

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMFINZI 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg durvalumabi.

Üks 2,4 ml infusioonilahuse kontsentraadi vial sisaldab 120 mg durvalumabi.

Üks 10 ml infusioonilahuse kontsentraadi vial sisaldab 500 mg durvalumabi.

Durvalumabi toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia abil imetaja (hiina hamstri munasarja) rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge või opalestsente värvitu kuni veidi kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Lahuse pH on umbes 6,0 ja osmolaalsus umbes 400 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

IMFINZI monoterapia on näidustatud lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

PD-L1 määramine lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientidel

Lokaalselt levinud NSCLC-ga patsientidel tuleb enne ravi alustamist valideeritud testi abil kindlaks määrata tuumorirakkudest PD-L1 ekspressioon (lõik 5.1).

Annustamine

IMFINZI soovitatav annus on 10 mg/kg, mis manustatakse 60-minutilise intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, või maksimaalselt 12 kuud.

Haiguse progresseerumise esialgsete tunnustega kliiniliselt stabiilsetel patsientidel on soovitatav jätkata ravi kuni haiguse progresseerumise kinnitumiseni.

Annuse suurendamine ega vähendamine ei ole soovitatav. Tulenevalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik annustamise edasilükkamine või ravi lõpetamine.

Juhised immuunvahendatud kõrvaltoimete käsitlemiseks on esitatud tabelis 1 (vt lõik 4.4).

Tabel 1. IMFINZI soovitatavad ravimuudatused ja kõrvaltoimete käsitlemise soovitused

Kõrvaltoimed	Raskusaste^a	IMFINZI ravimuudatus	Kortikosteroidravi, kui pole märgitud teisiti
Immuunvahendatud pneumoniit/interstitsiaalne kopsuhaigus	II raskusaste	Lükake annustamine edasi	Alustage ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendage järk-järgult kortikosteroidi annust
	III või IV raskusaste	Lõpetage ravi	Alustage ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 4 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendage järk-järgult kortikosteroidi annust
Immuunvahendatud hepatiit	II raskusaste: ALAT või ASAT > 3...5 x ULN ja/või üldbilirubiin > 1,5...3 x ULN	Lükake annustamine edasi	Alustage ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendage järk-järgult kortikosteroidi annust
	III raskusaste: ALAT või ASAT 5...≤ 8 x ULN või üldbilirubiin > 3...≤ 5 x ULN		
	III raskusaste: ALAT või ASAT > 8 x ULN või üldbilirubiin > 5 x ULN	Lõpetage ravi	
	Samaaegselt ALAT või ASAT > 3 x ULN ja üldbilirubiin > 2 x ULN, ilma muu põhjuseta		
Immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus	II raskusaste	Lükake annustamine edasi	Alustage ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendage järk-järgult kortikosteroidi annust
	III või IV raskusaste	Lõpetage ravi	

Kõrvaltoimed	Raskusaste^a	IMFINZI ravimuudatus	Kortikosteroidravi, kui pole märgitud teisiti
Immuunvahendatud hüpertüreoos	II...IV raskusaste	Lükake annustamine kuni kliiniliselt stabiilse seisundini edasi	Sümptomaatiline ravi, vt lõik 4.8
Immuunvahendatud hüpötüreoos	II...IV raskusaste	Muudatused pole vajalikud	Alustage vastavalt kliinilisele näidustusele asendusravi kilpnäärme hormooniga
Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus või hüpofüsiit/hüpopituitarism	II...IV raskusaste	Lükake annustamine kuni kliiniliselt stabiilse seisundini edasi	Alustage ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendage järk-järgult kortikosteroidi annust ning alustage vastavalt kliinilisele näidustusele hormoonasendusravi
Immuunvahendatud I tüüpi diabeet	II...IV raskusaste	Muudatused pole vajalikud	Alustage vastavalt kliinilisele näidustusele insuliinravi
Immuunvahendatud nefriit	II raskusaste: seerumi kreatiniin > 1,5...3 x (ULN või algtaseme väärtus)	Lükake annustamine edasi	Alustage ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendage järk-järgult kortikosteroidi annust
	III raskusaste: seerumi kreatiniin > 3 x üle algtaseme väärtuse või 3...6 x ULN; IV raskusaste: seerumi kreatiniin > 6 x ULN	Lõpetage ravi	
Immuunvahendatud lööve või dermatiit	II raskusaste > 1 nädala vältel	Lükake annustamine edasi	Alustage ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendage järk-järgult kortikosteroidi annust
	III raskusaste		
	IV raskusaste	Lõpetage ravi	
Immuunvahendatud müokardiit	II raskusaste	Lükake annustamine edasi ^b	Alustage ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 2 kuni 4 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendage järk-järgult kortikosteroidi annust
	III või IV raskusaste või mistahes raskusaste	Lõpetage ravi	

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	IMFINZI ravimuudatus	Kortikosteroidravi, kui pole märgitud teisiti
	koos positiivse biopsiaga		
Immuunvahendatud müosiit/polümüosiit	II või III raskusaste	Lükake annustamine edasi	Alustage ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 4 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendage järk-järgult kortikosteroidi annust
	IV raskusaste	Lõpetage ravi ^c	
Infusioonireaktsioonid	I või II raskusaste	Katkestage infusioon või vähendage infusiooni kiirust	Järgmiste infusioonireaktsioonide profülaktikaks võib kaaluda premedikatsiooni kasutamist.
	III või IV raskusaste	Lõpetage ravi	
Infektsioonid	III või IV raskusaste	Lükake annustamine kuni kliiniliselt stabiilse seisundini edasi	
Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed	III raskusaste	Lükake annustamine edasi	Alustage ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 4 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendage järk-järgult kortikosteroidi annust
	IV raskusaste	Lõpetage ravi	

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. ALAT:alaniini aminotransferaas; ASAT: aspartaadi aminotransferaas; ULN: normi ülempiir (*upper limit of normal*).

^b Kui pärast 3...5 päevast kortikosteroid ravi seisund ei parane, siis alustage täiendava immunosupressiivse raviga. Sümptomite taandumisel (raskusaste 0) vähendage järk-järgult kortikosteroidravi annust vähemalt 1 kuu jooksul, seejärel jätkake ravi IMFINZI-ga, kui see on kliiniliselt põhjendatud.

^c Lõpetage ravi IMFINZI-ga, kui kõrvaltoimed ei taandu 30 päeva jooksul \leq I raskusastmeni või kui esineb hingamispuudulikkuse sümptomeid.

Immuunvahendatud reaktsioonide kahtluse korral tuleb läbi viia piisav hindamine, et kinnitada etioloogia või välistada muud etioloogilised põhjused. Seisundi halvenemise või mitteparanemise korral tuleb kaaluda kortikosteroidide annuse suurendamist ja/või täiendavate süsteemsete immunosupressantide kasutamist. Kui kõrvaltoime raskusaste väheneb \leq I raskusastme, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järk-järgulist vähendamist, mis peab toimuma vähemalt ühe kuu vältel. Pärast IMFINZI annuse edasilükkamist võib raviga taasalustada 12 nädala jooksul, kui kõrvaltoime raskusaste väheneb \leq I raskusastme ja kortikosteroidi annust on vähendatud \leq 10 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas. Ravi IMFINZI-ga tuleb lõpetada, kuid esineb korduvalt III ja IV raskusastmega (raske või eluohtlik) immuunvahendatud kõrvaltoimeid.

Mitte-immuunvahendatud II või III raskusastme kõrvaltoimete korral lükake IMFINZI annustamist edasi kuni kõrvaltoime väheneb \leq I raskusastme või algtasemeni. Ravi IMFINZI-ga tuleb lõpetada IV raskusastme kõrvaltoimete korral (väljaarvatud IV astme laboratoorsete analüüside kõrvalkalded, mille puhul otsus ravi jätkamise osas tuleb teha toetudes kliinilistele nähtudele/sümptomitele ja kliinilisele hinnangule).

Patsientide eripopulatsioonid

Lapsed

IMFINZI ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 eluaastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) ei ole vajalik (vt lõik 5.1). Andmed 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud.

Neerupuudulikkus

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja IMFINZI annust kohandada. Andmed raske neerupuudulikkusega patsientide kohta on liiga piiratud, et selle populatsiooni kohta järeldusi teha (vt lõik 5.2).

Maksapuudulikkus

Andmed mõõduka ja raske maksapuudulikkusega patsientide kohta on piiratud. Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja IMFINZI annust kohandada, kuna maksaprotsesside osalus durvalumabi kliirensil on vähene, mistõttu ravimi ekspositsioonis ei ole oodata erinevusi (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

IMFINZI on ettenähtud intravenoosseks manustamiseks. Ravimit tuleb manustada intravenoosse infusioonilahusena 60 minuti vältel (vt lõik 6.6).

Ravimpreparaadi lahendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks peavad manustatud ravimi kaubanimi ja partii number olema selgelt dokumenteeritud.

Immuunvahendatud pneumoniit

IMFINZIT saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia.

Kopsu kiiritusravi saavatel patsientidel täheldatakse sageli radiatsioonipneumoniiti ning pneumoniidi ja radiatsioonipneumoniidi kliiniline pilt on väga sarnane. Uuringus PACIFIC täheldati patsientidel, kes olid 1...42 päeva enne uuringu algust lõpetanud vähemalt kaks samaaegset keemia- ja kiiritusravi tsükli, pneumoniiti või radiatsioonipneumoniiti 161 patsiendil (33,9%) IMFINZI rühmas ja 58 patsiendil (24,8%) platseeborühmas, sealhulgas III raskusastme pneumoniiti (3,4% vs. 3,0%) ja V raskusastme pneumoniiti (1,1% vs. 1,7%) (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi või radiatsioonipneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Patsientidel, kellel kahtlustatakse pneumoniiti, tuleb teha radioloogiline uurimine ja neid peab ravima vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele.

