

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

IMFINZI 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 50 mg af durvalumabi.

Eitt 2,4 ml hettuglas af þykkni inniheldur 120 mg af durvalumabi.

Eitt 10 ml hettuglas af þykkni inniheldur 500 mg af durvalumabi.

Durvalumab er framleitt með raðbrigða DNA tækni í frumum spendýra (eggjastokkum kínerskra hamstra).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit lausn, laus við sjáanlegar agnir. Sýrustig lausnar er um það bil 6,0 og osmólalstyrkur (osmolality) er um það bil 400 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

IMFINZI sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar á staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) hjá fullorðnum með PD-L1 æxlistjáningu í $\geq 1\%$ af æxlisfrumum og þegar sjúkdómurinn hefur ekki versnað í kjölfar krabbameinslyfjameðferðar sem byggðist á platínulyfi og geislameðferð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í krabbameinsmeðferðum á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Prófað fyrir PD-L1 hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið NSCLC

Sjúklinga með staðbundið langt gengið NSCLC á að meta með tilliti til meðferðar samkvæmt PD-L1 æxlistjáningu staðfest með gilduðu prófi (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af IMFINZI er 10 mg/kg, gefið sem innrennsli í bláæð á 60 mínútum á 2 vikna fresti þar til sjúkdómur versnar eða eiturrhif eru óásættanleg, eða að hámarki í 12 mánuði.

Ráðlagt er að halda meðferð áfram hjá klínískt stöðugum sjúklingum með vísbendingar í upphafi um versnun sjúkdóms þar til versnun sjúkdóms hefur verið staðfest.

Ekki er ráðlagt að stækka eða minnka skammt. Hugsanlega þarf að gera hlé á skömmtum eða hætta þeim á grundvelli öryggis einstaklingsins og þolanleika.

Leiðbeiningum um ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðra aukaverkana er lýst í töflu 1 (sjá kafla 4.4).

Tafla 1. Ráðlagðar breytingar á meðferð með IMFINZI og ráðlagðar ráðstafanir

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð með IMFINZI	Meðferð með barksterum, nema ef annað er tekið fram
Ónæmismiðluð lungnabólga/ millivefslungnasjúkdómur	Stig 2	Skammtahlé	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið	1 til 4 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
Ónæmismiðluð lifrabólga	Stig 2 með ALAT eða ASAT > 3-5 x ULN og/eða heildar bilirubín > 1,5-3 x ULN	Skammtahlé	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 3 með ASAT eða ALAT > 5- ≤ 8 x ULN eða heildar bilirubín > 3-≤ 5 x ULN		
	Stig 3 með ASAT eða ALAT > 8 x ULN eða heildar bilirubín > 5 x ULN	Hætta alfarið	
	Samhliða ALAT eða ASAT > 3 x ULN og heildar bilirubín > 2 x ULN án annarra ástæðna		
Ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur	Stig 2	Skammtahlé	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið	
Ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils	Stig 2-4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt	Meðferð við einkennum, sjá kafla 4.8
Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils	Stig 2-4	Engar breytingar	Hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni eftir klínískum ábendingum

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð með IMFINZI	Meðferð með barksterum, nema ef annað er tekið fram
Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta eða heiladingulsbólga/vanvirkni heiladinguls	Stig 2-4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman og hormónauppbótarmeðferð eftir klínískum ábendingum
Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1	Stig 2-4	Engar breytingar	Hefja meðferð með insúlíni eftir klínískum ábendingum
Ónæmismiðluð nýrnabólga	Stig 2 með kreatínín í sermi > 1,5-3 x (ULN eða upphafsgildi)	Skammtahlé	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 3 með kreatínín í sermi > 3x upphafsgildi eða > 3-6 x ULN; Stig 4 með kreatínín í sermi > 6 x ULN	Hætta alfarið	
Ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga	Stig 2 í > 1 viku	Skammtahlé	Hefja gjöf á 1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 3		
	Stig 4	Hætta alfarið	
Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga	Stig 2	Skammtahlé ^b	Hefja gjöf á 2 til 4 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 3 eða 4 eða öll stig með jákvæðu vefjasýni	Hætta alfarið	
Ónæmismiðluð vöðvabólga/fjölvöðvabólga	Stig 2 eða 3	Skammtahlé	Hefja gjöf á 1 til 4 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 4	Hætta alfarið ^c	
Innrennslistengd viðbrögð	Stig 1 eða 2	Stöðva eða hægja á innrennsli	Íhuga má undirbúningslyfjagjöf sem forvörn gegn næstu innrennslistengdu viðbrögðum
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið	
Sýking	Stig 3 eða 4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt	

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð með IMFINZI	Meðferð með barksterum, nema ef annað er tekið fram
Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir	Stig 3	Skammtahlé	Íhuga 1 mg/kg/sólarhring til 4 mg/kg/sólarhring af prednisoni eða jafngildi sem upphafsskammt sem síðan er minnkað smám saman
	Stig 4	Hætta alfarið	

^a CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfa 4.03. ALAT: alanin aminotransferasi; ASAT: aspartat aminotransferasi; ULN: efri eðlileg mörk.

^b Ef enginn bati verður innan 3 til 5 daga þrátt fyrir barksterameðferð á tafarlaust að hefja viðbótar ónæmisbælandi meðferð. Ef bati verður (stig 0) á að draga smám saman úr barksterameðferð og því haldið áfram í minnst 1 mánuð, síðan má hefja meðferð með IMFINZI á ný samkvæmt klínísku mati.

^c Meðferð með IMFINZI á að hætta alfarið ef aukaverkanir ganga ekki til baka að \leq stigi 1 innan 30 daga eða ef til staðar eru teikn um öndunarskerðingu.

Við grun um ónæmismiðlaðar aukaverkanir skal gera fullnægjandi mat til að staðfesta sjúkdómsorsök eða útiloka aðrar orsakir. Íhuga á aukningu á skammti barkstera og/eða nota altækt ónæmisbælandi lyf til viðbótar ef ástandið versnar eða ef enginn ávinningur verður. Við ávinning að \leq 1. stigi á að minnka barksteragjöf smám saman og því haldið áfram í a.m.k. 1 mánuð. Eftir skammtahlé má hefja gjöf IMFINZI á ný innan 12 vikna ef aukaverkanir hafa hjaðnað í \leq 1. stig og skammtur barkstera hefur verið minnkaður í \leq 10 mg af prednisoni á sólarhring eða jafngildi þess. Meðferð með IMFINZI á að hætta alfarið ef 3 eða 4. stigs (alvarlegar eða lífshættulegar) aukaverkanir koma aftur fram.

Fyrir aðrar aukaverkanir en ónæmismiðlaðar á að íhuga að fresta gjöf IMFINZI vegna 2. og 3. stigs aukaverkana þar til þær ná \leq 1. stigi eða upphafsgildi. Meðferð með IMFINZI á að hætta vegna 4. stigs aukaverkana (fyrir utan 4. stigs óeðlilegar rannsóknaniðurstöður, þá byggist ákvörðun um að hætta meðferð einnig á klínískum teiknum/einkennum og klínísku mati).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IMFINZI hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (\geq 65 ára) (sjá kafla 5.1). Takmarkaðar upplýsingar eru um sjúklinga 75 ára og eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun IMFINZI er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Upplýsingar frá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eru of takmarkaðar til að hægt sé að draga ályktanir fyrir þann hóp (sjá kafla 5.2).

Skert lifr starfsemi

Upplýsingar frá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifr starfsemi eru takmarkaðar. Þar sem lifr starfsemi á lítinn þátt í úthreinsun durvalumabs er skammtaaðlögun IMFINZI ekki ráðlögð hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi þar sem ekki er gert ráð fyrir að útsetning breytist (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

IMFINZI er til notkunar í bláæð. Það á að gefa með innrennsli í bláæð á 60 mínútum (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja á að skrá sérheiti og lotunúmer lyfsins með skýrum hætti.

Ónæmismiðluð millivefslungnabólga (pneumonitis)

Ónæmismiðluð lungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur, skilgreint sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI.

