypotyreózu.

^f zahrnuje hypertyreózu, autoimunní tyreoiditidu, tyreoiditidu, subakutní tyreoiditidu a Basedowovu nemoc.

^g frekvence je odvozena od příhod, které nebyly pozorovány ve studii PACIFIC, ale byly pozorovány v jiných klinických studiích (n = 1889).

^h zahrnuje kašel a produktivní kašel.

ⁱ zahrnuje bolesti břicha, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha a bolest v boku.

^j zahrnuje kolitidu, enteritidu, enterokolitidu a proktitidu.

^k zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů a zvýšení transamináz.

^l zahrnuje hepatitidu, autoimunní hepatitidu, toxickou hepatitidu, hepatocelulární poškození, akutní hepatitidu a hepatotoxicitu.

^m zahrnuje erytematózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku, pustulózní vyrážku, erytém, ekzém a vyrážku.

ⁿ zahrnuje generalizovaný pruritus a pruritus.

^o zahrnuje autoimunitní nefritidu, tubulointersticiální nefritidu, nefritidu, glomerulonefritidu a membranózní glomerulonefritidu.

^p zahrnuje reakce související s infuzí a kopřivku při zahájení podání nebo 1 den po podání.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Podávání přípravku IMFINZI je nejčastěji spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po vysazení přípravku IMFINZI. Údaje o následujících imunitně podmíněných nežádoucích účincích zohledňují souhrnnou bezpečnostní databázi 1889 pacientů, která zahrnuje výsledky studie PACIFIC a dvě další studie (multikohortová otevřená klinická studie u pacientů s pokročilými solidními nádory a otevřená studie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC). Ve všech studiích byl přípravek IMFINZI podáván v dávce 10 mg/kg/den jednou za 2 týdny. Doporučení k léčbě těchto nežádoucích účinků je popsáno v bodě 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

V souhrnné bezpečnostní databázi přípravku IMFINZI v monoterapii (n = 1889 několik typů nádorů) se imunitně podmíněná pneumonitida objevila u 79 (4,2 %) pacientů, včetně stupně 3 u 12 (0,6 %) pacientů, stupně 4 u 1 (< 0,1 %) pacienta a stupně 5 u 5 (0,3 %) pacientů. Střední doba do nástupu byla 53 dnů (rozmezí: 1-341 den). Čtyřicet pět ze 79 pacientů dostávalo vysoké dávky kortikoidů (alespoň 40 mg prednisonu ne ekvivalentní za den) a 2 pacienti též dostávali infliximab. Přípravek IMFINZI byl vysazen u 26 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 42 pacientů.

Imunitně podmíněná pneumonitida se objevila častěji u pacientů ve studii PACIFIC, kteří ukončili chemo-radiační léčbu během 1 až 42 dnů před zahájením studie (10,7 %), než u ostatních pacientů (2,0 %) v souhrnné bezpečnostní databázi.

Ve studii PACIFIC (n = 475 v rameni s přípravkem IMFINZI a n = 234 v rameni s placebem) se imunitně podmíněná pneumonitida vyskytla u 51 (10,7 %) pacientů léčených přípravkem IMFINZI a u 16 (6,8 %) pacientů v rameni s placebem, včetně stupně 3 u 8 (1,7 %) pacientů používajících přípravek IMFINZI vs. 6 (2,6 %) pacientů používajících placebo a stupně 5 (fatální případy) u 4 (0,8 %) pacientů používající přípravek IMFINZI vs. 3 (1,3 %) pacientů léčených placebem. Medián doby nástupu účinku léčby ve skupině léčené přípravkem IMFINZI byl 53 dní (rozmezí: 1-341 den) vs. 55,5 dnů (rozmezí: 0-231 den) v rameni s placebem. V rameni s přípravkem IMFINZI 44 z 51 pacientů užívalo systémové kortikosteroidy včetně 28 pacientů, kteří užívali vysokou dávku kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní) a 2 pacienti užívali také infliximab. V rameni s placebem bylo 11 ze 16 pacientů léčeno systémovými kortikosteroidy, včetně 9 pacientů, kteří dostávali vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). Zlepšení nastalo u 27 pacientů léčených přípravkem IMFINZI vs. 6 pacientů v rameni s placebem.

Imunitně podmíněná hepatitida

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se u 19 (1,0 %) pacientů vyskytla imunitně podmíněná hepatitida, včetně stupně 3 u 11 (0,6 %) pacientů a stupně 5 (fatální případy) u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 70 dnů (rozmezí: 15-312 dnů). Třináct z 19 pacientů dostalo vysokou dávku kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). Jeden pacient byl také léčen mykofenolátem. Léčba přípravkem IMFINZI byla přerušena u 4 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 13 pacientů.

Imunitně podmíněná kolitida

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná kolitida vyskytla u 31 (1,6 %) pacientů, včetně stupně 3 u 6 (0,3 %) pacientů a stupně 4 u 1 (, 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 74 dnů (rozmezí: 1-365 dnů). Šestnáct z 31 pacientů dostalo vysokou dávku kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). Jeden pacient byl také léčen infliximabem. Léčba přípravkem IMFINZI byla přerušena u 8 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 23 pacientů.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Hypotyreóza

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii došlo k imunitně podmíněné hypotyreóze u 137 (7,3 %) pacientů, včetně stupně 3 u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 85 dnů (rozmezí: 9-378 dnů). Ze 137 pacientů bylo 134 pacientů suplementováno hormony a dva pacienti užívali vysoké dávky kortikosteroidů (alespoň 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní) pro hypotyreózu a následnou suplementační léčbu hormony. U žádného pacienta nebylo přerušeno podávání přípravku IMFINZI v důsledku hypotyreózy.

Hypertyreóza

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii došlo k imunitně podmíněné hypertyreóze u 34 (1,8 %) pacientů, nebyly zaznamenány žádné případy 3. nebo 4. stupně. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 41 dnů (rozmezí: 14-195 dnů). Dvacet šest z 34 pacientů dostalo léčbu (thiamazol, karbimazol, propylthiouracyl nebo betablokátor), 12 pacientů dostalo thyroxin, když hypertyreóza přešla v hypotyreózu, 12 pacientů užívalo systémové kortikosteroidy a 3 z 12 pacientů dostávalo vysoké dávky systémových kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). U žádného pacienta nebylo přerušeno podávání přípravku IMFINZI z důvodu hypertyreózy. U osmi pacientů přešla hypertyreóza v hypotyreózu.