Immuunvahendatud hepatiit

IMFINZIT saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hepatiiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal IMFINZI-ga ning kliinilisest hindamisest tuleneva näidustuse korral jälgida maksafunktsiooni testide normist kõrvalekallete suhtes. Immuunvahendatud hepatiiti tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele.

Immuunvahendatud koliit

IMFINZI-t saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud koliiti ja kõhulahtisust, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi või kõhulahtisuse nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele .

Immuunvahendatud endokrinopaatiaid

Hüpotüreosis ja hüpertüreosis

IMFINZI-t saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpotüreosisi ja hüpertüreosisi (sealhulgas türeoidiiti), kusjuures hüpotüreosis võib järgneda hüpertüreosisile (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal IMFINZI-ga ning kliinilisest hindamisest tuleneva näidustuse korral jälgida kilpnäärme funktsionaalsete testide kõrvalekallete suhtes. Immuunvahendatud hüpotüreosisi ja hüpertüreosisi (sealhulgas türeoidiiti) tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele.

Neerupealiste puudulikkus

IMFINZI-t saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud neerupealiste puudulikkust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele.

I tüüpi diabeet

IMFINZI-t saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud I tüüpi diabeeti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida I tüüpi diabeedi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise I tüüpi diabeedi korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele.

Hüpopüsiit/hüpopituitarism

IMFINZI-t saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpopüsiiti või hüpopituitarismi (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüpopüsiidi või hüpopituitarismi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise hüpopüsiidi või hüpopituitarismi korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele.

Immuunvahendatud nefriit

IMFINZI-t saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud nefriiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal IMFINZI-ga jälgida neerufunktsiooni testide normist kõrvalekallete suhtes ning rakendada lõigus 4.2 soovitatud ravi.

Immuunvahendatud lööve

IMFINZI-t saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud löövet või dermatiiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). PD-1 inhibiitoritega ravitud patsientidel on esinenud Stevens-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermaalset nekrolüüsi. Patsiente tuleb jälgida lööbe või dermatiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada lõigus 4.2 soovitatud ravi.

Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed

Arvestades IMFINZI toimemehhanismi võivad tekkida muud immuunvahendatud kõrvaltoimed. Järgmistest immuunvahendatud kõrvaltoimetest on teatatud vähem kui 1% patsientidest, keda kliinilistes uuringutes raviti IMFINZI monoterapiaga (n = 1889): müokardiit, müosiit, polümüosiit. Patsiente tuleb jälgida nende nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada lõigus 4.2 soovitatud ravi. Kliiniliste uuringute programmis on patsientidel teatatud pankreatiidi juhtudest. Patsiente tuleb jälgida muude immuunvahendatud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada lõigus 4.2 soovitatud ravi.

Infusioonireaktsioonid

Patsiente tuleb jälgida infusioonireaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. IMFINZI-t saanud patsientidel on teatatud rasketest infusioonireaktsioonidest (vt lõik 4.8). Infusioonireaktsioone tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele.

Kliinilistesse uuringutesse mittekaasatud patsiendid

Uuringusse PACIFIC ei kaasatud patsiente, kellel oli ECOGi sooritusvõime skoor algtasemel ≥ 2 ; aktiivne või varasemalt dokumenteeritud autoimmuunne haigus kahe aasta vältel enne uuringu alustamist; anamneesis immuunpuudulikkus; anamneesis rasked immuunvahendatud kõrvaltoimed; meditsiinilised seisundid, mis vajasis süsteemset immunosupressiooni, välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused (≤ 10 mg/ööpäevas prednisooni või selle ekvivalenti); aktiivne tuberkuloos või B- või C-hepatiit või HIV-infektsioon või patsiendid, keda oli 30 päeva vältel enne ravi alustamist INFINZI-ga vaktsineeritud nõrgestatud elusvaktsiiniga. Andmete puudumisel tuleb durvalumabi nendes patsientide populatsioonides kasutada ettevaatusega, kaaludes põhjalikult individuaalsel patsiendil oodatavat kasu ja võimalikke riske.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamine enne ravi alustamist durvalumabiga ei ole soovitatav, välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused (≤ 10 mg/ööpäevas prednisooni või selle ekvivalenti), tulenevalt nende võimalikust mõjust durvalumabi farmakodünaamilisele toimele ja efektiivsusele. Siiski võib süsteemseid kortikosteroide või teisi immunosupressante kasutada pärast ravi alustamist durvalumabiga, et ravida immuunvahendatud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Vormikohaseid farmakokineetilisi (FK) ravimite koostoimete uuringuid ei ole durvalumabiga läbi viidud. Kuna durvalumab eritatakse organismist peamiselt valkude katabolismi teel retikuloendoteliaalsüsteemis või ravimi sihtmärgi vahendatud ümberjaotumise teel, siis ei ole metaboolseid ravimite koostoimeid oodata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal durvalumabiga ja vähemalt kolme kuu vältel pärast durvalumabi viimase annuse võtmist kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Andmed durvalumabi kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad. Toimemehhanismist tulenevalt võib durvalumab mõjutada raseduse säilitamist. Hiire allogeense raseduse mudelis näidati, et PD-L1 signaalsüsteemi katkestamine suurendas loodete hukkumist. Durvalumabiga läbi viidud uuringud katseloomadel ei ole näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Inimese IgG1 läbib teadaolevalt platsentabarjääri ja platsenta läbimine durvalumabi poolt leidis kinnitust ka katseloomadel läbi viidud uuringutes. Durvalumab võib kahjustada loodet, kui seda manustatakse rasedale naisele, seetõttu ei ole selle kasutamine soovitatav raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta ravi ajal ja vähemalt kolme kuu vältel pärast durvalumabi viimase annuse manustamist tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Ei ole teada, kas durvalumab eritub inimese rinnapiima. Olemasolevad toksikoloogilised andmed jaava makaakidel näitavad durvalumabi väikest sisaldust rinnapiimas 28. päeval pärast sünnitust (vt lõik 5.3). Inimestel võivad antikehad erituda rinnapiima, aga nende võimalik imendumine ja kahjulik toime vastsündinule ei ole teada. Siiski ei saa võimalikku ohtu rinnaga toidetavale imikule välistada. Otsuses rinnaga toitmist jätkata või ravi durvalumabiga lõpetada või hoiduda, tuleb arvestada rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Andmed durvalumabi võimalike toimete kohta inimeste ja loomade fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Durvalumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

IMFINZI (10 mg/kg) ohutust uuriti PACIFIC uuringus (n=475) lokaalselt levinud mitteresetseeritava NSCLC-ga patsientidel, kes said 1...42 päeva enne uuringu alustamist vähemalt kaks tsüklit keemiaravi kombineerituna samaaegse kiiritusraviga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed nendel patsientidel olid köha (40,2% vs 30,3% platseebo), ülemiste hingamisteede infektsioonid (26,1% vs 11,5% platseebo) ja lööve (21,7% vs 12,0% platseebo). Kõige sagedasem III...IV raskusastme kõrvaltoime oli pneumoonia (6,5% vs 5,6% platseebo). Üldine III või IV raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli 12,8% IMFINZI ravirühmas ja 9,8% platseebo ravirühmas.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused lokaalselt levinud mitteresetseeritava NSCLC-ga patsientidel uuringus PACIFIC, mis põhinevad nimetatud kõrvaltoime tüübi esinemissagedustel sõltumata uurija hinnangust seose põhjuslikkusest. Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissageduse määramisel on kasutatud järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed lokaalselt levinud mitteresetseeritava NSCLC-ga patsientidel, keda raviti IMFINZI annusega 10 mg/kg

	Mistahes raskusaste (%)		III...IV raskusaste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a	Väga sage	26,1	0,4
Pneumoonia ^{b,c}	Väga sage	17,1	6,5
Hammaste ja suu pehmete kudede infektsioonid ^d	Sage	3,6	0
Suuõõne kandidiaas	Sage	3,2	0
Gripp	Sage	2,5	0
Endokriinsed häired			
Hüpotüreooos ^e	Väga sage	11,6	0,2
Hüpertüreooos ^f	Sage	8,2	0
Neerupealiste puudulikkus	Aeg-ajalt	0,2	0
I tüüpi diabeet	Aeg-ajalt	0,2	0,2
Hüpopfüsiit/ Hüpopituitarism	Harv ^g	<0,1	<0,1
Mage diabeet	Harv ^g	<0,1	<0,1
Südame häired			
Müokardiit	Harv ^g	<0,1	<0,1
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinimi häired			
Köha/Produktiivne köha ^h	Väga sage	40,2	0,6
Pneumoniit ^b	Väga sage	12,6	1,7
Düsfoonia	Sage	3,8	0
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	0,6	0
Seedetrakti häired			