Lungnabólga vegna geislunar kemur oft fram hjá sjúklingum sem fá geislameðferð á lungu og klínísk einkenni lungnabólgu og lungnabólgu vegna geislunar eru mjög svipuð. Í PACIFIC rannsókninni hjá sjúklingum sem höfðu lokið meðferð eftir minnst 2 meðferðarlotur með krabbameinslyfjum og geislum samtímis innan 1 til 42 daga áður en rannsóknin hófst, kom lungnabólga eða lungnabólga vegna geislunar fram hjá 161 (33,9%) sjúklingi í hópnum sem fékk IMFINZI og hjá 58 (24,8%) í lyfleysuhópnum, þ.m.t. stig 3 (3,4% á móti 3,0%) og stig 5 (1,1% á móti 1,7%) (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum vegna teikna eða einkenna lungnabólgu eða lungnabólgu vegna geislunar. Sjúklinga sem grunur er um að vera með lungnabólgu skal meta með myndgreiningu og ráðstafanir gerðar eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Ónæmismiðluð lifrabólga, skilgreind sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. óeðlilegra lifrarprófa fyrir meðferð og reglulega meðan á meðferð með IMFINZI stendur og eins og klínískt mat segir til um. Gera skal ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðar lifrabólgu eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Ónæmismiðluð ristilbólga

Ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur, skilgreint sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna eða einkenna ristilbólgu eða niðurgangs og grípa til ráðstafana eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Vanvirkni og ofvirkni skjaldkirtils

Ónæmismiðluð vanvirkni og ofvirkni skjaldkirtils (skjaldkirtilsbólga meðtalín) kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI, og vanvirkni skjaldkirtils getur komið í kjölfar ofvirkni skjaldkirtils (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. óeðlilegra skjaldkirtilsprófa fyrir meðferð og reglulega meðan á meðferð með IMFINZI stendur og eins og klínískt mat segir til um. Gera skal ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðar vanvirkni skjaldkirtils og ofvirkni skjaldkirtils (skjaldkirtilsbólga meðtalín) eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Vanvirkni nýrnahetta

Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna eða einkenna um vanvirkni nýrnahetta. Gera skal ráðstafanir vegna vanvirkni nýrnahetta með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Sykursýki af tegund 1

Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1 kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. klínískra teikna eða einkenna sykursýki af tegund 1. Gera skal ráðstafanir vegna sykursýki af tegund 1 með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Heiladingulsbólga/vanvirkni heiladinguls

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga eða vanvirkni heiladinguls kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t klínískra teikna eða einkenna heiladingulsbólgu og vanvirkni heiladinguls. Gera skal ráðstafanir vegna heiladingulsbólgu eða vanvirkni heiladinguls með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Ónæmismiðluð nýrnabólga, skilgreint sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. óeðlilegra nýrnaprófa fyrir meðferð og reglulega meðan á meðferð með IMFINZI stendur og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Ónæmismiðluð útbrot

Ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga, skilgreint sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardrepsli húðþekju hjá sjúklingum sem fengu meðferð með PD-1 hemlum. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna útbrot eða húðbólgu og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Að teknu tilliti til verkunarháttar IMFINZI geta aðrar hugsanlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir komið fram. Tilkynnt var um eftirtaldar ónæmismiðlaðar aukaverkanir hjá minna en 1% sjúklinga sem fengu meðferð með IMFINZI sem einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum (n = 1.889): hjartavöðvabólga, vöðvabólga, fjölvöðvabólga. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum í klínísku rannsóknaráætluninni. Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er fyrir aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir í kafla 4.2.

Innrennslistengd viðbrögð

Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða. Tilkynnt hefur verið um veruleg innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI (sjá kafla 4.8). Gera á ráðstafanir vegna innrennslistengdra viðbragða eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Sjúklingar sem útilokaðir voru frá klínískum rannsóknum

Sjúklingar sem höfðu eftirfarandi voru útilokaðir frá PACIFIC rannsókninni: ECOG færnesskor í upphafi ≥ 2 ; virkur eða áður staðfestur sjálfsnæmissjúkdómur innan 2 ára fyrir upphaf rannsóknarinnar; saga um ónæmisbrest; saga um verulegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir; sjúkdómar sem þurftu altæka ónæmisbælingu, að undanskildum uppbótarskammti (physiological dose) af altækum barksterum (≤ 10 mg/sólarhring af prednisoni eða jafngilt); virkir berklar eða lifrabólga B eða C eða HIV sýking eða sjúklingar sem fengu lifandi veiklað bóluefni innan 30 daga fyrir eða eftir upphaf IMFINZI-gjafar. Ef upplýsingar vantar á að nota durvalumab með varúð hjá þessum sjúklingum, eftir vandlega íhugun á hugsanlegum ávinningi/áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er ráðlagt að nota altæka barkstera eða ónæmisbælandi lyf fyrir utan uppbótarskammt af altækum barksterum (≤ 10 mg prednison eða jafngildi á sólarhring) áður en notkun durvalumabs hefst vegna hugsanlegrar truflunar þeirra á lyfhrifum og verkun durvalumabs. Þó má nota barkstera og önnur ónæmisbælandi lyf eftir að meðferð með durvalumabi er hafin sem meðferð við ónæmistengdum aukaverkunum (sjá kafla 4.4).

Engar formlegar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa verið gerðar með durvalumabi. Þar sem helstu brotthvarfsleiðir eru próteinniðurbrot innan átfrumukerfis eða marksækin dreifing og brotthvarf er ekki búist við lyfjamilliverkunum vegna umbrota.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með durvalumabi stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammtinn af durvalumabi.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun durvalumabs á meðgöngu. Á grundvelli verkunarháttar hefur durvalumab hugsanlega áhrif á að viðhalda meðgöngu og í ósamstofna meðgöngulíkani hjá músum var sýnt fram á að rof í PD-L1 boðum leiddi til aukningar á missi fangs. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3). Vitað er að manna IgG1 fer yfir fylgjuþröskuld og staðfest var í dýrarannsóknunum að durvalumab fer yfir fylgju. Durvalumab getur valdið fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu og er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort durvalumab berst í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um eiturefnafræði hjá cynomolgus öpum sýna að lítið magn af durvalumabi finnst í móðurmjólk á degi 28 eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Hjá mönnum geta mótefni borist í brjóstamjólk en hugsanlegt frásog og skaði fyrir nýburann eru óþekkt. Hins vegar er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með durvalumabi.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um hugsanleg áhrif durvalumabs á frjósemi hjá mönnum eða dýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Durvalumab hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi IMFINZI (10 mg/kg) var metið í PACIFIC rannsókninni (n = 475) hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið, óskurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa lokið minnst 2 lotum af samhliða krabbameinslyfja- og geislameðferð innan 1 til 42 daga fyrir upphaf rannsóknarinnar. Hjá þessum sjúklingum var algengasta aukaverkunin hósti (40,2% á móti 30,3% fyrir lyfleysu), sýkingar í efri öndunarvegi (26,1% á móti 11,5% fyrir lyfleysu) og útbrot (21,7% á móti 12,0% fyrir lyfleysu). Algengasta 3-4. stigs aukaverkunin var lungnabólga (6,5% á móti 5,6% fyrir lyfleysu). Heildartíðni 3. eða 4. stigs aukaverkana var 12,8% í IMFINZI hópnunum á móti 9,8% fyrir lyfleysu.

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 2 er tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið, óskurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð í PACIFIC rannsókninni, byggt á tíðni viðkomandi gerð aukaverkunar, óháð mati rannsakanda á orsakasamhengi. Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum samkvæmt MedDRA- flokkun. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi tíðni. Viðkomandi tíðniflokkun fyrir hverja aukaverkun er skilgreind þannig: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Í hverjum tíðniflokki eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2. Aukaverkanir hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið, óskurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem fengu meðferð með IMFINZI í skammtinum 10 mg/kg

	Öll stig (%)		3-4. stig (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Sýkingar í efri öndunarvegi ^a	Mjög algengar	26,1	0,4
Lungnabólga ^{b,c}	Mjög algengar	17,1	6,5
Sýkingar í tönnum og í mjúkvæf munnhols ^d	Algengar	3,6	0
Hvítsveppasýking í munni	Algengar	3,2	0
Inflúensa	Algengar	2,5	0
Innkirtlar			
Vanvirkni skjaldkirtils ^e	Mjög algengar	11,6	0,2
Ofvirkni skjaldkirtils ^f	Algengar	8,2	0
Vanvirkni nýrnahetta	Sjaldgæfar	0,2	0
Sykursýki af tegund 1	Sjaldgæfar	0,2	0,2
Heiladingulsbólga/vanvirkni heiladinguls	Mjög sjaldgæfar ^g	<0,1	<0,1
Þvaghlaup	Mjög sjaldgæfar ^g	<0,1	<0,1
Hjarta			
Hjartavöðvabólga	Mjög sjaldgæfar ^g	<0,1	<0,1
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Hósti/hósti með uppgangi ^h	Mjög algengar	40,2	0,6
Millivefslungnabólga ^b (pneumonitis)	Mjög algengar	12,6	1,7
Raddtruflun	Algengar	3,8	0
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	0,6	0
Meltingarfæri			
Niðurgangur	Mjög algengar	18,3	0,6
Kviðverkir ⁱ	Mjög algengar	10,1	0,4
Ristilbólga ^j	Algengar	1,1	0,2
Lifur og gall			
Aukning aspartat aminotransferasa eða aukning alanin aminotransferasa ^k	Algengar	6,1	1,9
Lifrabólga ^{cl}	Sjaldgæfar	0,6	0
Húð og undirhúð			
Útbrot ^m	Mjög algengar	21,7	0,6
Kláði ⁿ	Mjög algengar	12,4	0
Húðbólga	Algengar	1,5	0
Nætursviti	Algengar	2,3	0
Stoðkerfi og stoðvefur			
Vöðvaverkir	Algengar	8,0	0,2
Vöðvabólga	Sjaldgæfar	0,4	0
Fjölvöðvabólga ^c	Mjög sjaldgæfar ^g	<0,1	<0,1
Nýru og þvagfæri			
Hækkað kreatínín í blóði	Algengar	4,6	0,2
Þvaglátstregða	Algengar	2,3	0
Nýrnabólga ^o	Sjaldgæfar	0,4	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Hiti	Mjög algengar	14,7	0,2
Bjúgur á útlimum	Algengar	7,8	0
Áverkar og eitranir			
Innrennslistengd viðbrögð ^p	Algengar	1,9	0

^a nær til barkakýlisbólgu, nefkoksbólgu, kverkagrenndarigerðar, kokkbólgu, nefslímubólgu, skútabólgu, eitlubólgu, barka- og berkjubólgu og sýkingar í efri hluta öndunarfæra.