Insuficience nadledvin

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná insuficience nadledvin vyskytla u 7 (0,4 %) pacientů včetně pacientů se stupněm 3 u 1 (< 0,1 %)

pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 141 dnů (rozmezí: 70-265 dnů). U všech 7 pacientů byly podávány systémové kortikosteroidy; 2 ze 7 pacientů dostávalo léčbu vysokými dávkami systémových kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). U žádného pacienta nebylo přerušeno podávání přípravku IMFINZI z důvodu insuficience nadledvin. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 1 pacienta.

Diabetes mellitus 1. typu

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravkem IMFINZI v monoterapii se u 1 (< 0,1 %) pacienta (stupeň 3) vyskytlo imunitně podmíněné onemocnění diabetes mellitus 1. typu. Z důvodu onemocnění diabetes mellitus 1. typu bylo podávání přípravku IMFINZI přerušeno. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 42 dnů. Tento pacient dostával inzulin.

Hypofyzitida/hypopituitarismus

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněný hypopituitarismus vyskytl u 1 (< 0,1 %) pacienta (stupeň 3). Tomuto pacientovi byla podána vysoká dávka kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní) a léčba přípravkem IMFINZI nebyla přerušena.

Imunitně podmíněná nefritida

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná nefritida vyskytla u 3 (0,2 %) pacientů, včetně stupně 3 u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 95 dnů (rozmezí: 28-239 dnů). Dvěma (0,1 %) pacientům byly podávány vysoké dávky kortikosteroidů (alespoň 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). Léčba přípravkem IMFINZI byla přerušena u všech 3 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 2 pacientů.

Imunitně podmíněná vyrážka

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravkem IMFINZI v monoterapii se u 30 (1,6 %) pacientů vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida, včetně stupně 3 u 7 (0,4 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 74 dnů (rozmezí: 1-365 dnů). Jedenáct ze 30 pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). Léčba přípravkem IMFINZI byla přerušena u 2 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 18 pacientů.

Reakce na podání infuze

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se reakce na podání infuze vyskytovala u 35 (1,9 %) pacientů, včetně stupně 3 u 5 (0,3 %) pacientů.

Laboratorní odchylky

U pacientů léčených durvalumabem ve studii PACIFIC byl podíl pacientů, kteří zaznamenali zhoršení laboratorních výsledků ve srovnání s výchozí hodnotou: 38,5 % (všechny stupně), 2,3 % (stupeň 3-4) pro zvýšení alaninaminotransferázy, 36,0 % (všechny stupně), 2,8 % (stupeň 3-4) pro zvýšení aspartátaminotransferázy, 16,3 % (všechny stupně) pro zvýšení kreatininu, 26,5 % (všechny stupně) pro zvýšení TSH > ULN a nad výchozí hodnotu, 31,9 % (všechny stupně) pro snížení TSH < ULN a pod výchozí hodnotu.

Imunogenicitá

Pro protilátky proti léčivu (ADAs) není nutná úprava dávkování. Z 1570 pacientů, kteří byli léčeni přípravkem IMFINZI 10 mg/kg jednou za dva týdny a u kterých byla vyšetřována přítomnost ADAs, byl u 2,9 % (45/1570) pacientů pozitivní výsledek testu na ADAs související s léčbou. Neutralizující protilátky (nAbs) proti durvalumabu byly detekovány u 0,5 % (8/1570) pacientů. Přítomnost ADAs neměla klinicky významný vliv na bezpečnost. Neexistuje dostatečný počet pacientů ke stanovení vlivu ADA na účinnost. Na základě populační PK analýzy se očekává mírně nižší expozice u pacientů pozitivních na ADA, avšak snížení expozice podle PK údajů je ve srovnání s typickým pacientem menší než 30 % a není považováno za klinicky relevantní.

Starší pacienti

Nebyly hlášeny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty. Údaje u pacientů s NSCLC ve věku 75 let nebo starších ve studii PACIFIC jsou omezené.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné informace o předávkování durvalumabem. V případě předávkování mají být pacienti pečlivě sledováni na známky a příznaky nežádoucích účinků a musí být ihned zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátka. ATC kód: L01XC28

Mechanismus účinku

Expresí proteinového ligandu-1 programmed death receptoru (PD-L1) je adaptivní imunitní odpověď, která nádorovým buňkám pomáhá vyhnout se rozpoznání a eliminaci imunitním systémem. PD-L1 může být indukován zánětlivými signály (např. IFN-gamma) a může být exprimován jak nádorovými buňkami, tak imunitními buňkami asociovanými s nádorovými buňkami v mikroprostředí nádoru. PD-L1 blokuje funkci a aktivaci T-buněk interakcí s PD-1 a CD80 (B7.1). Vazbou na své receptory PD-L1 snižuje aktivitu cytotoxických T-buněk, proliferaci a tvorbu cytokinů.

Durvalumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka, imunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ), která selektivně blokuje interakci PD-L1 s PD-1 a CD80 (B7.1). Durvalumab neindukuje protilátkově podmíněnou buněčnou cytotoxicitu (ADCC). Selektivní blokáda interakcí PD-L1/PD-1 a PD-L1/CD80 a zvyšuje protinádorovou imunitní odpověď a zvyšuje aktivaci T-buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku IMFINZI byla hodnocena ve studii PACIFIC, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii u 713 pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC. Pacienti dokončili nejméně 2 cykly chemoterapie na bázi platiny s radiační terapií během 1 až 42 dnů před zahájením studie a měli výkonnostní stav podle kritérií ECOG 0 nebo 1. 92 % pacientů dostalo celkovou dávku záření 54 až 66 Gy. Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří progredovali po chemo-radiační léčbě, pacienti s předchozí expozicí jakýmkoli anti-PD-1 nebo anti-PD-L1 protilátkám, pacienti s aktivním nebo dříve dokumentovaným autoimunním onemocněním do 2 let od zahájení studie; pacienti s anamnézou imunodeficitu; pacienti s anamnézou závažných imunitně podmíněných nežádoucích účinků; zdravotními stavy vyžadující systémovou imunosupresi s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů; pacienti s aktivní tuberkulózou nebo hepatitidou B nebo C nebo infekcí HIV nebo pacienti, kterým byla podána živá atenuovaná vakcína do 30 dnů před léčbou nebo po zahájení léčby přípravkem IMFINZI. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 tak, aby dostávali intravenózní infuzi 10 mg/kg přípravku IMFINZI (n = 476) nebo placebo 10 mg/kg (n = 237) jednou za 2 týdny po dobu až 12 měsíců nebo do nepřijatelné toxicity nebo potvrzené progresi onemocnění. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, věku (< 65 let vs. ≥ 65 let) a anamnézy kouření (kuřák vs. nekuřák). Pacienti s kontrolovaným onemocněním po 12 měsících dostali možnost opakovat léčbu při progresi onemocnění. Hodnocení nádorů se provádělo každých 8 týdnů po dobu prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů.

Pacienti byli zařazováni bez ohledu na úroveň exprese nádorové PD-L1. Pokud byly dostupné, byly dříve odebrané vzorky nádorové tkáně odebrané před chemo-radiační léčbou retrospektivně testovány na expresi PD-L1 na nádorových buňkách (TC) za použití metody VENTANA PD-L1 (SP263) IHC.

Ze 713 randomizovaných pacientů bylo u 63 % pacientů získáno dostatečné množství kvalitního vzorku tkáně ke stanovení exprese PD-L1 a u 37 % pacientů byla exprese neznámá.

Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění při vstupu do studie byly mezi studijními rameny zcela vyrovnané. Výchozí demografické charakteristiky celkové studijní populace byly následující: muži (70 %), věk ≥ 65 let (45 %), věk ≥ 75 let (8 %), běloši (69 %), asiáté (27 %), jiné (4 %), současný kuřák (16 %), bývalý kuřák (75 %), nekuřák (9 %), výkonnostní stav podle ECOG 0 (49 %), výkonnostní stav podle ECOG 1 (51 %). Charakteristiky onemocnění byly následující: stupeň IIIA (53 %), stupeň IIIB (45 %), histologická podskupina skvamózní (46 %), neskvamózní (54 %). Ze 451 pacientů s dostupnou expresí PD-L1 bylo 67 % s TC ≥ 1 % [PD-L1 TC 1-24 % (32 %), PD-L1 TC ≥ 25 % (35 %)] a 33 % bylo TC < 1 %.

Primárními hodnocenými parametry studie bylo přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) pacientů používajících přípravek IMFINZI vs. placebo. Sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo PFS po 12 měsících (PFS 12) a po 18 měsících (PFS 18) od randomizace a čas od randomizace do druhé progresu (PFS2). PFS byl vyhodnocen pomocí zaslepené nezávislé centrální revize (Blinded Independent Central Review) (BICR) podle RECIST 1.1.

Studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině pacientů léčených přípravkem IMFINZI ve srovnání se skupinou na placebo [poměr rizik (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65), $p < 0,0001$]. Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS ve skupině pacientů léčených přípravkem IMFINZI ve srovnání se skupinou na placebo [poměr rizik (HR) = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), $p < 0,00251$]. Viz tabulka 3 a obrázky 1 a 2.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti studie PACIFIC^a

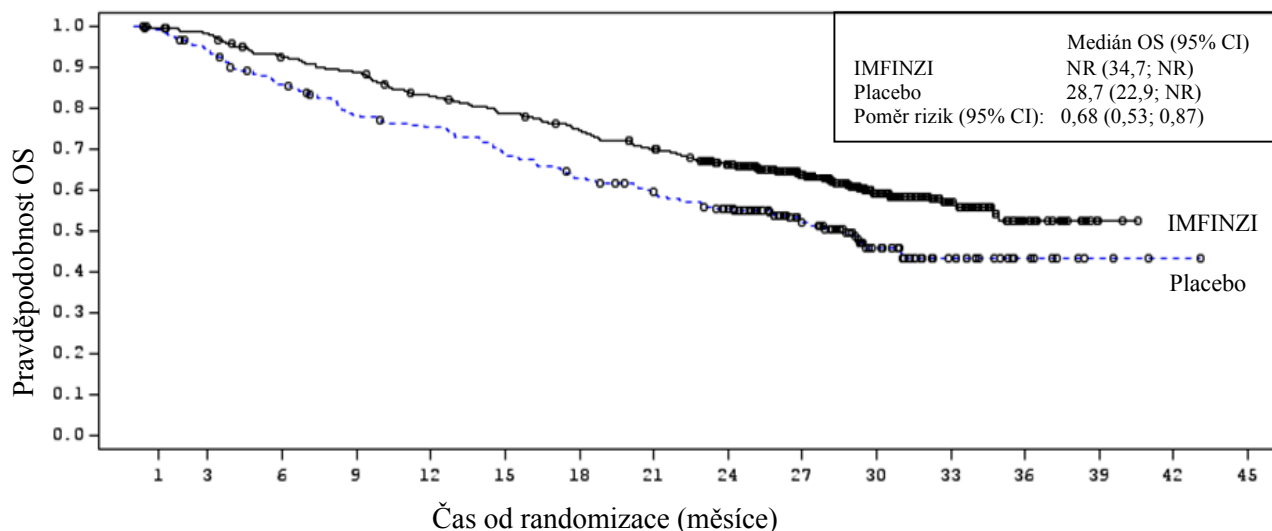
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS		
Počet úmrtí (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)
HR (95% CI)	0,68 (0,53; 0,87)	
2stranná hodnota p	0,00251	
OS po 24 měsících (%) (95% CI)	66,3 % (61,7 %; 70,4 %)	55,6 % (48,9 %; 61,3 %)
hodnota p	0,005	
PFS		
Počet příhod (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
HR (95% CI)	0,52 (0,42; 0,65)	
hodnota p	p < 0,0001	
PFS po 12 měsících (%) (95% CI)	55,9 % (51,0 %; 60,4 %)	35,3 % (29,0 %; 41,7 %)
PFS po 18 měsících (%) (95% CI)	44,2 % (37,7 %; 50,5 %)	27,0 % (19,9 %; 34,5 %)
PFS2		
Medián PFS2^b(měsíce) (95% CI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	
hodnota p	p < 0,0001	

^a Analýza OS byla provedena přibližně 13 měsíců po primární analýze PFS.