	Mistahes raskusaste (%)		III...IV raskusaste (%)
Kõhulahtisus	Väga sage	18,3	0,6
Kõhuvalu ⁱ	Väga sage	10,1	0,4
Koliit ^j	Sage	1,1	0,2
Maksa-ja sapiteede häired			
Aspartaadi aminotransferaasi võialaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine ^k	Sage	6,1	1,9
Hepatiit ^{c,l}	Aeg-ajalt	0,6	0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve ^m	Väga sage	21,7	0,6
Sügelus ⁿ	Väga sage	12,4	0
Dermatiit	Sage	1,5	0
Öine higistamine	Sage	2,3	0
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
Müalagia	Sage	8,0	0,2
Müosiit	Aeg-ajalt	0,4	0
Polümüosiit ^c	Harva ^g	<0,1	<0,1
Neerude ja kuseteede häired			
Vere kreatiini sisalduse suurenemine	Sage	4,6	0,2
Düsuuria	Sage	2,3	0
Nefriit ^o	Aeg-ajalt	0,4	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Püteksia	Väga sage	14,7	0,2
Perifeerne turse	Sage	7,8	0
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
Infusiooni reaktsioon ^p	Sage	1,9	0

- ^a Hõlmab larüngiiti, nasofarüngiiti, peritonsillaarset abstsessi, farüngiiti, riniiti, sinusiiti, tonsilliiti, trahheobronhiiti ja ülemiste hingamisteede infektsiooni.
- ^b Hõlmab kopsuinfektsiooni, *Pneumocystis jirovecii* pneumooniat, pneumooniat, adenoviiruspneumooniat, bakteriaalset pneumooniat, tsütomegaloviiruspneumooniat, *Haemophilus*-pneumooniat, *Klebsiella*-pneumooniat, nekrotiseerivat pneumooniat, pneumokokkpneumooniat ja streptokokkpneumooniat.
- ^c Fataalne pneumoniit ja fataalne pneumoonia esinesid PACIFIC uuringus IMFINZI ravirühmas ja platseebo ravirühmas samasuguse sagedusega; fataalset hepatiiti ja fataalset polümüosiiti on esinenud teistes kliinilistes uuringutes.
- ^d Hõlmab gingiviiti, suuinfektsiooni, periodontiiti, pulpiiti, hambaabstsessi ja hambainfektsiooni.
- ^e Hõlmab autoimmuunset hüpotüreoidi ja hüpotüreoidi.
- ^f Hõlmab hüpertüreoidi, autoimmuunset türeoidiiti, türeoidiiti, alaägedat türeoidiiti ja Basedow' tõbe.
- ^g Sagedus põhineb mõne teise kliinilise uuringu (n=1889) andmetest, aga mitte uuringust PACIFIC.
- ^h Hõlmab kõha ja produktiivset kõha.
- ⁱ Hõlmab kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja küljevalu.
- ^j Hõlmab koliiti, enteriiti, enterokoliiti ja proktiiti.
- ^k Hõlmabalaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemist, aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemist, maksaensüümide sisalduse suurenemist ja transaminaaside sisalduse suurenemist.
- ^l Hõlmab autoimmuunset hepatiiti, toksilist hepatiiti, hepatotsellulaarset kahjustust, ägedat hepatiiti ja hepatotoksilisust.
- ^m Hõlmab erütematoosset löövet, generaliseerunud löövet, makulaarset löövet, makulopapulaarset löövet, sügelevat löövet, pustuloosset löövet, erüteemi, ekseemi ja löövet.
- ⁿ Hõlmab generaliseerunud sügelust ja sügelust.
- ^o Hõlmab autoimmuunset nefriiti, tubulointerstitsiaalset nefriiti, nefriiti, glomerulonefriiti ja membranoosset glomerulonefriiti.
- ^p Hõlmab infusioonireaktsiooni ja urtikaariat, mis tekib annustamise päeval või üks päev pärast annustamist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

IMFINZI põhjustab kõige sagedamini immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Enamik neist, kaasaarvatud tõsised kõrvaltoimed, taandusid pärast vastavat meditsiinilist ravi või IMFINZI ravi katkemisel.

Andmed allpool toodud immuunvahendatud kõrvaltoimete kohta põhinevad PACIFIC uuringu ja kahe täiendava uuringu (mitme kohordiga avatud kliiniline uuring kaugelearenenud soliidtuumoritega patsientidel ja avatud uuring lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel) kombineeritud ohutusandmebaasi 1889 patsiendi andmetel. Kõigis uuringutes manustati IMFINZI annuses 10 mg/kg iga kahe nädala tagant. Juhised nende kõrvaltoimete käsitlemiseks on esitatud lõigus 4.4.

Immuunvahendatud pneumoniit

IMFINZI monoterapia kombineeritud ohutusandmebaasi (n = 1889 erinevate kasvajate tüüpidega patsienti) andmetel tekkis immuunvahendatud pneumoniit 79 patsiendil (4,2%), sealhulgas III raskusaste 12 patsiendil (0,6%), IV raskusaste ühel patsiendil (< 0,1%) ja V raskusaste viiel patsiendil (0,3%). Mediaanaeg pneumoniidi tekkimiseni oli 53 päeva (vahemik 1...341 päeva). 45 patsienti 79-st said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas); kaks patsienti said ka infliksimabi. Ravi IMFINZI-ga lõpetati 26 patsiendil. Pneumoniit lahenes 42 patsiendil.

Immuunvahendatud pneumoniiti täheldati uuringus PACIFIC sagedamini nendel patsientidel, kes olid 1...42 päeva enne uuringu algust lõpetanud samaaegse keemia- ja kiiritusravi (10,7%), kui muudel kombineeritud ohutusandmebaasi patsientidel (2,0%).

Uuringus PACIFIC (n = 475 IMFINZI rühmas ja n = 234 platseeborühmas) täheldati immuunvahendatud pneumoniiti 51 patsiendil (10,7%) IMFINZI rühmas ja 16 patsiendil (6,8%) platseeborühmas, sealhulgas III raskusastet kaheksal patsiendil (1,7%) IMFINZI rühmas vs. kuuel patsiendil (2,6%) platseeborühmas ning V raskusastet (surmaga lõppenud) neljal patsiendil (0,8%) IMFINZI rühmas vs. kolmel patsiendil (1,3%) platseeborühmas. Mediaanaeg pneumoniidi tekkeni oli IMFINZI rühmas 53 päeva (vahemik 1 ... 341 päeva) vs. 55,5 päeva platseeborühmas (vahemik 0 ... 231 päeva). IMFINZI rühmas sai 44 patsienti 51-st ravi süsteemsete kortikosteroididega, sealhulgas 28 patsienti kortikosteroidide suure annusega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti); kaks patsienti said ka infliksimabi. Platseeborühmas sai 11 patsienti 16-st ravi süsteemsete kortikosteroididega, sealhulgas üheksa patsienti kortikosteroidide suure annusega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Pneumoniit lahenes 27 patsiendil IMFINZI rühmas ja kuuel patsiendil platseeborühmas.

Immuunvahendatud hepatiit

IMFINZI monoterapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud hepatiit 19 patsiendil (1,0%), sealhulgas III raskusaste 11 patsiendil (0,6%) ja V raskusaste (surmaga lõppenud) ühel patsiendil (< 0,1%). Mediaanaeg hepatiidi tekkimiseni oli 70 päeva (vahemik 15 ...312 päeva). 13 patsienti 19-st said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Üks patsient sai ravi ka mükofenolaadiga. Ravi IMFINZI-ga lõpetati neljal patsiendil. Hepatiit lahenes 13 patsiendil.

Immuunvahendatud koliit

IMFINZI monoterapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus 31 patsiendil (1,6%), sealhulgas III raskusaste kuuel patsiendil (0,3%) ja IV raskusaste ühel patsiendil (<0,1%). Mediaanaeg koliidi või kõhulahtisuse tekkimiseni oli 74 päeva (vahemik 1 ... 365 päeva). 16 patsienti 31-st said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Üks patsient sai ravi ka infliksimabiga. Ravi IMFINZI-ga lõpetati kaheksal patsiendil. Koliit või kõhulahtisus lahenes 23 patsiendil.

Immuunvahendatud endokrinopaatiad

Hüpotüreoos

IMFINZI monoterapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud hüpotüreoos 137 patsiendil (7,3%), sealhulgas III raskusaste ühel patsiendil (< 0,1%). Mediaanaeg hüpotüreoosi tekkimiseni oli 85 päeva (vahemik 9...378 päeva). 134 patsienti 137-st said hormoonasendusravi ja kaks patsienti said hüpotüreoosi raviks kortikosteroidide suuri annuseid

(vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas), millele järgnes hormoonasendusravi. Hüpotüreooosi tõttu ei lõpetatud ravi IMFINZI-ga ühelgi patsiendil.

Hüpertüreooos

IMFINZI monoteeraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud hüpertüreooos 34 patsiendil (1,8%), III või IV raskusastme juhte ei olnud. Mediaanaeg hüpertüreooosi tekkimiseni oli 41 päeva (vahemik 14...195 päeva). 26 patsienti 34-st said meditsiinilist ravi (tiamasool, karbimasool, propüülthiouratsiil või beeta-blokaator), 12 patsienti said türoksiini, kui hüpertüreooos läks üle hüpotüreooosiks, 12 patsienti said süsteemseid kortikosteroide, neist kolm patsienti kortikosteroidide suuri annuseid (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Hüpotüreooosi tõttu ei lõpetatud ravi IMFINZI-ga ühelgi patsiendil. Kaheksal patsiendil tekkis hüpertüreooosi järgselt hüpotüreooos.