^b nær til sýkingar í lungum, lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii, lungnabólgu, eitlaveirilungnabólgu, bakteríulungnabólgu, lungnabólgu af völdum stórfumuveira (pneumonia cytomegaloviral), haemophilus lungnabólgu, lungnabólgu af völdum klebsiella, drepmyndandi lungnabólgu (pneumonia necrotising), pneumokokka lungnabólgu og streptokokka lungnabólgu.

- ^c greint var frá banvænni millivefslungnabólgu (pneumonitis) og banvænni lungnabólgu með svipaðri tíðni hjá þeim sem fengu IMFINZI og þeim sem fengu lyfleysu í PACIFIC rannsókninni; í öðrum klínískum rannsóknum var greint frá banvænni lifrabólgu og banvænni fjölvöðvabólgu.
- ^d nær til tannholdsbólgu, sýkingar í munni, tannslíðursbólgu, tannkvikubólgu, tannigerða (tooth abscess) og sýkinga í tönnum.
- ^e nær til sjálfsnæmisvanvirkni skjaldkirtils og vanvirkni skjaldkirtils.
- ^f nær til ofvirkni skjaldkirtils, sjálfsnæmis skjaldkirtilsbólgu, skjaldkirtilsbólgu, meðalbráðrar (subacute) skjaldkirtilsbólgu og Basedows sjúkdóms.
- ^g tíðnin er samkvæmt tilvikum sem komu ekki fram í PACIFIC rannsókninni en kom fram í öðrum klínískum rannsóknum (n = 1.889).
- ^h nær til hósta og hósta með uppgangi.
- ⁱ nær til kviðverkja, verkja í neðri hluta kviðar, verkja í efri hluta kviðar og verkja á hliðarsvæði kviðar.
- ^j nær til ristilbólgu, garnabólgu, garna- og ristilbólgu og endaparmsbólgu.
- ^k nær til aukningar á alanín aminotransferasa, aukningar á aspartat aminotransferasa, aukningar á lifrarenímum og aukningar á transaminösum.
- ^l nær til lifrabólgu, sjálfsnæmislifrabólgu, eitrunarlifrabólgu, lifrarfrumuskaða, bráðrar lifrabólgu og eiturvekunar á lifur.
- ^m nær til roðapotsútbrot, útbreiddra útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, útbrot með graftarbólum, roðapots, exems og útbrot.
- ⁿ nær til útbreidds kláða og kláða.
- ^o nær til sjálfsnæmisnýrnabólgu, millivefsnýrapíubólgu (tubulointerstitial nephritis), nýrnabólgu, gauklabólgu og himnugauklabólgu.
- ^p nær til innrennslistengdra viðbragða og ofsakláða sem kemur fram á degi lyfjagjafar eða 1 degi eftir lyfjagjöf.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Algengast er að IMFINZI tengist ónæmismiðluðum aukaverkunum. Flestar þeirra þ.m.t. veruleg viðbrögð gengu til baka eftir að viðeigandi lyfjameðferð var hafin eða þegar meðferð með IMFINZI var stöðvuð. Upplýsingar um eftirfarandi ónæmismiðlaðar aukaverkanir endurspeglar sameinaðan öryggisgagnagrunn frá 1.889 sjúklingum sem felur í sér PACIFIC rannsóknina og tvær rannsóknir til viðbótar (fjölhópa, opin klínísk rannsókn hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli og opin rannsókn hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið, eða með meinvörpum lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumgerð). Í öllum rannsóknum var IMFINZI gefið í skammtinum 10 mg/kg á 2 vikna fresti. Leiðbeiningum um ráðstafanir vegna þessara aukaverkana er lýst í kafla 4.4.

Ónæmismiðluð millivefslungnabólga (pneumonitis)

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð (n = 1.889 margar tegundir æxla) kom ónæmismiðluð lungnabólga fram hjá 79 (4,2%) sjúklingum þ.m.t. 3. stigs hjá 12 (0,6%) sjúklingum, 4. stigs hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi og 5. stigs hjá 5 (0,3%) sjúklingum. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 53 dagar (á bilinu: 1-341 dagar). Fjörtíu og fimm af sjúklingunum 79 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring) og 2 sjúklingar fengu einnig infliximab. Meðferð með IMFINZI var hætt hjá 26 sjúklingum. Bati varð hjá 42 sjúklingum.

Ónæmismiðluð lungnabólga kom oftast fram hjá sjúklingum í PACIFIC rannsókninni sem höfðu lokið samhliðameðferð með krabbameinslyfjum og geislum innan 1 til 42 daga áður en rannsóknin hófst (10,7%) en hjá öðrum sjúklingum í sameinaða gagnagrunninum (2,0%).

Í PACIFIC rannsókninni (n = 475 í IMFINZI hópnum og n = 234 í lyfleysuhópnum) kom ónæmismiðluð lungnabólga fram hjá 51 (10,7%) sjúklingi í hópnum sem fékk IMFINZI meðferð og 16 (6,8%) sjúklingum í lyfleysuhópnum, þar á meðal stig 3 hjá 8 (1,7%) sjúklingum sem fengu IMFINZI á móti 6 (2,6%) sjúklingum í lyfleysuhópnum og stig 5 (banvæn) hjá 4 (0,8%) sjúklingum sem fengu IMFINZI á móti 3 (1,3%) sjúklingum sem fengu lyfleysu. Miðgildi tíma fram að tilviki var 53 dagar (á bilinu: 1-341 dagar) hjá hópnum sem fékk meðferð með IMFINZI á móti 55,5 dögum (á bilinu: 0-231 dagar) hjá lyfleysuhópnum. Í hópnum sem fékk IMFINZI fengu 44 af 51 sjúklingi altæka barkstera, meðtaldir 28 sjúklingar sem fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring) og 2 sjúklingar fengu einnig infliximab. Í lyfleysuhópnum fengu 11 af 16 sjúklingum altæka barkstera, meðtaldir 9 sjúklingar sem fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Bati varð hjá 27 sjúklingum í hópnum sem fékk meðferð með IMFINZI á móti 6 í lyfleysuhópnum.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð lifrabólga fram hjá 19 (1,0%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 11 (0,6%) sjúklingum og stig 5 (banvænt) hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 70 dagar (á bilinu: 15-312 dagar). Þrettán af sjúklingunum 19 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Einn sjúklingur fékk einnig meðferð með mycophenolati. Meðferð með IMFINZI var hætt hjá 4 sjúklingum. Bati varð hjá 13 sjúklingum.

Ónæmismiðluð ristilbólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur fram hjá 31 (1,6%) sjúklingi, meðtalið stig 3 hjá 6 (0,3%) sjúklingum og stig 4 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 74 dagar (á bilinu: 1-365 dagar). Sextán af 31 sjúklingi fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Einn sjúklingur fékk einnig meðferð með infliximabi. Meðferð með IMFINZI var hætt hjá 8 sjúklingum. Bati varð hjá 23 sjúklingum.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Vanvirkni skjaldkirtils

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 137 (7,3%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 85 dagar (á bilinu: 9-378 dagar). Af sjúklingunum 137 fengu 134 sjúklingar uppbótarmeðferð með hormónum og tveir sjúklingar fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring) við vanvirkni skjaldkirtils og uppbótarmeðferð með hormónum í kjölfarið. Enginn sjúklingur hætti á meðferð með IMFINZI vegna vanvirkni skjaldkirtils.

Ofverki skjaldkirtils

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð ofverki skjaldkirtils fram hjá 34 (1,8%) sjúklingum, engin tilvik voru stig 3 eða 4. Miðgildi tíma fram að tilviki var 41 dagar (á bilinu: 14-195 dagar). Tuttugu og sex af sjúklingunum 34 fengu lyfjameðferð (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil eða beta-blokka), 12 sjúklingar fengu thyroxin þegar ofverki skjaldkirtils breyttist í vanvirkni skjaldkirtils, 12 sjúklingar fengu altæka barkstera og 3 af sjúklingunum 12 fengu altæka háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Enginn sjúklingur hætti á meðferð með IMFINZI vegna ofverki skjaldkirtils. Hjá 8 sjúklingum kom vanvirkni skjaldkirtils fram í kjölfar ofvirks skjaldkirtils.

Vanvirkni nýrnahetta

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta fram hjá 7 (0,4%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 141 dagar (á bilinu: 70-265 dagar). Allir 7 sjúklingarnir fengu meðferð með altækum barksterum; 2 af sjúklingunum 7 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Enginn sjúklingur hætti á meðferð með IMFINZI vegna vanvirkni nýrnahetta. Bati varð hjá 1 sjúklingi.