^b PFS2 je definován jako čas od data randomizace až do data druhé progresse (definované podle místní standardní klinické praxe) nebo úmrtí.

NR: Nebylo dosaženo

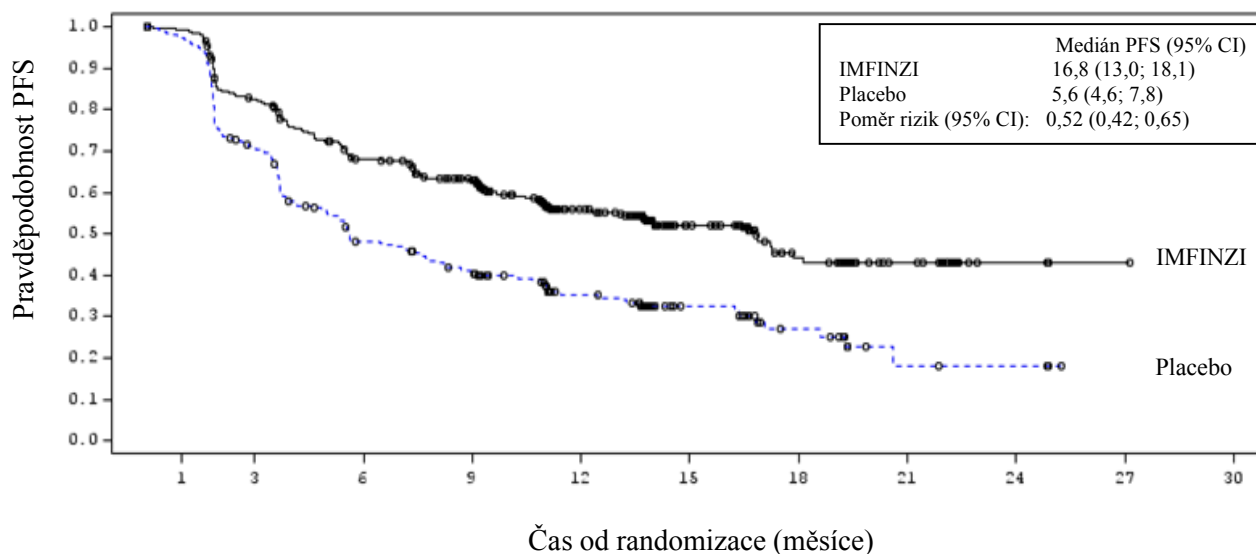
Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka OS



Počet pacientů v riziku

Měsíc	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

Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka PFS



Počet pacientů v riziku

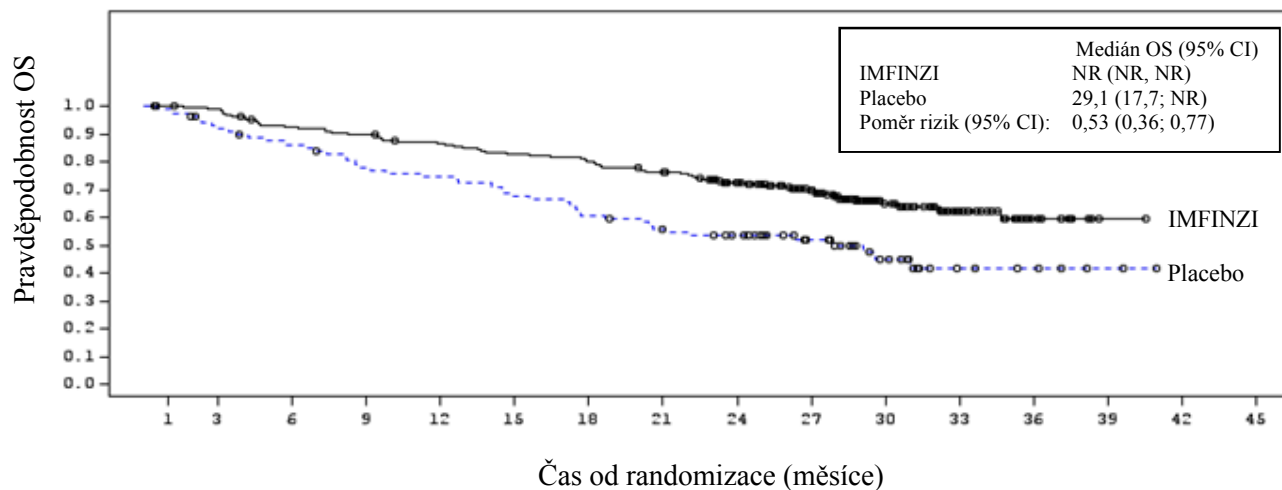
Měsíc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

Bylo pozorováno stejné zlepšení PFS a OS ve prospěch pacientů používajících přípravky IMFINZI ve srovnání s pacienty používajícími placebo ve všech předem určených podskupinách, které zahrnovaly etnický původ, věk, pohlaví, kuřáckou anamnézu, stav mutace EGFR a histologii

Post-hoc analýza PD-L1 exprese v podskupinách

Byla provedena dodatečná analýza v podskupinách k hodnocení účinnosti podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$ a pro pacienty, jejichž status PD-L1 nebyl stanoven (PD-L1 není známo). Výsledky PFS a OS jsou shrnuty na obrázcích 3, 4, 5 a 6.