Neerupealiste puudulikkus

IMFINZI monoteeraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus seitsmel patsiendil (0,4%), sealhulgas III raskusaste ühel patsiendil (< 0,1%). Mediaanaeg neerupealiste puudulikkuse tekkimiseni oli 141 päeva (vahemik 70...265 päeva). Kõik seitse patsienti said süsteemseid kortikosteroide, neist kaks patsienti kortikosteroidide suuri annuseid (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Neerupealiste puudulikkuse tõttu ei lõpetatud ravi IMFINZI-ga ühelgi patsiendil. Neerupealiste puudulikkus lahenes ühel patsiendil.

I tüüpi diabeet

IMFINZI monoteeraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud I tüüpi diabeet ühel patsiendil (< 0,1%) (III raskusaste). IMFINZI kasutamine lõpetati I tüüpi diabeedi tõttu. Aeg I tüüpi diabeedi tekkimiseni oli 42 päeva. Nimetatud patsient sai insuliinravi.

Hüpopüüsiit/ Hüpopituitarism

IMFINZI monoteeraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud hüpopituitarism ühel patsiendil (< 0,1%) (III raskusaste). Nimetatud patsient sai ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas) ja ravi IMFINZI-ga ei lõpetatud.

Immuunvahendatud nefriit

IMFINZI monoteeraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud nefriit kolmel patsiendil (0,2%), sealhulgas III raskusaste ühel patsiendil (< 0,1%). Mediaanaeg nefriidi tekkimiseni oli 95 päeva (vahemik 28...239 päeva). Kaks patsienti (0,1%) said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi IMFINZI-ga lõpetati kõigil kolmel patsiendil. Nefriit lahenes kahel patsiendil.

Immuunvahendatud lööve

IMFINZI monoteeraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud lööve või dermatiit 30 patsiendil (1,6%), sealhulgas III raskusaste seitsmel patsiendil (0,4%). Mediaanaeg lööbe või dermatiidi tekkimiseni oli 74 päeva (vahemik 1...365 päeva). 11 patsienti 30-st said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi IMFINZI-ga lõpetati kahel patsiendil. Lööve või dermatiit lahenes 18 patsiendil.

Infusioonireaktsioonid

IMFINZI monoteeraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkisid infusioonireaktsioonid 35 patsiendil (1,9%), sealhulgas III raskusaste viiel patsiendil (0,3%).

Laboratoorse analüüside normist kõrvalekalded

Uuringus PACIFIC oli durvalumabiga ravitud patsientide osakaal, kellel täheldati laboratoorsete analüüside normist kõrvalekallete halvenemist võrdluses algtaasemega, järgmine:alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine 38,5% (kõik raskusastmed) ja 2,3% (III...IV raskusaste), aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine 36,0% (kõik raskusastmed) ja 2,8% (III...IV

raskusaste), kreatiniinisalduse suurenemine 16,3% (kõik raskusastmed), TSH sisalduse suurenemine üle normi ülempiiri ja üle algtaseme 26,5% (kõik raskusastmed), TSH sisalduse vähenemine alla normi alampiiri ja alla algtaseme 31,9% (kõik raskusastmed).

Immunogeensus

Kokku 1570 patsiendist, keda raviti IMFINZI annusega 10 mg/kg iga kahe nädala tagant ja keda oli võimalik hinnata ravimiavastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA-d) esinemise suhtes, olid raviga seotud ADA-de suhtes positiivsed 2,9% patsientidest (45/1570). Durvalumabi-vastaseid neutraliseerivaid antikehi (nAbs) täheldati 0,5% patsientidest (8/1570). ADA-de esinemisel ei ole kliiniliselt olulist mõju ravimi ohutusele. Patsientide arv on liiga väike, et otsustada ADA-de võimaliku mõju üle ravimi efektiivsusele. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel on ADA-positiivsetel patsientidel oodata veidi väiksemat durvalumabi eksoptsiooni, samas on eksoptsiooni vähenemine tüüpilise patsiendiga võrdluses vähem kui 30%, mida võib pidada kliiniliselt mitteoluliseks.

Eakad

Eakate (≥ 65 aastased) ja nooremate patsientide vahel ei ole ohutuse osas üldisi erinevusi täheldatud. Andmed 75-aastaste ja vanemate NSCLC-ga patsientide kohta on piiratud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed durvalumabi üleannustamise kohta puuduvad. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning koheselt alustada kohase sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad. ATC kood: L01XC28

Toimemehhanism

Programmeeritud rakusurm ligand-1 (PD-L1) valgu ekspressioon on adaptiivne immuunvastus, mis aitab kasvajatel vältida avastamist ja hävitamist immuunsüsteemi poolt. PD-L1 võivad indutseerida põletikulised signaalid (näiteks IFN-gamma) ja see võib olla ekspresseeritud nii kasvajarakkudel kui ka kasvaja mikrokeskkonnas olevatel kasvajaga seotud immuunrakkudel. PD-L1 blokeerib T-rakkude funktsiooni ja aktiveerumise läbi interaktsiooni PD-1 ja CD80-ga (B7.1). Vastavate retseptoritega seondudes vähendab PD-L1 tsütotoksiliste T-rakkude aktiivsust, proliferatsiooni ja tsütokiinide tootmist.

Durvalumab on täielikult humaniseeritud immunoglobuliin G1 kapp (IgG1 κ) monoklonaalne antikeha, mis blokeerib selektiivselt PD-L1 interaktsiooni PD-1 ja CD80-ga (B7.1). Durvalumab ei kutsu esile antikehast sõltuvat raku poolt vahendatud tsütotoksilisust (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). PD-L1/PD-1 ja PD-L1/CD80 interaktsioonide selektiivne blokeerimine tugevdab kasvjavastaseid immuunvastuseid ja suurendab T-raku aktivatsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

IMFINZI efektiivsust hinnati uuringus PACIFIC, mis oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring 713 lokaalselt levinud mitteresetseeritava NSCLC-ga patsiendil. Patsiendid olid 1...42 päeva enne uuringu algust lõpetanud definitiivse ravi vähemalt kahe plaažinapõhise keemiaravi kuuri ja kiiritusraviga, ning nende ECOG sooritusvõime staatus oli null või üks. 92% patsientidest oli saanud kiiritusravi kogudoosis 54–66 Gy. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle haigus oli pärast keemia- ja kiiritusravi progresseerunud; patsiente, kes olid varem saanud ravi mistahes anti-PD-1 või anti-PD-L1 antikehaga; aktiivse või varasema (kahe aasta vältel enne uuringu algust) dokumenteeritud autoimmuunse haigusega patsiente; immuunpuudulikkuse anamneesiga patsiente; raskete immuunvahendatud kõrvaltoimete anamneesiga patsiente; meditsiiniliste seisunditega patsiente, kes vajasisid süsteemset immunosupressiooni, välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogiline annus; aktiivse tuberkuloosi või B- või C-hepatiidi või HIV-infektsiooniga patsiente ning patsiente, keda oli 30 päeva vältel enne ravi alustamist IMFINZI-ga vaksineeritud elusvaksiiniga. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 saama ravi kas IMFINZI-ga 10 mg/kg (n = 476) või platseeboga 10 mg/kg (n = 237), mida manustati intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant kuni 12 kuud või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni või haiguse progresseerumise kinnitumiseni. Randomiseerimine oli stratifitseeritud soo, vanuse (< 65 aastased vs. ≥ 65-aastased) ja suitsetamise staatuse (suitsetaja vs. mitesuitsetaja) alusel. Patsientidele, kelle haigus oli pärast 12 kuud kontrolli all, pakuti võimalust korduvaks raviks kuni haiguse progresseerumiseni. Kasvaja hindamised viidi läbi iga kaheksa nädala järgselt esimese 12 kuu vältel ja seejärel iga 12 nädala järgselt.

Patsiendid kaasati uuringusse hoolimata PD-L1 ekspressiooni tasemest. Võimalusel analüüsiti enne keemia- ja kiiritusravi arhiveeritud kasvajakude, mille tuumorirakkudest (*tumour cells*, TC) määrati tagasiulatuvalt PD-L1 ekspressioon, kasutades VENTANA PD-L1 (SP263) IHC meetodit. Randomiseeritud 713 patsiendist oli 63%-l patsientidest oli kogutud koeproov piisavalt hea kvaliteediga ja kvantiteediga, et määrata PD-L1 ekspressiooni ja 37% oli teadmata.

Demograafilised ja algtaaseme haiguse näitajad olid uuringurühmade vahel tasakaalus. Algtaseme demograafilised näitajad kogu uuringupopulatsioonis olid järgmised: mehed (70%), vanus ≥ 65 eluaastat (45%), vanus ≥ 75 eluaastat (8%), valgenahaline (69%), Aasia päritolu (27%), muu (4%), praegune suitsetaja (16%), varasem suitsetaja (75%), ei ole kunagi suitsetanud (9%), ECOG sooritusvõime staatus null (49%), ECOG sooritusvõime staatus üks (51%). Haiguse näitajad olid järgmised: IIIA staadium (53%), IIIB staadium (45%), histoloogiline alatüüp lamerakk- vähk (46%) ja mitte-lamerakk vähk (54%). Nendest 451 patsiendist, kelle PD L1 ekspressioon oli määratav, 67% olid TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1...24% (32%), PD L1 TC ≥ 25% (35%)] ja 33% olid TC < 1%.

Uuringu IMFINZI vs. platseebo kaks esmast tulemusnäitajat olid progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS). Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad pärast randomiseerimist olid PFS 12 kuud (PFS 12) ja 18 kuud (PFS 18) ja aeg randomiseerimisest kuni teise progresseerumiseni (PFS2). PFS-i hindas ravist mitteteadlik sõltumatu keskne hindamiskomitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) vastavalt RECIST v1.1 kriteeriumitele.