Sykursýki af tegund 1

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1 fram hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi (stig 3). Meðferð IMFINZI var hætt vegna sykursýki af tegund 1. Tími fram að tilviki var 42 dagar. Þessi 1 sjúklingur fékk insúlín.

Heiladingulsbólga/vanstarfsemi heiladinguls

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð heiladingulsbólga fram hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi (stig 3). Þessi 1 sjúklingur fékk háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring) og IMFINZI meðferð var ekki hætt.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð nýrnabólga fram hjá 3 (0,2%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilvikum var 95 dagar (á bilinu: 28-239 dagar). Tveir (0,1%) sjúklingar fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Meðferð IMFINZI var hætt hjá öllum 3 sjúklingunum. Bati varð hjá 2 sjúklingum.

Ónæmismiðluð útbrot

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð komu ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga fram hjá 30 (1,6%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 7 (0,4%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilvikum var 74 dagar (á bilinu: 1-365 dagar). Ellefu sjúklinganna 30 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Meðferð IMFINZI var hætt hjá 2 sjúklingum. Bati varð hjá 18 sjúklingum.

Innrennslistengd viðbrögð

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni með IMFINZI einlyfjameðferð komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 35 (1,9%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 5 (0,3%) sjúklingum.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með durvalumabi í PACIFIC rannsókninni var hlutfall sjúklinga með óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem höfðu versnað miðað við upphafsgildi eftirfarandi: hækkun á alanín aminotransferasa 38,5% (öll stig), 2,3% (stig 3-4); hækkun á aspartat aminotransferasa 36,0% (öll stig), 2,8% (stig 3-4); hækkun kreatínins 16,3% (öll stig); hækkun TSH > ULN og yfir upphafsgildi 26,5%; lækkun TSH < LLN og undir upphafsgildi 31,9% (öll stig).

Ónæmingargeta

Af þeim 1.570 sjúklingum sem fengu meðferð með IMFINZI 10 mg/kg á 2 vikna fresti og hægt var að mæla lyfjamótefni hjá voru 2,9% (45/1.570) sjúklinganna með jákvætt próf fyrir meðferðartengdu lyfjamótefni. Hlutleysandi mótefni gegn durvalumabi greindust hjá 0,5% (8/1.570) sjúklinga. Tilvist lyfjamótefnis hafði ekki klínísk áhrif sem skiptu máli m.t.t. öryggis. Fjöldi sjúklinga er ófullnægjandi til að hægt sé að ákvarða áhrif lyfjamótefna á verkun. Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum er gert ráð fyrir aðeins minni útsetningu hjá sjúklingum sem eru lyfjamótefnisjákvæðir, hins vegar eru áhrif minnkaðrar útsetningar á lyfjahvörf minni en 30% miðað við hjá dæmigerðum sjúklingi og er ekki talið hafa klínísk áhrif sem skipta máli.

Aldraðir

Ekki var greint frá heildarmun m.t.t. öryggis hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri sjúklingum. Upplýsingar hjá sjúklingum með lungnakkabbamein sem ekki er af smáfrumugerð 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um ofskömmtun durvalumabs. Ef ofskömmtun verður skal fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. vísbendinga eða einkenni aukaverkana, og grípa tafarlaust til viðeigandi meðferðar við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótrefni, ATC-flokkur: L01XC28.

Verkunarháttur

Tjáning á PD-L1 (programmed cell death ligand-1) próteini er aðlöguð ónæmissvörun sem hjálpar æxlum að komast hjá því að ónæmiskerfið beri kennsl á þau og fjarlægji. Myndun PD-L1 getur verið virkjuð í bólgumerkjum (t.d. INF-gamma) og getur verið tjáð á bæði æxlisfrumum og æxlistengdum ónæmisfrumum í örumhverfi (microenvironment) æxlis. PD-L1 blokkar virkni T-frumna og virkjun með milliverkun við PD-1 og CD80 (B7.1). Með bindingu við viðtaka dregur PD-1 úr frumuskemmandi virkni T-frumna, fjölgun þeirra og framleiðslu frumuboða.

Durvalumab er að fullu manna ónæmisglóbúlín G1 kapp (IgG1κ) einstofna mótrefni sem sértækt blokkar milliverkun PD-L1 við PD-1 og CD80 (B7.1). Durvalumab virkjar ekki mótrefnaháð frumumiðlað dráp. Sértæk blokkun á PD-L1/PD-1 og PD-L1/CD80 milliverkunum eykur ónæmissvörun gegn æxlum og eykur T-frumu virkjun.

Verkun og öryggi

Verkun IMFINZI var metin í PACIFIC rannsókninni, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 713 sjúklingum með staðbundið langt gengið, óskurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Sjúklingar höfðu lokið a.m.k. 2 lotum af endanlegri (definitive) krabbameinlyfjameðferð byggða á platinulyfi ásamt geislameðferð innan 1 til 42 daga áður en rannsóknin hófst og höfðu ECOG færnis skor sem nam 0 eða 1. Níutíu og tvö prósent sjúklinganna höfðu fengið heildarskammt geislunar sem nam 54 til 66 Gy. Rannsóknin útilokaði sjúklinga sem hafði versnað í kjölfar meðferðar með krabbameinslyfjum og geislum, sjúklinga sem áður höfðu verið útsettir fyrir einhverjum and-PD-1 eða and-PD-L1 mótrefnum, sjúklinga með virkan eða staðfestan sjálfsnæmissjúkdóm innan við 2 árum fyrir upphaf rannsóknarinnar; sögu um ónæmisbrest; sögu um alvarlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir; sjúkdóm sem krafðist altækrar ónæmisbælingar, að undanskildum uppbótar (physiological) skömmtum af altækum barksterum; virka berkla eða lifrabólgu B eða C eða HIV-sýkingu og sjúklinga sem fengu lifandi veikluð bóluþefni innan við 30 daga fyrir eða eftir upphaf á gjöf IMFINZI. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá 10 mg/kg af IMFINZI (n = 476) eða 10 mg/kg af lyfleysu (n = 237) með innrennsli í bláæð á 2 vikna fresti í allt að 12 mánuði eða þar til óásættanleg eiturhrif komu fram eða staðfest versnun sjúkdóms. Slembiröðun var lagskipt m.t.t. kyns, aldurs (< 65 ára á móti ≥ 65 ára) og reykinga (reykir/reykir ekki). Við sjúkdómseftirlit eftir 12 mánuði var sjúklingum gefinn kostur á að fá meðferð endurtekna ef sjúkdómur hafði versnað. Mat á æxlum var gert á 8 vikna fresti fyrstu 12 mánuðina og síðan á 12 vikna fresti.

Sjúklingar tóku þátt án tillits til stöðu PD-L1 tjáningar. Tiltæk varðveitt sýni úr æxlisvef sem höfðu verið tekin fyrir krabbameinslyfja- og geislameðferð voru rannsökuð afturvirk m.t.t. PD-L1 tjáningar í æxlisfrumum með VENTANA PD-L1 (SP263) IHC greiningu. Af 713 slembiröðuðu sjúklingunum voru vefjasýni aðgengileg hjá 63% sjúklinga sem voru fullnægjandi m.t.t. gæða og umfangs til að ákvarða PD-L1 tjáningu og hjá 37% var staðan óþekkt.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og sérkennum sjúkdóms við upphaf hjá rannsóknarhópnum. Lýðfræðiupplýsingar allra þátttakendanna við upphaf var eftirfarandi: karlar (70%), aldur ≥ 65 ára (45%), aldur ≥ 75 ára (8%), hvítur kynstofn (69%), asiskur kynstofn (27%), aðrir kynstofnar (4%), núverandi reykingamenn (16%), fyrrum reykingamenn (75%) þeir sem höfðu aldrei reykt (9%), ECOG færnis skor 0 (49%), ECOG færnis skor 1 (51%). Sérkenni sjúkdóms voru eftirfarandi: Stig IIIA (53%), stig IIIB (45%), vefjafræðilegir undirflokkar flöguþekjukrabbameins (46%), ekki flöguþekjukrabbameins (54%). Hjá 451 sjúklingi þar sem PD L1 tjáning var aðgengileg voru 67% TC (æxlisfrumur) ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD L1 TC ≥ 25% (35%)] og 33% TC < 1%.

Tveir aðalendapunktur rannsóknarinnar voru lifun án sjúkdómsversunar (PFS, progression-free survival) og heildarlifun (OS, overall survival) með IMFINZI samanborið við lyfleysu. Aðrir

verkunarendapunktur voru PFS eftir 12 mánuði (PFS 12) og 18 mánuði (PFS 18) frá slembiröðun, og tími frá slembiröðun fram að síðari lifun án versunar sjúkdóms (PFS2). PFS var metið með BICR (Blinded Independent Central Review) samkvæmt RECIST útgáfu 1.1.

Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktækar framfarir m.t.t. PFS hjá hópnum sem fékk meðferð með IMFINZI samanborið við lyfleysuhópinn [áhættuhlutfall (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65), $p < 0.0001$]. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir m.t.t. OS hjá IMFINZI hópnum miðað við lyfleysuhópinn [HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), $p = 0,00251$]. Sjá töflu 3 og myndir 1 og 2.