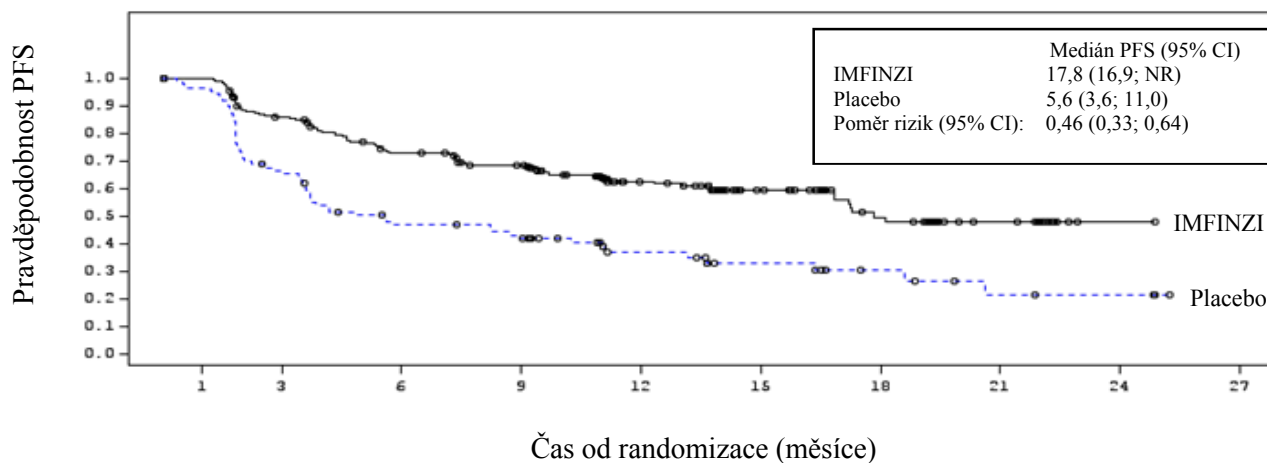
Obrázek 3. Kaplan-Meierova křivka OS pro PD-L1 TC \geq 1 %



Počet pacientů v riziku

Měsíc	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

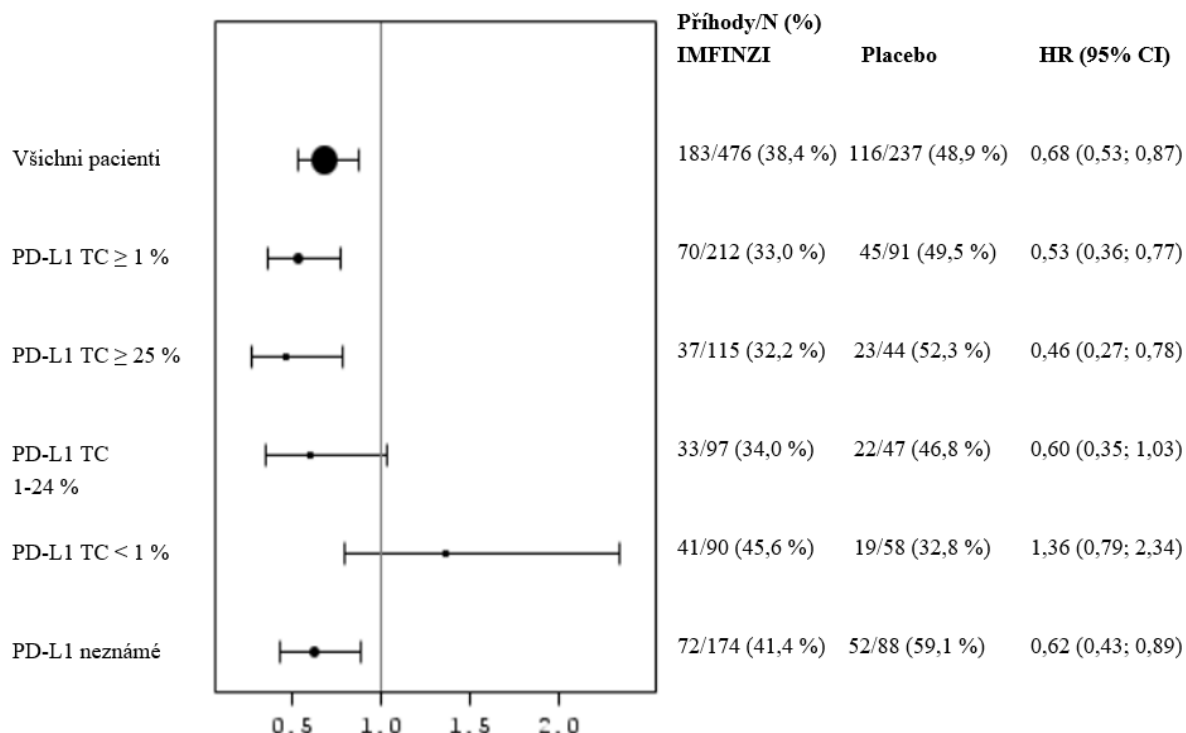
Obrázek 4. Kaplan-Meierova křivka PFS pro PD-L1 TC \geq 1 %