Uuring näitas PFS-i statistiliselt olulist paranemist IMFINZI-ga ravitud rühmas võrdluses platseeborühmaga [riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65), p < 0,0001]. Uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist IMFINZI-ga ravitud rühmas võrdluses platseeborühmaga [HR = 0,68 (95% CI: 0,53–0,87), p = 0,00251]. Vt tabel 3 ning joonised 1 ja 2.

Tabel 3. Uuringu PACIFIC efektiivsustulemused^a

	IMFINZI (n = 476)	Platseebo (n= 237)
OS		
Surmade arv (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)
HR (95% CI)	0,68 (0,53...0,87)	
Kahepoolne p-väärtus	0,00251	

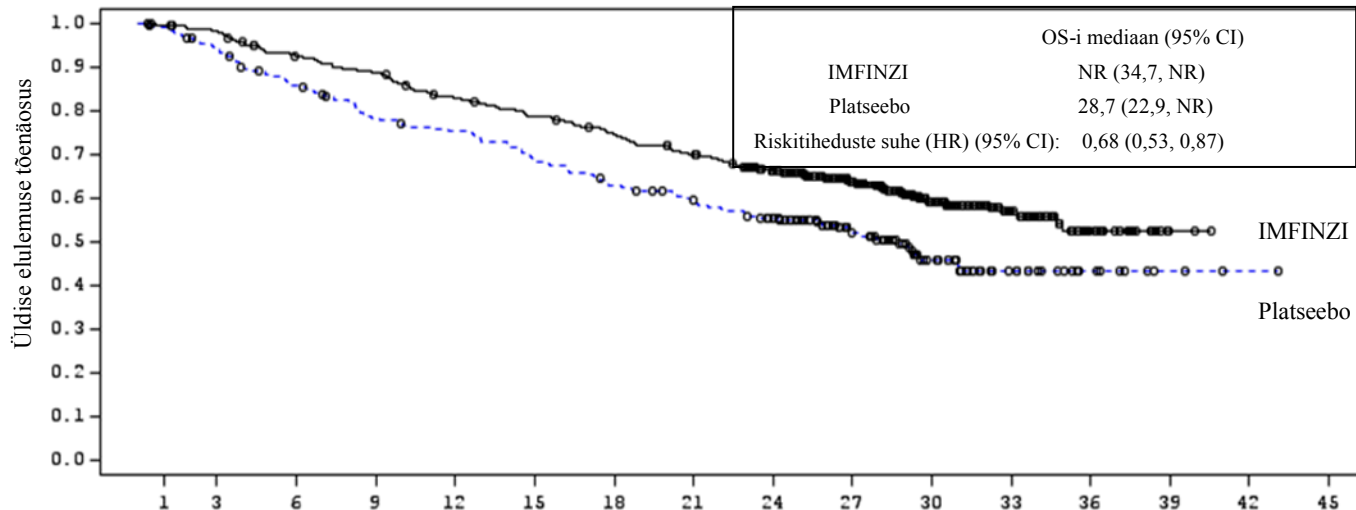
	IMFINZI (n = 476)	Platseebo (n= 237)
OS pärast 24 kuud (%) (95% CI)	66,3% (61,7%...70,4%)	55,6% (48,9%...61,3%)
p-väärtus	0,005	
PFS		
Sündumste arv (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI)	16,8 (13,0...18,1)	5,6 (4,6...7,8)
HR (95% CI)	0,52 (0,42...0,65)	
p-väärtus	P < 0,0001	
PFS pärast 12 kuud (%) (95% CI)	55,9% (51,0%...60,4%)	35,3% (29,0%...41,7%)
PFS pärast 18 kuud (%) (95% CI)	44,2% (37,7%...50,5%)	27,0% (19,9%...34,5%)
PFS2		
PFS2^b mediaan (kuud) (95% CI)	28,3 (25,1...34,7)	17,1 (14,5...20,7)
HR (95% CI)	0,58 (0,46...0,73)	
p-väärtus	P < 0,0001	

^a OS-analüüs viidi läbi umbes 13 kuud pärast PFS-i esmast analüüsi.

^b PFS2 on määratletud kui aeg randomiseerimise kuupäevast kuni teise progresseerumise (määratletuna kohaliku kliinilise tavapraktika kohaselt) või surma kuupäevani.

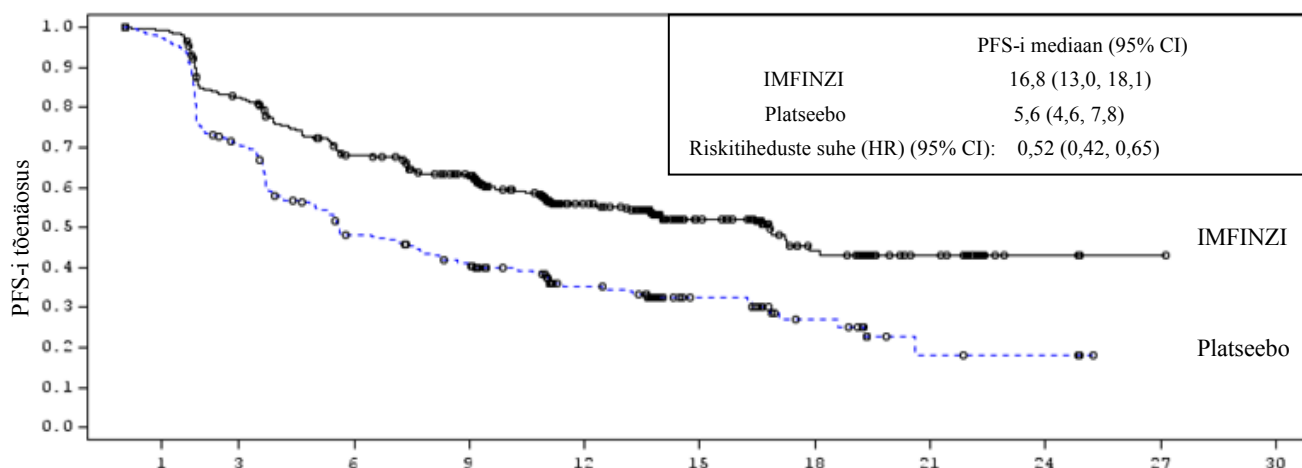
NR (*not reached*): ei ole saavutatud

Joonis 1. Kaplan-Meieri OS-i kõver



Ohustatud patsientide arv	Aeg randomiseerimisest (kuud)															
	Kuu	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
IMFINZI	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Platseebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

Joonis 2. Kaplan-Meieri PFS-i kõver



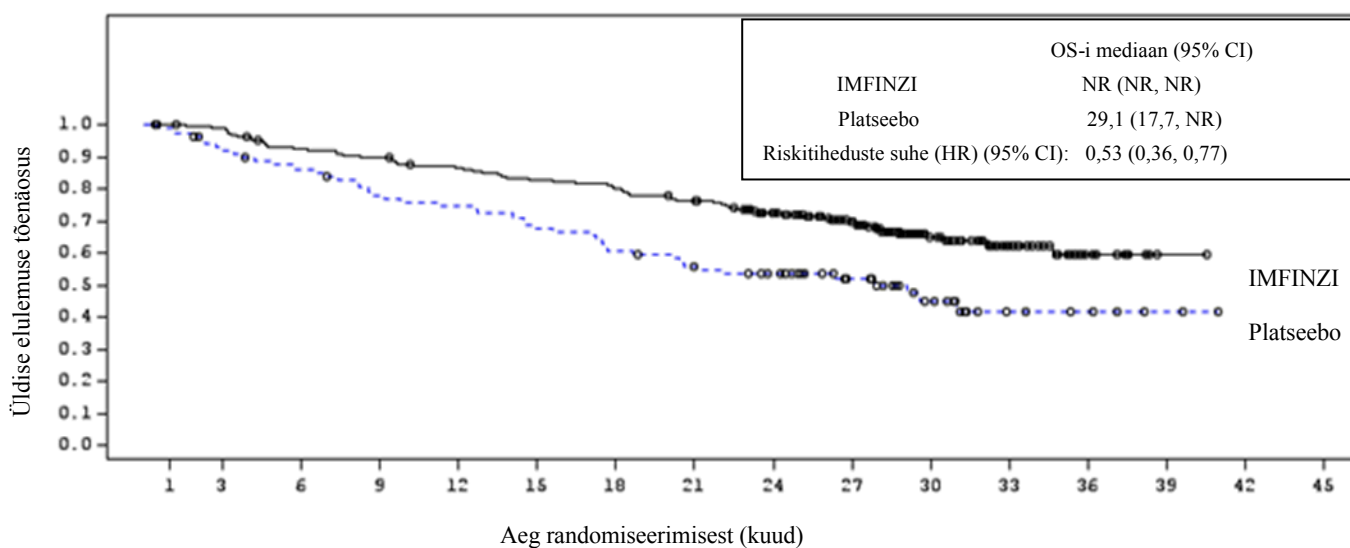
Kuu	Aeg randomiseerimisest (kuud)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Ohustatud patsientide arv											
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Platseebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

PFS-i ja OS paranemist täheldati IMFINZI-ga ravitud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrdluses ühetaoliselt kõigi analüüsitud eelnevalt määratletud alarühmade osas, sealhulgas etniline kuuluvus, vanus, sugu, suitsetamise anamnees, EGFR-i mutatsiooni staatus ja kasvaja histoloogia.