Tafla 3. Niðurstöður verkunar í PACIFIC rannsókninni

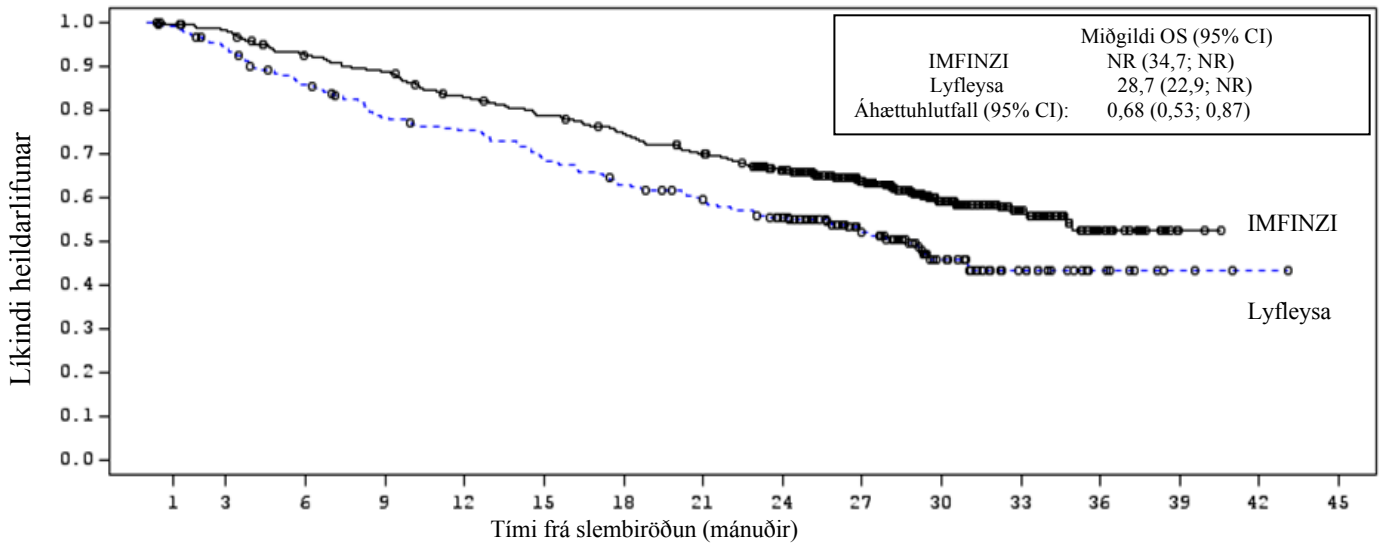
	IMFINZI (n = 476)	Lyfleysa (n = 237)
OS		
Fjöldi dauðsfalla (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)
HR (95% CI)	0,68 (0,53; 0,87)	
2- hliða p-gildi	0,00251	
OS eftir 24 mánuði (%) (95% CI)	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)
p-gildi	0,005	
PFS		
Fjöldi tilvika (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)
Miðgildi PFS^a (mánuðir) (95% CI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	0,52 (0,42; 0,65)	
p-gildi	$p < 0,0001$	
PFS eftir 12 mánuði (%) (95% CI)	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3% (29,0%; 41,7%)
PFS eftir 18 mánuði (%) (95% CI)	44,2% (37,7%; 50,5%)	27,0% (19,9%; 34,5%)
PFS2		
Miðgildi PFS2^b (mánuðir) (95% CI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	
p-gildi	$p < 0,0001$	

^a OS greiningin var gerð u.þ.b. 13 mánuðum eftir frumgreiningu á PFS.

^b PFS2 er skilgreint sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að dagsetningu síðari lifunar án versunar sjúkdóms (skilgreint samkvæmt hefðbundnum klínískum starfsvenjum á hverjum stað) eða dauðsfalls.

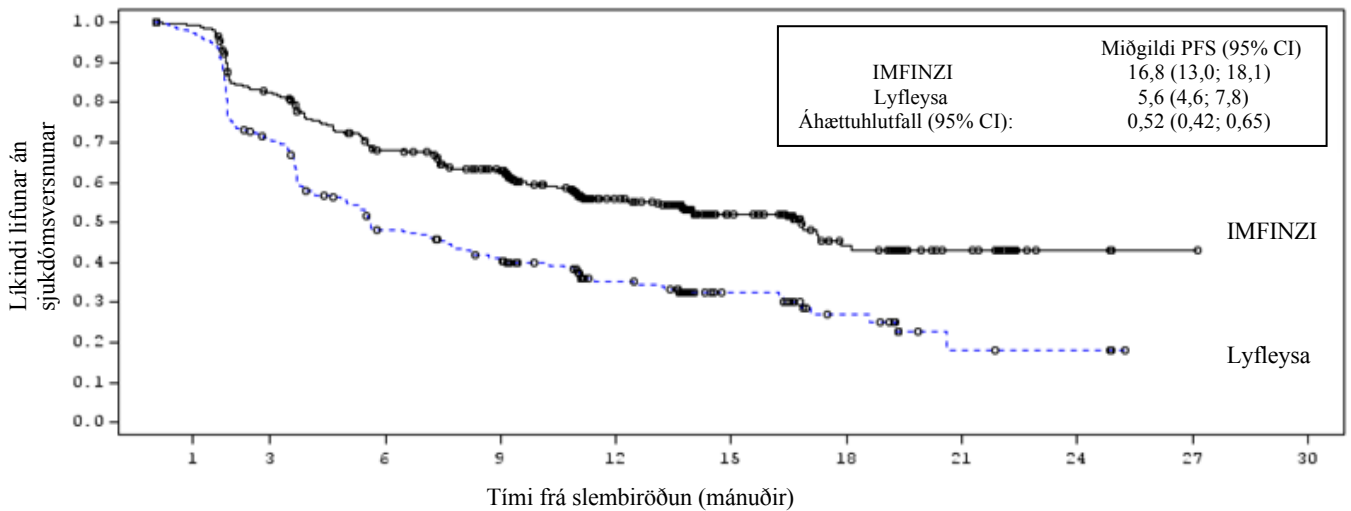
NR: Ekki náð

Mynd 1. Kaplan-Meier graf yfir OS



Fjöldi sjúklinga í hættu		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
Lyfleysa		237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

Mynd 2 Kaplan-Meier graf yfir PFS



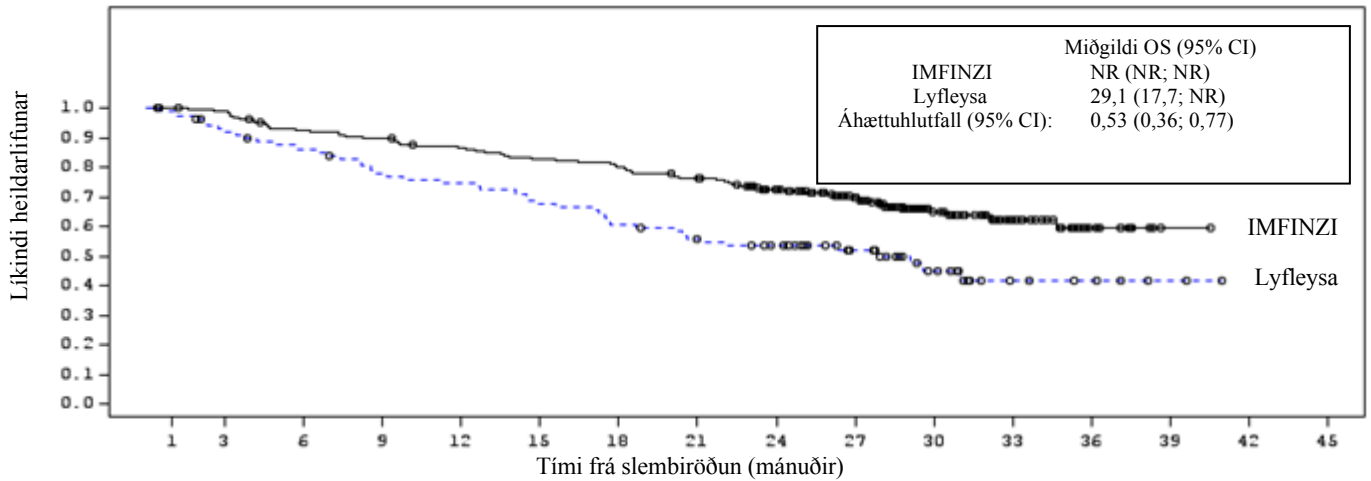
Fjöldi sjúklinga í hættu		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI		476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Lyfleysa		237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

Framfarir m.t.t. PFS og OS, sjúklingum sem fengu IMFINZI í hag samanborið við þá sem fengu lyfleysu, kom stöðugt fram hjá öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sem greindir voru, þar á meðal eftir þjóðerni, aldri, kyni, reykingasögu, stöðu EGFR stökkbreytinga og vefjafraði.