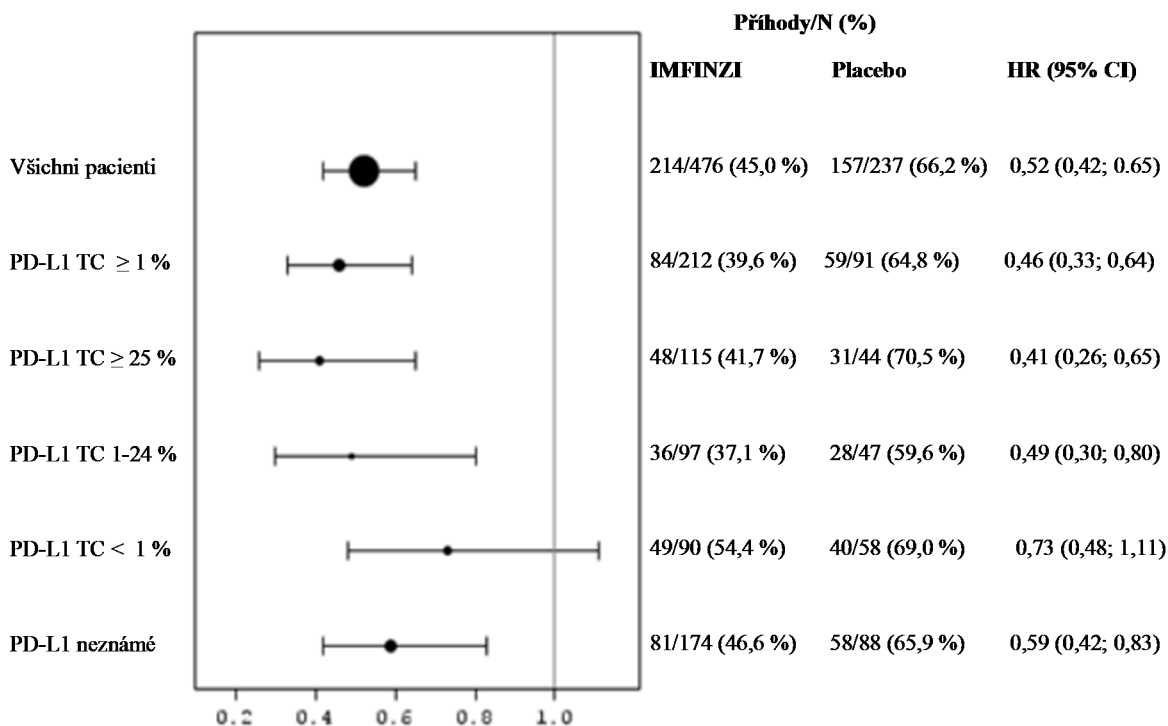
Počet pacientů v riziku

Měsíc	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

Obrázek 5. Forestův graf OS podle exprese PD-L1



Obrázek 6. Forestův graf PFS podle exprese PD-L1



Celkově byl bezpečnostní profil durvalumabu v podskupinách PD-L1 TC \geq 1 % konzistentní s populací „intent to treat“, stejně tak i v podskupině PD-L1 TC < 1 %.

Výsledky hlášené pacienty

Byly shromážděny pacienty hlášené příznaky, funkce a kvalita života související se zdravím (HRQoL) za použití dotazníku EORTC QLQ C30 a jeho modulu rakoviny plic (EORTC QLQ-LC13). LC13 a C30 byly posuzovány při vstupu do studie, každé 4 týdny po dobu prvních 8 týdnů, dále každých

8 týdnů do ukončení nebo přerušeni léčby přípravkem IMFINZI v důsledku toxicity nebo progresivní onemocnění. Compliance byla podobná mezi léčebnými skupinami IMFINZI a placebo (83 % vs. 85,1 % všech dokončených hodnotitelných dotazníků).

Při vstupu do studie nebyly u pacientů mezi skupinami IMFINZI a placebo pozorovány žádné rozdíly ohledně hlášených symptomů, funkčnosti a HRQoL. Po celou dobu trvání studie do 48. týdne nebyl pozorován klinicky významný rozdíl mezi skupinami IMFINZI a placebo u symptomů, funkčnosti a HRQoL (hodnoceno jako rozdíl větší nebo rovný 10 bodům).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s durvalumabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě maligních novotvarů (kromě nádorů centrálního nervového systému, novotvarů hematopoetických a lymfoidních tkání) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) durvalumabu byla studována u 1902 pacientů se solidními nádory v dávkovém rozmezí od 0,1 do 20 mg/kg podávaných intravenózně jednou za dva, tři nebo čtyři týdny. PK expozice se zvyšovala více než proporcionálně s podanou dávkou (nelineární PK) při dávkování < 3 mg/kg a proporcionálně s podanou dávkou (lineární PK) při dávkování ≥ 3 mg/kg. Ustáleného stavu bylo dosaženo přibližně po 16 týdnech. Na základě populační analýzy PK, která zahrnovala 1878 pacientů používajících dávku ≥ 10 mg/kg každé 2 týdny, byl geometrický střední průměr distribučního objemu v ustáleném stavu (V_{ss}) 5,64 l. Clearance (Cl) durvalumabu se během času snižovala, což vedlo ke geometrickému střednímu průměru clearance v ustáleném stavu (Cl_{ss}) 8,16 ml/h 365. den; snížení Cl_{ss} nebylo považováno za klinicky relevantní. Terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) podle výchozí hodnoty Cl, byl přibližně 18 dnů. Primární cestou eliminace durvalumabu je katabolismus proteinů prostřednictvím retikuloendoteliálního systému nebo odbourávání v místě působení.

Zvláštní populace

Věk (19-96 let), tělesná hmotnost (34-149 kg), pohlaví, pozitivní stav protilátek proti léčivu (ADA), koncentrace albuminu, koncentrace LDH, koncentrace kreatininu, rozpustný PD-L1, typ nádoru, rasa nebo výkonnostní stav podle ECOG neměly klinicky významný vliv na PK durvalumabu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Lehká (clearance kreatininu (Cl_{Cr}) 60 až 89 ml/min) a středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (Cl_{Cr}) 30 až 59 ml/min) neměly klinicky významný vliv na PK durvalumabu. Vliv těžké poruchy funkce ledvin (Cl_{Cr} 15 až 29 ml/min) na PK durvalumabu není znám.

Pacienti s poruchou funkce jater

Lehká porucha funkce jater (bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo bilirubin $>$ 1,0 až 1,5 x ULN a jakákoli hodnota AST) neměla klinicky významný vliv na PK durvalumabu. Není známo, zda lehká porucha funkce jater (bilirubin $>$ 1,5 až 3 x ULN a jakákoli hodnota AST) nebo těžká porucha funkce jater (bilirubin $>$ 3,0 x ULN a jakákoli hodnota AST) má vliv na farmakokinetiku durvalumabu, avšak vzhledem k tomu, že IgG monoklonální protilátky nejsou primárně eliminovány játry, nelze očekávat, že změna funkce jater ovlivní expozici durvalumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

Karcinogenní a genotoxický potenciál durvalumabu nebyl hodnocen.