PD-L1 ekspressiooni Post-hoc alarühmade analüüs

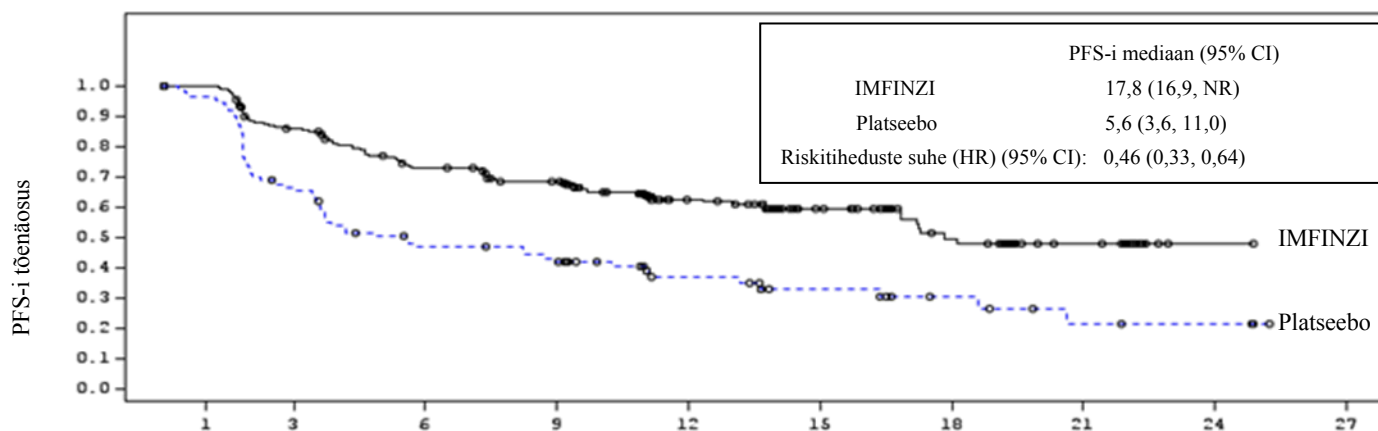
Tuumori PD-L1 ekspressiooni efektiivsuse määramiseks teostati lisa analüüse alarühmadest ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) ja patsientidest, kelle PD-L1 staatus ei olnud võimalik kindlaks määrata (PD-L1 teadmata). PFS ja OS tulemused on kokkuvõetud joonistel 3,4,5 ja 6.

Joonis 3. Kaplan-Meieri OS kõver PD-L1 TC $\geq 1\%$



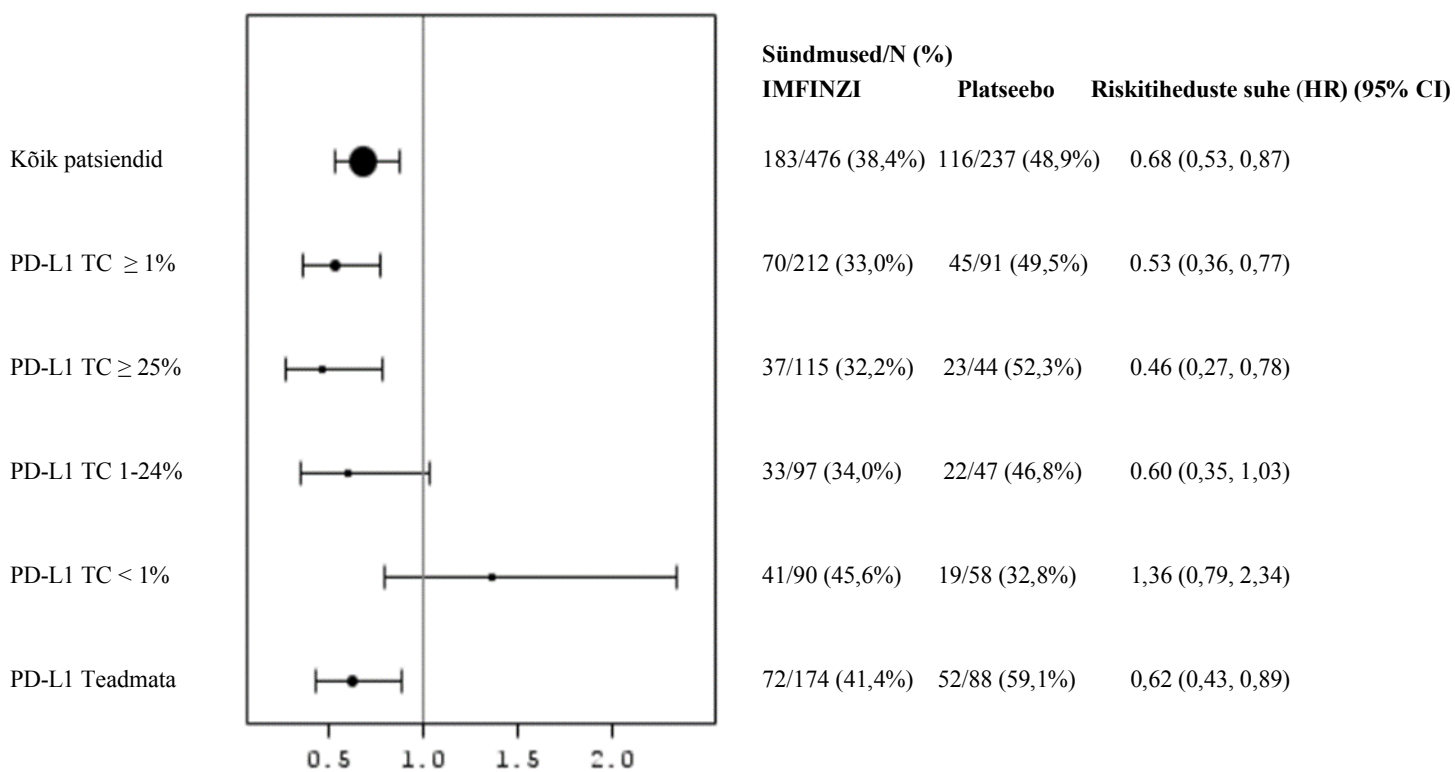
Kuu	Aeg randomiseerimisest (kuud)															
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Ohustatud patsientide arv																
IMFINZI	212	208	193	187	178	171	165	156	134	105	62	34	12	1	0	0
Platseebo	91	81	75	67	64	58	52	46	41	29	17	7	5	2	0	0

Joonis 4. Kaplan-Meieri PFS kõver PD-L1 TC \geq 1%

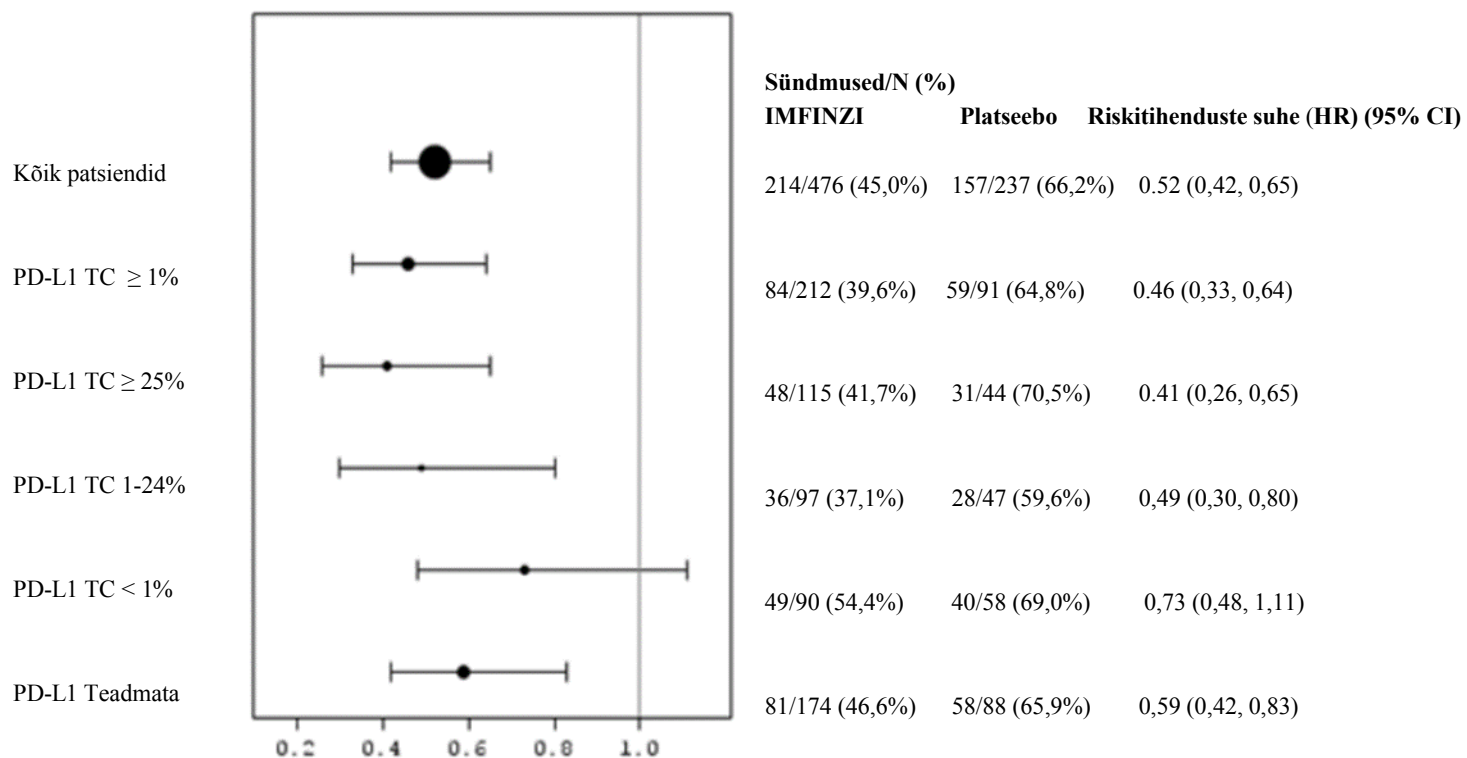


Kuud	Ohustatud patsientide arv									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IMFINZI	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0
Platseebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0

Joonis 5. PD-L1 ekspressiooni OS-i blobogramm alarühmade kaupa



Joonis 6. PD-L1 ekspressiooni PFS-i blobogramm alarühmade kaupa



Üldiselt durvalumabi ohtusprofiil PD-L1 TC \geq 1% alarühmas oli vastavuses kogu ravikavatsusliku eesmärgiga uuringupatsientidega, nagu ka PD-L1 TC < 1% alarühmas.