Eftirágreining á undirhóp m.t.t. PD-L1 tjáningar

Viðbótargreining á undirhóp var gerð til að meta eftir PD-L1 tjáningu ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) og hjá sjúklingum þar sem ekki var hægt að meta PD-L1 stöðu (PD-L1 ekki þekkt). Niðurstöður fyrir PFS og OS eru teknar saman á myndum 3, 4, 5 og 6.

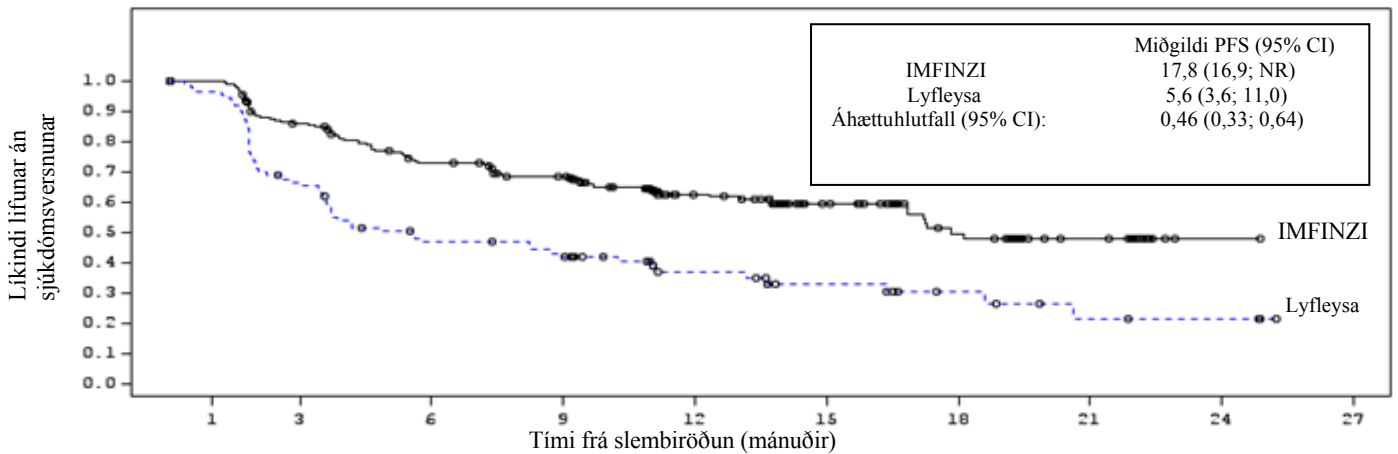
Mynd 3. Kaplan-Meier graf fyrir OS m.t.t. PD-L1 TC \geq 1%



Fjöldi sjúklinga í hættu

Mánuður	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
Lyfleysa	91	81	75	67	64	58	52	46	41	29	17	7	5	2	0	0

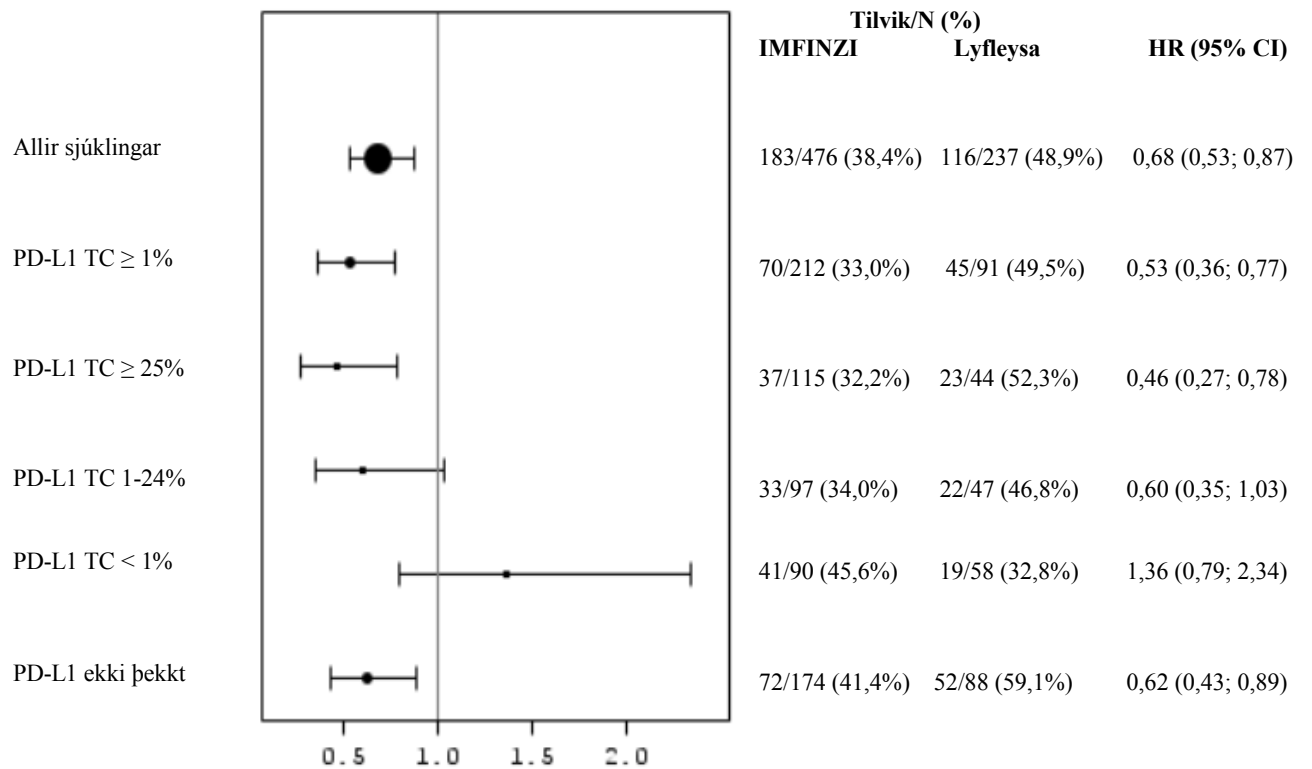
Mynd 4. Kaplan-Meier graf fyrir PFS m.t.t. PD-L1 TC \geq 1%



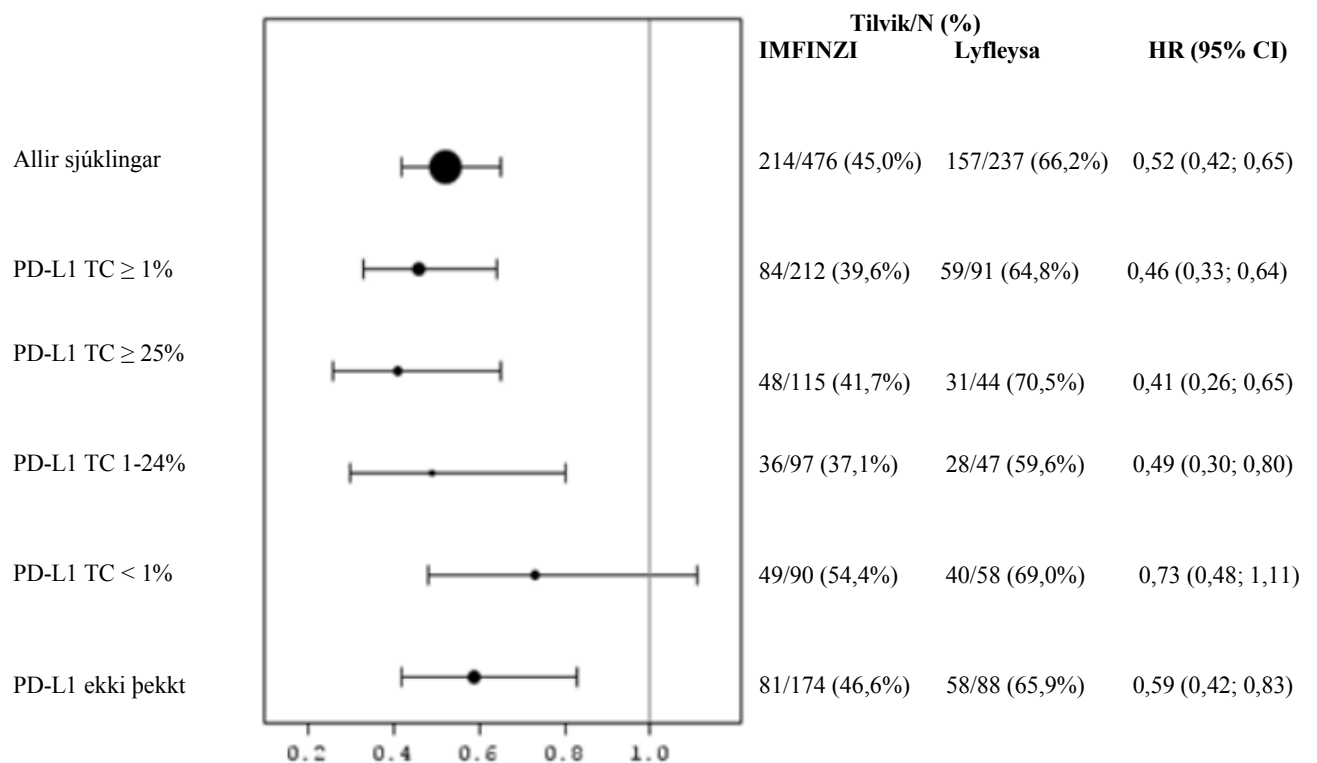
Fjöldi sjúklinga í hættu

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

Mynd 5. Forest graf fyrir OS m.t.t. PD-L1 tjáningar



Mynd 6. Forest graf fyrir PFS m.t.t. PD-L1 tjáningar



Heildaröryggi durvalumabs hjá undirhóp með PD-L1 TC \geq 1% var í samræmi við það sem var hjá þeim sem til stóð að meðhöndla (intent to treat population), einnig hjá undirhóp með PD-L1 TC < 1%.