Reprodukční toxicita

Jak je uvedeno v literatuře, signální cesty PD-1/PD-L1 hrají ústřední roli při udržení březosti tím, že zajišťují mateřskou imunitní toleranci plodu a u myších alogenních modelů březosti vedla blokáda signální cesty PD-L1 ke zvýšení výskytu potratů. V reprodukčních studiích na zvířatech vedlo

podávání durvalumabu březím opicím makaka v době od potvrzení březosti až do vrhu, úroveň expozice 18krát vyšší ve srovnání s klinickou dávkou 10 mg/kg durvalumabu (na základě srovnání AUC) k přestupu přes placentu, ale nikoli k projevům toxicity pro matku nebo účinkům na embryofetální vývoj, výsledek březosti nebo postnatální vývoj. Zanedbatelné hladiny durvalumabu byly zjištěny v mateřském mléce opic makaka (*Cynomolgus*) 28. den po porodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný roztok

Pokud není léčivý přípravek použit okamžitě, byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 4 hodiny při pokojové teplotě do 25 °C od okamžiku propíchnutí injekční lahvičky do zahájení podávání přípravku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2,4 ml koncentrátu v injekční lahvičce ze skla třídy I s uzávěrem z elastomeru a šedým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem s obsahem 120 mg durvalumabu. Velikost balení 1 injekční lahvička.

10 ml koncentrátu v injekční lahvičce ze skla třídy I s uzávěrem z elastomeru a bílým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem s obsahem 500 mg durvalumabu. Velikost balení 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava roztoku

Přípravek IMFINZI se dodává jako jednodávková injekční lahvička a neobsahuje žádné protimikrobní přísady. Je třeba dodržovat aseptický postup přípravy.

- Vizuálně zkontrolujte léčivý přípravek, zda neobsahuje částice a nedošlo ke změně barvy. Přípravek IMFINZI je čirý až opalizující, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte. S injekční lahvičkou netřepejte.
- Odsajte požadovaný objem přípravku IMFINZI z injekční lahvičky/(lahviček) a přeneste do vaku pro intravenózní (i.v.) podání, který obsahuje injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Promíchejte zředěný roztok mírným naklopením vaku. Konečná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 1 mg/ml až 15 mg/ml. Roztok chraňte před mrazem a neprotřepávejte.
- Zlikvidujte veškerý nepoužitý léčivý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce.

Způsob podání

- Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 60 minut přes intravenózní linku se sterilním filtrem o porozitě 0,2 nebo 0,22 mikrometru a nízkou vazebností pro bílkoviny.
- Nepodávejte souběžně další léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1322/002 120 mg injekční lahvička
EU/1/18/1322/001 500 mg injekční lahvička

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
Spojené státy americké

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool,
L24 9JW
Velká Británie

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
6545CG Nijmegen,
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IMFINZI 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
durvalumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 50 mg.
Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg.
Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1322/002 injekční lahvička 120 mg
EU/1/18/1322/001 injekční lahvička 500 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

IMFINZI 50 mg/ml sterilní koncentrát
durvalumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

AstraZeneca AB

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

IMFINZI 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok durvalumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IMFINZI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMFINZI používat
3. Jak se přípravek IMFINZI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IMFINZI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IMFINZI a k čemu se používá

Přípravek IMFINZI se používá k léčbě dospělých pacientů s nádorem plic nazývaným nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) u dospělých. Přípravek je používán, když se NSCLC:

- rozšířil v plicích a nemůže být odstraněn chirurgicky a
- reagoval nebo se zastavil v růstu po počáteční léčbě chemoterapií a radioterapií.

Přípravek IMFINZI obsahuje léčivou látku durvalumab, monoklonální protilátku, druh bílkoviny navržený k rozpoznání specifické cílové látky v těle. Přípravek IMFINZI účinkuje tak, že pomáhá imunitnímu systému bojovat proti rakovině.

Máte-li jakékoli dotazy ohledně toho, jak přípravek IMFINZI účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMFINZI používat

Nepoužívejte přípravek IMFINZI

- jestliže jste alergický(á) na durvalumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 „Obsah balení a další informace“). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku IMFINZI se poraďte se svým lékařem, jestliže:

- máte autoimunitní onemocnění (onemocnění, při kterém imunitní systém těla napadá vlastní buňky);
- jste podstoupil(a) transplantaci některého orgánu;

- máte plicní nebo dýchací potíže.
- máte problémy s játry.

Jestliže se Vás týká některý z výše uvedených bodů (nebo si nejste jistý(á)), poradte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek IMFINZI používat.

Jestliže používáte přípravek IMFINZI, mohou se u Vás vyskytnout některé závažné nežádoucí účinky.

Jestliže se u Vás objevil některý z níže uvedených nežádoucích účinků, ihned volejte nebo navštivte svého lékaře. Lékař Vám může podat další léky, aby se předešlo závažnějším komplikacím a napomohlo zmenšení příznaků. Lékař Vám může odložit další dávku přípravku IMFINZI nebo může ukončit léčbu přípravkem IMFINZI, jestliže máte:

- **zánět plic:** příznaky mohou zahrnovat začínající nebo zhoršující se kašel, dušnost nebo bolest na hrudi;
- **zánět jater:** příznaky mohou zahrnovat pocit nazvracení nebo zvracení, pocit menšího hladu, bolest na pravé straně břicha, žloutnutí kůže nebo očního bělma, ospalost, tmavou moč nebo krvácení nebo snadnější vznik modřin než obvykle;
- **zánět střev:** příznaky mohou zahrnovat průjem nebo více střevních pohybů než obvykle, černou, dehtovitou, mazlavou stolici nebo stolicí s příměsí krve nebo hlenu, silnou bolest nebo citlivost žaludku;
- **záněty žláz** (zejména štítné žlázy, nadledvin, hypofýzy a slinivky břišní): příznaky mohou zahrnovat zrychlenou srdeční akci, extrémní únavu, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, závratě nebo mdloby, vypadávání vlasů, pocit chladu, zácpu, nepolevující nebo neobvyklou bolest hlavy;
- **diabetes 1. typu:** příznaky mohou zahrnovat vysokou hladinu cukru v krvi, pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější močení než obvykle;
- **zánět ledvin:** příznaky mohou zahrnovat snížení množství vytvářené moči;
- **zánět kůže:** příznaky mohou zahrnovat vyrážku, svědění, puchýře na kůži nebo vředy v ústech nebo na vlhkých místech;
- **zánět srdečního svalu:** příznaky mohou zahrnovat bolest na hrudi, dušnost nebo nepravidelnou srdeční akci;
- **zánět svalů:** příznaky mohou zahrnovat bolest svalů nebo slabost;
- **reakce související s podáním infuze:** příznaky mohou zahrnovat zimnici nebo třes, svědění nebo vyrážku, návaly horka, dušnost nebo sípání, závratě nebo horečku.