Patsientide poolt teavitatud tulemusnäitajad

Patsientide poolt teavitatud sümptomite, toimetulekuvõime ja tervisega seotud elukvaliteedi (*health-related quality of life*, HRQoL) andmeid koguti EORTC QLQ-C30 küsimustiku ja selle kopsuvähi mooduli (EORTC QLQ-LC13) abil. LC13- ja C30-küsimustikke täideti alghetkel, seejärel iga nelja nädala tagant esimese kaheksa nädala vältel ja edasi iga kaheksa nädala tagant kuni raviperioodi lõpetamise või IMFINZI ravi katkestamiseni toksilisuse või haiguse progresseerumise tõttu. Küsimustiku korrektselt täitnud patsientide osakaal oli IMFINZI ja platseebo rühmades sarnane (kokku 83% vs. 85,1% kõigist hinnatavatest vormidest).

Algasemel ei täheldatud IMFINZI ja platseebo rühmade vahel erinevust patsientide poolt teavitatud sümptomite, toimetulekuvõime ja HRQoL osas. Kogu uuringu vältel kuni 48. nädalani ei leitud IMFINZI ja platseebo rühmade vahel kliiniliselt olulist erinevust (määratletud kui \geq 10-punktiline erinevus) patsientide teavitatud sümptomite, toimetulekuvõime ja HRQoL osas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada durvalumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pahaloomuliste kasvajate ravis (välja arvatud kesknärvisüsteemi kasvaja ning hematopoeetilise ja lümfoidse koe kasvaja) (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Durvalumabi farmakokineetikat uuriti 1902 soliidtuumoriga patsiendil annuste vahemikus 0,1 kuni 20 mg/kg, manustatuna intravenoosselt iga kahe, kolme või nelja nädala tagant. Annuste korral < 3 mg/kg suurenes farmakokineetiline ekspositsioon enam kui oleks olnud proportsionaalne manustatud annusega (mittelineaarne farmakokineetika), samas kui annuste korral ≥ 3 mg/kg suurenes ekspositsioon proportsionaalselt manustatud annusega (lineaarne farmakokineetika). Tasakaalukontsentratsiooni staadium saavutati umbes 16 nädalaga. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel, mis hõlmas 1878 patsienti, keda raviti annusega ≥ 10 mg/kg iga kahe nädala tagant, oli tasakaalukontsentratsiooni staadiumi jaotusruumala (V_{ss}) geomeetiline keskmine 5,64 liitrit. Durvalumabi kliirens (CL) vähenes aja vältel ning tasakaalukontsentratsiooni staadiumi kliirensi (CL_{ss}) geomeetiline keskmine oli 365. päeval 8,16 ml/h; CL_{ss} vähenemist ei peetud kliiniliselt oluliseks. Terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$), mis põhines algtaseme kliirensil, oli umbes 18 päeva. Durvalumabi peamiseks eritumisteks organismist on valkude katabolism retikuloendoteliaalsüsteemis või ravimi sihtmärgi vahendatud ümberjaotumine.

Patsientide eripopulatsioonid

Vanusel (vahemikus 19...96 eluaastat), kehakaalul (vahemikus 34...149 kg), sool, positiivsel ravimivastaste antikehade (ADA) staatusel, vere albumiinisaldusel, LDH sisaldusel, kreatiniini sisaldusel, lahustuva PD-L1 sisaldusel, kasvaja tüübil, rassist ega ECOG staatusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju durvalumabi farmakokineetikale.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kergel (kreatiniini kliirens (CrCL) 60...89 ml/min) ja mõõdukal (CrCL 30...59 ml/min) neerupuudulikkusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju durvalumabi farmakokineetikale. Raske neerupuudulikkuse (CrCL 15...29 ml/min) mõju durvalumabi farmakokineetikale ei ole teada.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Kergel maksapuudulikkusel (bilirubiin \leq ULN ja ASAT $>$ ULN või bilirubiin $>$ 1,0 kuni $1,5 \times$ ULN ja mistahes ASAT väärtus) ei olnud kliiniliselt olulist mõju durvalumabi farmakokineetikale. Mõõduka maksapuudulikkuse (bilirubiin $>$ 1,5 kuni $3 \times$ ULN ja ASAT mistahes väärtus) või raske maksapuudulikkuse (bilirubiin $>$ $3,0 \times$ ULN ja mistahes ASAT väärtus) mõju durvalumabi farmakokineetikale ei ole teada, aga kuna peamine IgG monoklonaalsete antikehade eritumine organismist ei toimu maksa kaudu, siis ei ole oodata, et muutused maksafunktsioonis avaldaksid mõju durvalumabi ekspositsioonile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus ja mutageensus

Durvalumabi võimalikku kartsinogeensusust ja genotoksilisust ei ole uuritud.

Reproduktsioonitoksilisus

Kirjanduse andmetel on PD-1/PD-L1 süsteemil keskne roll raseduse säilitamisel, tagades ema immuuntolerantsuse loote suhtes. Hiire allogeense raseduse mudelis näidati, et PD-L1 signaalsüsteemi katkestamine suurendas loodete hukkumist. Reproduktsiooniuuringutes katseloomadel leiti, et durvalumabi manustamisel tiinetele jaava makaakidele alates tiinuse kinnitamisest kuni sünnituseni annustes, mis ületasid durvalumabi kliinilise annuse 10 mg/kg kasutamisel täheldatud ekspositsiooni umbes 18 korda (AUC alusel), läbis durvalumab platsentat, ilma et sellel oleks olnud toksilisi toimeid emasloomadele ega toimeid embrüofetaalsele arengule, raseduse lõpptulemusele ega postnataalsele arengule. Durvalumabi leiti 28. päeval pärast sünnitust väheses koguses jaava makaakide rinnapiimas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Trehhaloosdihüdraat

Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat.

Lahjendatud lahus

Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilimisaja ja tingimuste eest kasutaja. IMFINZI keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, või 12 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C alates viaali avamisest kuni manustamise alustamiseni.

6.4 Säilitamise eritingimised

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2,4 ml infusioonilahuse kontsentrati I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud elastomeerist punnkorgi ja halli värvi eemaldatava kattega alumiiniumümbrisega, ja mis sisaldab 120 mg durvalumabi. Pakendis on üks viaal.

10 ml infusioonilahuse kontsentrati I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud elastomeerist punnkorgi ja halli värvi eemaldatava kattega alumiiniumümbrisega, ja mis sisaldab 500 mg durvalumabi. Pakendis on üks viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse valmistamine

IMFINZIT tarnitakse üheannuselises viaalis ja see ei sisalda säilitusaineid, mistõttu tuleb ravimi käsitlemisel järgida aseptikanõudeid.

- Ravimit tuleb visuaalselt uurida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes. IMFINZI on selge või opalestsentne värvitu kuni veidi kollakas lahus. Ärge kasutage viaali, kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi. Ärge raputage viaali.
- Võtke IMFINZI viaali(de)st süstla abil välja vajalik kogus infusioonilahuse kontsentrati ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust. Segage lahjendatud lahust, kallutades kotti õrnalt ühele ja teisele poole. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 1 mg/ml kuni 15 mg/ml. Ärge laske lahusel külmuda ega raputage lahust.

- Visake viaali allesjäänud kasutamata lahus ära.

Manustamine

- Manustage infusioonilahus veenisiseselt 60 minuti vältel infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud steriilse valke vähesiduva 0,2- või 0,22-mikronilise *in-line* filtriga.
- Mitte manustada sama infusioonisüsteemi kaudu samaaegselt koos teiste ravimitega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. **BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool,
L24 9JW
Ühendkuningriik

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMFINZI 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
durvalumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg durvalumabi.
Üks 2,4 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 120 mg durvalumabi.
Üks 10 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 500 mg durvalumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, trehhaloosdihüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

120 mg/2,4 ml

500 mg/10 ml

Üks viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks on aktsepteeritav.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

IMFINZI 50 mg/ml steriilne kontsentraat
durvalumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

AstraZeneca AB

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

IMFINZI 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat durvalumab (durvalumabum)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IMFINZI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IMFINZI kasutamist
3. Kuidas IMFINZIT kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IMFINZIT säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IMFINZI ja milleks seda kasutatakse

IMFINZIT kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi kopsuvähi raviks, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks (NSCLC). Ravimit kasutatakse, kui teie mitteväikerakk-kopsuvähk:

- on teie kopsus laialdaselt levinud ja seda ei saa kirurgiliselt eemaldada; ja
- on reageerinud algsele keemia- ja kiiritusravile, või on sellise raviga stabiliseerunud.

