

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IMFINZI 50 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di durvalumab.

Un flaconcino da 2,4 ml di concentrato contiene 120 mg di durvalumab.

Un flaconcino da 10 ml di concentrato contiene 500 mg di durvalumab.

Durvalumab è prodotto in cellule di mammiferi (ovaio di criceto cinese) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione da incolore a leggermente gialla, da limpida a opalescente, priva di particelle visibili. La soluzione ha un pH di circa 6,0 ed una osmolalità di circa 400 mOsm/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

IMFINZI è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1  $\geq 1\%$  sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

#### Test per PD-L1 per pazienti con NSCLC localmente avanzato

I pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermato da un test validato (vedere paragrafo 5.1).

#### Posologia

La dose raccomandata di IMFINZI è 10 mg/kg somministrata tramite infusione endovenosa per 60 minuti ogni 2 settimane, fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile o per un massimo di 12 mesi.

Si raccomanda di continuare il trattamento nei pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione di malattia fino a che la progressione di malattia venga confermata.

Non è raccomandato l'aumento o la riduzione della dose. Può essere necessario sospendere la dose o interrompere permanentemente il trattamento in base alla sicurezza ed alla tollerabilità individuali.

Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-mediate sono descritte nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.4).

**Tabella 1. Modifiche del trattamento raccomandate per IMFINZI e raccomandazioni riguardanti la gestione del trattamento**

<b>Reazioni avversa</b>	<b>Severità<sup>a</sup></b>	<b>Modifica del trattamento con IMFINZI</b>	<b>Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato</b>
Polmonite/malattia polmonare interstiziale immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento	Somministrare 1-4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
Epatite immuno-mediata	Grado 2 con ALT o AST >3-5 x ULN e/o bilirubina totale >1,5-3 x ULN	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3 con AST o ALT >5-≤8 x ULN o bilirubina totale >3-≤5 x ULN		
	Grado 3 con AST o ALT >8 x ULN o bilirubina totale >5 x ULN	Interrompere permanentemente il trattamento	
	ALT o AST concomitante >3 x ULN e bilirubina totale >2 x ULN con nessun'altra causa		
Colite o diarrea immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento	
Ipertiroidismo immuno-mediato	Grado 2-4	Sospendere la dose finché il paziente non è clinicamente stabile	Trattamento sintomatico, vedere paragrafo 4.8

<b>Reazioni avversa</b>	<b>Severità<sup>a</sup></b>	<b>Modifica del trattamento con IMFINZI</b>	<b>Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato</b>
Ipotiroidismo immuno-mediato	Grado 2-4	Nessuna modifica	Iniziare la terapia sostitutiva con ormoni tiroidei come indicato clinicamente
Insufficienza surrenalica o ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati	Grado 2-4	Sospendere la dose finché il paziente non è clinicamente stabile	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose, e la terapia ormonale sostitutiva come indicato clinicamente
Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato	Grado 2-4	Nessuna modifica	Iniziare il trattamento con insulina come indicato clinicamente
Nefrite immuno-mediata	Grado 2 con creatinina sierica >1,5-3 x (ULN o basale)	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3 con creatinina sierica >3 x basale o >3-6 x ULN; Grado 4 con creatinina sierica >6 x ULN	Interrompere permanentemente il trattamento	
Eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate	Grado 2 per >1 settimana	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3	Interrompere permanentemente il trattamento	
	Grado 4		
Miocardite immuno-mediata	Grado 2	Sospendere la dose <sup>b</sup>	Iniziare il trattamento con 2-4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3 o 4, o qualsiasi Grado con biopsia positiva	Interrompere permanentemente il trattamento	
Miosite/polimiosite immuno-mediate	Grado 2 o 3	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento <sup>c</sup>	
Reazioni correlate all'infusione	Grado 1 o 2	Interrompere l'infusione o rallentare	Si possono prendere in considerazione premedicazioni per la

Reazioni avversa	Severità <sup>a</sup>	Modifica del trattamento con IMFINZI	Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato
		la velocità di infusione	profilassi di successive reazioni da infusione
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento	
Infezione	Grado 3 o 4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica	
Altre reazioni avverse immuno-mediate	Grado 3	Sospendere la dose	Prendere in considerazione di somministrare una dose iniziale compresa tra 1 mg/kg/giorno e 4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento	

<sup>a</sup> Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi, Versione 4.03. ALT: alanina aminotransferasi; AST: aspartato aminotransferasi; ULN: limite superiore della norma.