Máte-li některý z výše uvedených příznaků, zavolejte nebo navštivte ihned svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek IMFINZI nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek IMFINZI

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných léčivých přípravků a léčivých přípravků vydávaných bez lékařského předpisu.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem.
- Pokud jste žena, která může otěhotnět během léčby přípravkem IMFINZI a po dobu nejméně 3 měsíců od podání poslední dávky, musíte používat účinnou antikoncepci.

Kojení

- Informujte svého lékaře, jestliže kojíte.
- Nekojte během používání přípravku IMFINZI a po dobu nejméně 3 měsíců od podání poslední dávky.

- Není známo, zda přípravek IMFINZI přechází do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že přípravek IMFINZI bude mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se však vyskytnou nežádoucí účinky ovlivňující Vaši schopnost koncentrace a reakce, buďte opatrní při řízení a obsluze strojů.

3. Jak se přípravek IMFINZI používá

Přípravek IMFINZI Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře.

- Lékař Vám podá přípravek IMFINZI jako infuzi do žíly po dobu asi 60 minut, jednou za 2 týdny.
- Lékař rozhodne, jak dlouho se budete léčit.

Doporučená dávka je 10 mg durvalumabu na kilogram tělesné hmotnosti.

Pokud jste vynechal(a) návštěvu, abyste dostal(a) přípravek IMFINZI

- Ihned zavolejte lékaři, abyste si domluvil(a) náhradní návštěvu.
- Je velmi důležité, abyste nevynechal(a) dávku tohoto léčivého přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Když budete používat přípravek IMFINZI, mohou se objevit některé závažné nežádoucí účinky. Viz bod 2.

Pokud se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny v klinických studiích s durvalumabem a které zahrnují závažné nežádoucí účinky uvedené v bodě 2, ihned se poraďte se svým lékařem:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- infekce horních cest dýchacích
- závažné plicní infekce (zánět plic)
- snížená činnost štítné žlázy projevující se únavou nebo nárůstem tělesné hmotnosti
- kašel
- zánět plic (pneumonitida)
- průjem
- bolest břicha
- kožní vyrážka nebo svědění
- horečka

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- infekce zubů a měkkých tkání úst
- chřipka
- nadměrná činnost štítné žlázy, která může vyvolat zrychlenou činnost srdce nebo ztrátu tělesné hmotnosti
- chrapt (dysfonie)
- zánět střev nebo střeva (kolitida)
- abnormální jaterní testy (zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy)
- noční pocení

- bolesti svalů (myalgie)
- abnormální funkční jaterní testy (zvýšení hladiny kreatininu v krvi)
- bolestivé močení
- otoky nohou (periferní otoky)
- reakce na podání infuze léčivého přípravku, která může způsobit horečku nebo návaly horka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- snížení sekrece hormonů produkovaných nadledvinami, což může vyvolat únavu
- stav vedoucí k vzestupu hladiny cukru v krvi (diabetes mellitus 1. typu)
- zánět jater, který může vyvolat nevolnost nebo snížení pocitu hladu
- zánět svalů
- zánět ledvin (nefritida), který může snížit množství moči

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- nedostatečná činnost hypofýzy (hypopituitarismus včetně diabetes insipidus), která může vyvolat únavu, zvýšit množství moči
- zánět srdce

Ihned se poradte se svým lékařem, pokud se u Vás vyskytne některý z výše uvedených nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IMFINZI uchovávat

Přípravek IMFINZI Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice a zdravotnický pracovník bude zodpovědný za jeho uchovávání. Podmínky uchovávání jsou následující:

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, jestliže je zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.

Neuchovávejte žádný nepoužitý infuzní roztok k opětovnému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IMFINZI obsahuje

Léčivou látkou je durvalumabum.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje durvalumabum 500 mg v 10 ml koncentrátu nebo durvalumabum 120 mg v 2,4 ml koncentrátu.

Dalšími složkami jsou: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, polysorbát 80, voda pro injekci.

Jak přípravek IMFINZI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek IMFINZI koncentrát pro infuzní roztok je sterilní, bez konzervačních přísad, čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Je k dispozici v balení obsahujícím buď 1 skleněnou injekční lahvičku o obsahu 2,4 ml koncentrátu nebo 1 skleněnou lahvičku o obsahu 10 ml koncentrátu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

MedImmune UK Limited
6 Renaissance Way
Liverpool
L24 9JW
Velká Británie

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Norge

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podávání infuze

- Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy. Koncentrát je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. Zlikvidujte injekční lahvičku, pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.
- Netřepejte s injekční lahvičkou.
- K přípravě zředěného roztoku s konečnou koncentrací v rozmezí od 1 do 15 mg/ml odeberte potřebný objem koncentráту z injekční lahvičky (lahviček) a přeneste do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Smíchejte zředěný roztok tak, že vak mírně obrátíte.
- Léčivý přípravek je třeba použít ihned po zředění. Zředěný roztok se nesmí zmrazit. Pokud se roztok nepoužije okamžitě, celková doba od otevření injekční lahvičky po zahájení podání infuze nesmí překročit 24 hodin při teplotě uchovávání 2 °C až 8 °C nebo 4 hodiny při pokojové

teplotě (do 25 °C). Pokud jsou infuzní vaky uchovávány v chladničce, je třeba je před použitím ponechat temperovat na pokojovou teplotu. Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 60 minut za použití sterilního filtru s nízkou vazbou bílkovin a porozitě 0,2 nebo 0,22 mikronu, který je součástí infuzní linky.

- Nepodávejte současně s jinými léčivými přípravky stejnou infuzní linkou.
- Přípravek IMFINZI je určen pro jednorázové podání. Zlikvidujte veškerý nepoužitý přípravek v injekční lahvičce.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.