IMFINZI sisaldab toimeainena durvalumabi, mis on monoklonaalne antikeha – teatud tüüpi valk, mis tunneb organismis ära kindlat tüüpi sihtmärkaine. IMFINZI aitab teie immuunsüsteemil kasvaja vastu võidelda.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas IMFINZI toimib, või miks see ravim on teile välja kirjutatud, rääkige oma arsti või apteekriga.

2. Mida on vaja teada enne IMFINZI kasutamist

Ärge kasutage IMFINZI-t

- kui olete durvalumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6, „Pakendi sisu ja muu teave“) suhtes allergiline. Kui te pole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IMFINZI kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on autoimmuunne haigus (haigus, mille korral immuunsüsteem ründab organismi enda rakke);
- kui teile on siiratud organ;
- kui teil on kopsu- või hingamisprobleemid;
- kui teil on maksaprobleemid.

Kui mõni ülalnimetatud punktidest kehtib teie kohta (või kui te pole selles kindel), pidage enne IMFINZI võtmist nõu oma arstiga.

IMFINZI kasutamisel võivad tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed.

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest, helistage kohe oma arstile või pöörduge kohe oma arsti poole. Teie arst võib anda teile muid ravimeid, mis hoiavad ära tõsisemate tüsistuste tekke ja aitavad teie sümptome vähendada. Teie arst võib IMFINZI järgmise annuse manustamise edasi lükata või lõpetada teie ravi IMFINZI-ga, kui teil tekib

- **kopsude põletik:** sümptomiteks võivad olla tekkinud või halvenenud kõha, hingeldus või valu rindkeres;
- **maksapõletik:** sümptomiteks võivad olla iiveldus või oksendamine, isutus, valu kõhu paremas pooles, naha või silmavalgete kollasus, uimasuis, tume uriin või veritsuste või verevalumite tekkimine kergemini, kui on normaalne;
- **soolepõletik:** sümptomiteks võivad olla kõhulahtisus või tavapärasest sagedasem roojamine, musta värvi tõkatiatoline või kleepuv verd ja lima sisaldav väljaheide, tugev kõhuvalu või kõhu hellus;
- **näärmete põletik** (eelkõige kilpnääre, neerupealised, ajuripats ja kõhunääre): sümptomiteks võivad olla kiire südamegevus, äärmine väsimus, kehakaalu suurenemine või vähenemine, pearinglus või minestamine, juuste väljalangemine, külmatunne, kõhukinnisus, püsivad peavalud või ebataavalised peavalud;
- **I tüüpi diabeet:** sümptomiteks võivad olla vere suur suhkrusisaldus, suurem nälja- või janu tunne kui tavaliselt, suurem uriini kogus kui tavaliselt;
- **neerude põletik:** sümptomiks võib olla uriini koguse vähenemine;
- **nahapõletik:** sümptomiteks võivad olla lööve, sügelus, villiline lööve nahal või haavandid suus või mujal limaskestadel;
- **südamelihase põletik:** sümptomiteks võivad olla valu rindkeres, hingeldus või ebaregulaarne südamegevus;
- **lihaste põletik:** sümptomiteks võivad olla lihasvalu või lihaskrampid;
- **infusioonireaktsioonid:** sümptomiteks võivad olla külmavärinad või värisemine, sügelus või lööve, nahapunetus, hingeldus või vilistav hingamine või palavik.

Kui teil tekib mõni ülalnimetatud sümptomitest, helistage kohe oma arstile või pöörduge kohe oma arsti poole.

Lapsed ja noorukid

IMFINZI-t ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja IMFINZI

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka taimsete ravimite ja käsimüügiravimite kohta.

Rasedus

- Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, siis peate te ravi ajal IMFINZI-ga ja vähemalt kolme kuu vältel pärast viimase annuse manustamist kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

- Öelge oma arstile kui te imetate last.
- Küsige oma arstilt, kas ravi ajal IMFINZI-ga last tohib imetada.
- Ei ole teada, kas IMFINZI eritub inimese rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

IMFINZI ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Siiski, kui teil esinevad kõrvaltoimed, mis mõjutavad teie kontsentreerumise ja reageerimise võimet, peate te olema autojuhtimisel ja masinatega töötamisel ettevaatlik.

3. Kuidas IMFINZI-t kasutada

IMFINZI-t manustatakse teile haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all.

- Arst manustab teile IMFINZI-t veenisisesse infusioonina (tilgutina) umbes 60 minuti vältel ja iga kahe nädala tagant.
- Teie arst otsustab mitut ravikorda te vajate.

Soovitav annus on 10 mg durvalumabi ühe kilogrammi kehakaalu kohta.

Kui teil jääb IMFINZI manustamine vahele

- Helistage kohe oma arstile ja leppige kokku uus manustamise aeg.
- On väga oluline, et selle ravimi annused ei jääks vahele.

Täiendavate küsimuste korral ravi kohta pöörduge oma arsti poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

IMFINZI kasutamisel võivad tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed (vt lõik 2).

Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib mõni allpool nimetatud kõrvaltoime, mida on täheldatud durvalumabiga läbi viidud kliinilistes uuringutes, ja mis hõlmavad lõigus 2 loetletud tõsiseid kõrvaltoimeid:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Ülemiste hingamisteede infektsioonid
- Raske kopsuinfektsioon (pneumoonia)
- Kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust või kehakaalu suurenemist
- Köha
- Kopsukoe põletik (pneumoniit)
- Kõhulahtisus
- Kõhuvalu
- Nahalööve või sügelus
- Palavik

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- Hamba- ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid
- Gripp
- Kilpnäärme ületalitus, mis võib põhjustada kiiret südametegevust või kehakaalu langust
- Hääle kähisemine (düsfoonia)
- Soolepõletik (koliit)
- Maksafunktsiooni testide normist kõrvalekalded (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine)
- Öine higistamine
- Lihasvalu (müalgia)
- Neerufunktsiooni testide normist kõrvalekalded (vere kreatiniinisalduse suurenemine)
- Valulik urineerimine
- Jalgade turse (perifeerne turse)
- Reaktsioon ravimi infusioonile, mis võib väljenduda palaviku või nahapunetusena

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- Neerupealiste poolt toodetavate hormoonide sekretsiooni vähenemine, mis võib põhjustada väsimust
- Seisund, mis põhjustab vere suurt suhkruisaldust (I tüüpi diabeet)
- Maksapõletik, mis võib põhjustada iiveldust või isutust
- Lihaste põletik
- Neerude põletik (nefriit), mis võib vähendada uriini kogust

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- Hüpofüüsi alatalitus (hüpopituitarism, sealhulgas magediabeet), mis võib põhjustada väsimust ja suurendada uriini kogust
- Südame põletik

Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib mõni ülalnimetatud kõrvaltoime.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IMFINZI-t säilitada

IMFINZI-t manustatakse teile haiglas või kliinikus, mistõttu ravimi säilitamise eest vastutab tervishoiutöötaja. Säilitamistingimused on järgmised:

hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas;

ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;

hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C);

mitte lasta külmuda;

hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult;

ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi;

ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust hilisemaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IMFINZI sisaldab

Toimeaine on durvalumab.

1 ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 50 mg durvalumabi.

Üks viaal sisaldab kas 500 mg durvalumabi 10 ml infusioonilahuse kontsentratis või 120 mg durvalumabi 2,4 ml infusioonilahuse kontsentratis.

Teised koostisosad on: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, trehhaloosdihüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas IMFINZI välja näeb ja pakendi sisu

IMFINZI infusioonilahuse kontsentrati on steriilne säilitusainetevaba selge või opalestsentne värvitu kuni veidi kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Ravim on saadaval pakendites, mis sisaldavad ühte klaasviaali 2,4 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga või ühte klaasviaali 10 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

MedImmune UK Limited
6 Renaissance Way
Liverpool
L24 9JW
Ühendkuningriik

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

Polska

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

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

<Muud teabeallikad>

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

infusioonilahuse valmistamine ja manustamine.

- Parenteraalselt manustatavaid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes. Infusioonilahuse kontsentratsioon on selge või opalescentne värvitu kuni veidi kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Ärge kasutage viaali, kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi.
- Ärge raputage viaali.
- Võtke viaali(de)st süstla abil välja vajalik kogus infusioonilahuse kontsentrati ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust, et saada lahjendatud lahus, mille lõplik kontsentratsioon on vahemikus 1 mg/ml kuni 15 mg/ml. Segage lahjendatud lahus, kallutades kotti õrnalt ühele ja teisele poole.

- Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada. Lahjendatud lahust ei tohi lasta külmuda. Kui lahust ei kasutata kohe, siis ei tohi aeg viaali avamisest kuni manustamise alustamiseni olla pikem kui 24 tundi, kui lahust hoitakse temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, või 12 tundi, kui lahust hoitakse temperatuuril kuni 25 °C. Kui lahust hoitakse vahepeal külmkapis, siis tuleb intravenoosse lahuse kotikestel lasta enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda. Manustage infusioonilahus veenisiseselt 60 minuti vältel infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud steriilse valke vähesiduva 0,2- või 0,22-mikronilise *in-line* filtriga.
- Mitte manustada sama infusioonisüsteemi kaudu samaaegselt koos teiste ravimitega.
- IMFINZI on ettenähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Visake viaali allesjäänud kasutamata lahus ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.