Niðurstöður tilkynninga sjúklinga

Einkennum sem sjúklingar greindu frá, virkni og heilsutengd lífsgæði (HRQoL) var safnað með því að nota EORTC QLQ-C30 og hluta þess fyrir lungnakrabbamein (EORTC QLQ-LC13). LC13 og C30 var metið í upphafi, á 4 vikna fresti fyrstu 8 vikurnar og síðan á 8 vikna fresti þar til meðferðartímanum lauk eða notkun IMFINZI var hætt vegna eiturrhifa eða versunar sjúkdóms. Meðferðarheldni var svipuð hjá hópunum sem fengu IMFINZI og lyfleysu (83% samanborið við 85,1% í heildina af útfylltum matsblöðum).

Í upphafi var enginn munur á einkennum sem sjúklingar greindu frá, virkni og heilsutengdum lífsgæðum hjá IMFINZI og lyfleysuhópunum. Allan rannsóknartímann og fram að viku 48 var enginn klínískur munur sem skipti máli á IMFINZI og lyfleysuhópunum hvað varðar einkenni, virkni og heilsutengd lífsgæði (metið eftir mismun sem var meiri en eða jafn 10 punktum).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á durvalumabi hjá öllum undirhópum barna við meðferð á illkynja æxlum (nema æxlum í miðtaugakerfi, æxlum í blóðmyndandi vef og eitelfrumnavef) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf durvalumabs voru rannsökuð hjá 1.902 sjúklingum með föst æxli með skömmtum á bilinu frá 0,1 til 20 mg/kg, gefið einu sinni í bláæð á tveggja, þriggja eða fjögurra vikna fresti. Lyfjavarfaútsetning jókst meira en skammtahlutfall (ólínuleg lyfjahvörf) við skammta < 3 mg/kg og í hlutfalli við skammta (línuleg lyfjahvörf) við skammta \geq 3 mg/kg. Jafnvægi var náð eftir um það bil 16 vikur. Á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum sem tók til 1.878 sjúklinga á skammtabilinu \geq 10 mg/kg á 2 vikna fresti var margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi (V_{ss}) 5,64 l. Úthreinsun durvalumabs (CL) minnkaði með tímanum sem leiddi til að margfeldismeðaltal úthreinsunar við jafnvægi (CL_{ss}) var 8,16 ml/klst. á degi 365; minnkun í CL_{ss} var ekki talin skipta klínísku máli. Lokahelmingunartíminn ($t_{1/2}$), á grundvelli CL í upphafi, var um það bil 18 dagar. Aðal brotthvarfsleiðir durvalumabs eru próteinniðurbrot innan áfrumukerfis eða marksækin dreifing og brotthvarf.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur (19-96 ára), líkamspyngd (34-149 kg), kyn, lyfjamótefni til staðar, albúmín gildi, LDH gildi, kreatínín gildi, leysanlegt PD-L1, gerð æxlis, kynþáttur eða ECOG skor höfðu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf durvalumabs.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Væg (kreatínín úthreinsun (CrCl) 60 til 89 ml/mín.) og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun (CrCl) 30 til 59 ml/mín.) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf durvalumabs. Áhrif verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi (CrCl 15 til 29 ml/mín.) á lyfjahvörf durvalumabs eru ekki þekkt.

Sjúklingar með skerta lifr starfsemi

Væg skerðing á lifr starfsemi (bilirúbín \leq ULN og ASAT > ULN eða bilirúbín > 1,0 til $1,5 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf durvalumabs. Áhrif miðlungsmikillar skerðingar á lifr starfsemi (bilirúbín > 1,5 til $3 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er) eða verulegrar skerðingar á lifr starfsemi (bilirúbín > $3,0 \times$ ULN og hvað ASAT sem er) á lyfjahvörf durvalumabs eru ekki þekkt en þar sem úthreinsun IgG einstofna mótefna er ekki fyrst og fremst um lifur er ekki gert ráð fyrir að breyting á lifr starfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir durvalumabi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi- og stökkbreytandi áhrif

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif durvalumabs og eituráhrif á erfðæfni hafa ekki verið metin.

Eiturverkun á æxlun

Eins og greint hefur verið frá í birtum greinum gegnir PD-1/PD-L1 ferlið lykilhlutverki við að viðhalda meðgöngu með því að viðhalda ónæmisþoli móður gagnvart fóstri og í ósamgena meðgöngulíkönnum hjá músum var sýnt fram á að rof á boðum frá PD-L1 leiddi til aukningar á missi fangs. Í rannsóknum á æxlun hjá dýrum komu fram tengsl við flutning yfir fylgju, en án eiturverkunar á móðurdýrið eða áhrifa á þroska fóstursvísis, niðurstöður meðgöngu eða þroska eftir burð, þegar durvalumab var gefið cynomolgus öpum með fang, allt frá því að meðganga var staðfest og framyfir burð, með útsetningargildi sem var um það bil 18 falt hærra en sem kemur fram við 10 mg/kg klínískan skammt af durvalumabi (á grundvelli AUC). Óverulegt magn durvalumabs fannst í móðurmjólk hjá cynomolgus öpum á degi 28 eftir burð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidin

Histidin hýdróklóríð einhýdrat

Trehalosi tvíhýdrat

Polysorbat 80

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Þynnt lausn

Ef lausnin er ekki notuð strax hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika IMFINZI eftir blöndun (in-use stability) ekki lengur en í 24 klst. við 2°C til 8°C eða 12 klst. við stofuhita allt að 25°C frá því að stungið er í hettuglasið fram að því að lyfjagjöf hefst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

2,4 ml af þykkni í hettuglasi úr gleri, gerð 1, með mjúkum gúmmítappa og gráu álinnsigli sem fletta má af, inniheldur 120 mg durvalumab. Pakkningastærð er 1 hettuglas.

10 ml af þykkni í hettuglasi úr gleri, gerð 1, með mjúkum gúmmítappa og hvítu álinnsigli sem fletta má af, inniheldur 500 mg durvalumab. Pakkningastærð er 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur lausnar

IMFINZI er afgreitt sem stakskammta hettuglas og inniheldur ekki nein rotvarnarefni, viðhafa skal smitgát.

- Skoðið lyfið til að athuga hvort það innihaldi agnir eða hvort litur hefur breyst. IMFINZI er tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gul lausn. Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, er mislit eða ef agnir eru sjáanlegar. Ekki má hrista hettuglasið.
- Dragið upp það rúmmál af IMFINZI sem þarf úr hettuglasinu/hettuglösunum og færið í innrennislispoka fyrir bláæð (i.v.) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar eða glúkósa 50 mg/ml (5%) lausn til inndælingar. Blandið þynnta lausnina með því að hvolfa henni varlega nokkrum sinnum. Endanlegur styrkleiki blönduðu lausnarinnar á að vera á milli 1 mg/ml og 15 mg/ml. Má ekki frjósa og ekki má hrista lausnina.
- Fargið öllum leifum sem eftir eru í hettuglasinu.

Lyfjagjöf

- Gefið innrennislislausnina í bláæð á 60 mínútum með bláæðaslöngu með sæfðri 0,2 eða 0,22 mikron slöngusíu sem bindur prótein lítið.
- Ekki gefa önnur lyf samhliða með sömu innrennisslöngunni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

IMFINZI 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
durvalumab

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af þykkni inniheldur 50 mg durvalumab.
Eitt 2,4 ml hettuglas af þykkni inniheldur 120 mg durvalumab.
Eitt 10 ml hettuglas af þykkni inniheldur 500 mg durvalumab.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: histidin, histidin hýdróklóríð einhýdrat, trehalosi tvíhýdrat, polysorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

120 mg/2.4 ml
500 mg/10 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í æð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

IMFINZI 50 mg/ml sæft þykkni
durvalumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

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

6. ANNAD

AstraZeneca AB

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

IMFINZI 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn durvalumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IMFINZI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IMFINZI
3. Hvernig þér er gefið IMFINZI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IMFINZI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um IMFINZI og við hverju það er notað

IMFINZI er notað til að meðhöndla fullorðna með tegund lungnakrabbameins sem kallast lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Það er notað þegar lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð:

- hefur dreift sér innan lungna og ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð og
- hefur svarað meðferð eða er orðið stöðugt eftir upphaflega meðferð með krabbameinslyfjum og geislum.

IMFINZI inniheldur virka efnið durvalumab sem er einstofna mótefni, tegund af próteini sem hannað er til að greina sérstakt merkefni í líkamanum. IMFINZI verkar með því að hjálpa ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameininu.

Ef þú ert með spurningar um hvernig IMFINZI verkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað lyfinu skaltu spyrja lækninn eða lyfjafræðing.

2. Áður en byrjað er að nota IMFINZI

Ekki má nota IMFINZI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir durvalumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“). Talaðu við lækninn ef þú ert í vafa.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en þú færð IMFINZI ef:

- þú ert með sjálfsöfnæmissjúkdóm (sjúkdómur þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst á eigin frumur).
- þú hefur fengið líffæraígræðslu.
- þú ert með lungnavandamál eða öndunarvandamál.
- þú ert með lifrarávandamál.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu tala við lækinn áður þú færð IMFINZI.

Þegar þú færð IMFINZI getur þú fengið alvarlegar aukaverkanir.

Ef þú færð eitthvað af eftirtöldu skaltu tafarlaust hringja í eða leita til læknisins. Læknirinn gæti gefið þér önnur lyf sem fyrirbyggja alvarlegri fylgikvilla og til að draga úr einkennunum. Læknirinn gæti seinkað næsta skammti af IMFINZI eða stöðvað meðferðina með IMFINZI ef þú ert með:

- **bólgu í lungum:** einkenni geta meðal annars verið nýr eða versnandi hósti, mæði eða brjóstverkir.
- **bólgu í lifur:** einkenni geta meðal annars verið ógleði eða uppköst, minni matarlyst, verkur í hægri hluta kviðar, gulnun húðar og hvítu augnanna, syfja, dökkt þvag eða að blæðing verður eða marblettir koma auðveldar en eðlilegt er.
- **bólgu í þörmum:** einkenni geta meðal annars verið niðurgangur eða hægðapörf oftast en venjulega eða hægðir sem eru svartar, tjörolíkar eða klísturkenndar með blóði eða slími, miklir kviðverkir eða eymsli.
- **bólgu í kirtlum** (sérstaklega í skjaldkirtli, nýrnahettum, heiladingli og briskirtli): einkenni geta meðal annars verið hraður hjartsláttur, mjög mikil þreyta, þyngdaraukning eða þyngdartap, sundl eða yfirlið, hárlós, kuldatilfinning, hægðatregða, höfuðverkir sem hverfa ekki eða óvenjulegir höfuðverkir.
- **sykursýki af tegund 1:** einkenni geta meðal annars verið há gildi blóðsýkurs, meiri svengdartilfinning eða þorsti en venjulega, tíðari þvaglát en venjulega.
- **bólgu í nýrum:** einkenni geta meðal annars verið minnkun í magni þvags við þvaglát.
- **bólgu í húð:** einkenni geta meðal annars verið útbrot, kláði, blöðrur á húð eða sár í munni eða öðrum slímhimnum.
- **bólgu í hjartavöðva:** einkenni geta meðal annars verið brjóstverkur, mæði eða óreglulegur hjartsláttur.
- **bólga í vöðvum:** einkenni geta meðal annars verið vöðvaverkir eða máttleysi.
- **innrennslistengd viðbrögð:** einkenni geta meðal annars verið kuldaþrollur eða skjálfti, kláði eða útbrot, andlitsroði, mæði eða blísturshljóð við öndun, sundl eða hiti.

Ef þú færð eitthvert af ofangreindum einkennum skaltu hringja í eða leita til læknisins tafarlaust.

Börn og unglingar

Ekki má nota IMFINZI hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða IMFINZI

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með IMFINZI stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammtinn

Brjóstgjöf

- Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti.
- Þú skalt spyrja lækinn hvort þú megir hafa barn á brjósti þegar þú ert á meðferð með IMFINZI og eftir að henni er lokið.
- Ekki er vitað hvort IMFINZI berst í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að IMFINZI hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þó skaltu sýna varkárni við akstur og notkun véla ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á einbeitingu og viðbragðsflýti.

3. Hvernig þér er gefið IMFINZI

Þér verður gefið IMFINZI á sjúkrahúsi eða á læknastöð undir eftirliti reynds læknis.

- Læknirinn mun gefa þér IMFINZI með innrennsli (dreypi) í bláæð í um það bil 60 mínútur, á 2 vikna fresti.
- Læknirinn ákveður hve margar meðferðir þú þarft.

Ráðlagður skammtur er 10 mg af durvalumabi fyrir hvert kg líkamsþyngdar þinnar.

Ef þú gleymir því að fá IMFINZI

- Hringdu strax í lækinn og fáðu nýjan tíma.
 - Það er mjög mikilvægt að þú gleymir ekki neinum skammti af þessu lyfi.
- Spurðu lækinn ef þú hefur frekari spurningar um meðferðina.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú færð IMFINZI getur þú fengið alvarlegar aukaverkanir (sjá kafla 2).

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum, sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum með durvalumabi, meðtaldar eru alvarlegar aukaverkanir í kafla 2:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í efri öndunarvegi
- alvarlegar sýkingar í lungum (lungnabólga)
- vanvirkur skjaldkirtill sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- hósti
- bólga í lungum (millivefslungnabólga)
- niðurgangur
- kviðverkir
- útbrot eða kláði
- hiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- tannskýkingar og sýkingar í mjúkvæf munnhols
- flensa
- ofvirkur skjaldkirtill sem getur valdið hröðum hjartslætti eða þyngdartapi
- hás rödd (raddtruflun)
- bólga í görn eða þörmum (ristilbólga)
- óeðlileg lifrarpróf (aukinn aspartat aminotransferasi; aukinn alanin aminotransferasi)
- nætursviti
- vöðvaverkir
- óeðlileg nýrnapróf (aukið kreatínín í blóði)
- sársaukafull þvaglát
- þroti í fótleggjum (bjúgur í útlimum)
- viðbrögð við innrennsli lyfsins sem getur valdið hita eða andlitsroða

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minni seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum sem getur valdið þreytu
- ástand sem veldur háu gildi blóðsykurs (sykursýki af tegund 1)
- bólga í lifur sem getur valdið ógleði eða minni svengdartilfinningu
- bólga í vöðva
- bólga í nýrum (nýrnabólga) sem getur dregið úr þvagmagni

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- vanstarfsemi heiladinguls (þar með talin þvaghlaupssýki) sem getur valdið þreytu og auknu þvagmagni
- bólga í hjarta

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einhverjar aukaverkananna sem taldar eru upp hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á IMFINZI

IMFINZI verður gefið á sjúkrahúsi eða á læknastofu og heilbrigðisstarfsmaður ber ábyrgð á geymslu þess. Upplýsingar um geymslu eru eftirfarandi:

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má nota lyfið ef það er skýjað, hefur mislitast eða inniheldur sjáanlegar agnir.

Ekki má geyma ónotaðan skammt af innrennslislausninni til nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

IMFINZI inniheldur

Virka innihaldsefnið er durvalumab.

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 50 mg durvalumab.

Hvert hettuglas inniheldur annaðhvort 500 mg durvalumab í 10 ml af þykkni eða 120 mg durvalumab í 2,4 ml af þykkni.

Önnur innihaldsefni eru: histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, trehalosi tvíhýdrat, polysorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti IMFINZI og pakkningastærðir

IMFINZI innrennslisþykkni, lausn, er sæfð, rotvarnarlaus, tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gul lausn, án sjáanlegra agna.

Lyfið er fánlegt í pakkningum sem innihalda annaðhvort 1 hettuglas úr gleri með 2,4 ml af þykkni eða 1 hettuglas úr gleri með 10 ml af þykkni.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

MedImmune UK Limited
6 Renaissance Way
Liverpool
L24 9JW
Bretland

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Blöndun og gjöf innrennslisins

- Innrennslislyf skal skoða fyrir gjöf til að athuga hvort það innihaldi agnir eða hvort litur hefur breyst. Þykknið er tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gul lausn, laus við sjáanlegar agnir. Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, hefur mislitast eða ef agnir eru sjáanlegar.
- Ekki má hrista hettuglasið.
- Dragið upp það rúmmál af þykkni sem þarf úr hettuglasinu/hettuglösunum og færið í innrennslispoka fyrir bláæð sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til innðælingar eða glúkósa 50 mg/ml (5%) lausn til innðælingar til að búa til þynnta lausn með endanlegan styrkleika á milli 1 mg/ml og 15 mg/ml. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfu henni varlega nokkrum sinnum.
- Þegar búið er að þynna lyfið skal nota það strax. Þynnta lausnin má ekki frjósa. Ef hún er ekki notuð strax má ekki líða lengri tími frá því stungið er á hettuglasið þar til innrennslis hefst en 24 klst. við 2 °C til 8 °C eða 12 klst. við stofuhita (allt að 25 °C). Ef lausnin er sett í kæli verður

innrennslispokinn að ná stofuhita fyrir notkun. Gefið innrennslislausnina í bláæð á 60 mínútum um sæfða 0,2 eða 0,22 míkron slöngusíu með litla próteinbindingu.

- Ekki má gefa önnur lyf samtímis um sömu innrennslisslönguna.
- IMFINZI inniheldur stakan skammt. Fargið ónotuðum skammti sem eftir er í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.