<sup>b</sup> Se non si verifica alcun miglioramento dai 3 ai 5 giorni, nonostante i corticosteroidi, iniziare prontamente una terapia immunosoppressiva addizionale. Alla risoluzione dei sintomi (Grado 0), deve essere iniziata una riduzione graduale dei corticosteroidi e continuata per almeno 1 mese, periodo oltre il quale il trattamento con IMFINZI può essere ripreso, sulla base della valutazione clinica.

<sup>c</sup> Interrompere permanentemente il trattamento con IMFINZI se la reazione avversa non si risolve a Grado  $\leq$  1 entro 30 giorni o se si manifestano segni di insufficienza respiratoria

In caso di sospette reazioni avverse immuno-mediate, deve essere effettuata una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o per escludere eziologie alternative. Considerare di aumentare la dose dei corticosteroidi e/o usare immunosoppressori sistemici addizionali in caso di peggioramento o mancato miglioramento. Dopo il miglioramento a Grado  $\leq$  1, una sospensione graduale dei corticosteroidi deve essere iniziata e continuata per almeno 1 mese. Dopo la sospensione graduale, il trattamento con IMFINZI può essere ripreso entro 12 settimane se le reazioni avverse sono migliorate a Grado  $\leq$  1 e la dose dei corticosteroidi è stata ridotta a  $\leq$  10 mg di prednisone o equivalente al giorno. Il trattamento con IMFINZI deve essere permanentemente interrotto per reazioni avverse immuno-mediate ricorrenti di Grado 3 o 4 (severe o che mettono in pericolo la vita).

Per le reazioni avverse non immuno-mediate, considerare di sospendere IMFINZI per reazioni avverse di Grado 2 e 3 fino al Grado  $\leq$  1 o fino al basale. Il trattamento con IMFINZI deve essere interrotto per reazioni avverse di Grado 4 (con l'eccezione di anomalie di laboratorio di Grado 4, la cui decisione di interruzione del trattamento deve essere basata su segni/sintomi clinici concomitanti e sulla base di una valutazione clinica).

### Popolazioni speciali

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IMFINZI nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Anziani

Nei pazienti anziani (età  $\geq$  65 anni) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.1). I dati sui pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati.

#### Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di IMFINZI nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. I dati su pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni in tale popolazione (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione epatica*

I dati sui pazienti con compromissione epatica moderata e severa sono limitati. Per il minore coinvolgimento epatico nella clearance di durvalumab non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di IMFINZI nei pazienti con compromissione epatica poiché non è prevista alcuna differenza di esposizione (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

IMFINZI è per uso endovenoso. Deve essere somministrato come soluzione per infusione endovenosa per 60 minuti (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni riguardanti la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere indicati chiaramente.

### Polmonite immuno-mediata

Polmonite o malattia polmonare interstiziale immuno-mediate, definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, sono state osservate nei pazienti in trattamento con IMFINZI.

L'insorgenza di polmonite da radiazioni è osservata frequentemente nei pazienti sottoposti a radioterapia al polmone e la manifestazione clinica della polmonite e della polmonite da radiazioni è molto simile. Nello studio PACIFIC, nei pazienti che avevano completato il trattamento con almeno 2 cicli di chemioradioterapia concomitante entro 1-42 giorni prima dell'inizio dello studio, sono stati riportati casi di polmonite o polmonite da radiazioni in 161 (33,9%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI e 58 (24,8%) nel gruppo placebo, compresi eventi di Grado 3 (3,4% vs. 3,0%) e Grado 5 (1,1% vs. 1,7%) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per rilevare la comparsa di segni e sintomi di polmonite o polmonite da radiazioni. I pazienti con sospette polmoniti devono essere valutati tramite imaging radiografico e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

### Epatite immuno-mediata

Epatite immuno-mediata, definita dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di un'eziologia alternativa chiara, è stata osservata nei pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare risultati anomali dei test della funzionalità epatica prima di iniziare la terapia, periodicamente durante il trattamento con IMFINZI e secondo quanto indicato in base alla valutazione clinica. L'epatite immuno-mediata deve essere gestita come raccomandato nel paragrafo 4.2.

### Colite immuno-mediata

Colite o diarrea immuno-mediate, definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, è stata osservata nei pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di colite o diarrea e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

### Endocrinopatie immuno-mediate

#### Ipotiroidismo e ipertiroidismo

Ipotiroidismo e ipertiroidismo immuno-mediati (compresa la tiroidite) sono stati osservati in pazienti in trattamento con IMFINZI e l'ipotiroidismo può insorgere in seguito all'ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare risultati anomali dei test della funzionalità tiroidea prima di iniziare la terapia e periodicamente durante il trattamento con IMFINZI, secondo quanto indicato in base alla valutazione clinica. L'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo immuno-mediati (compresa la tiroidite) devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

#### Insufficienza surrenalica

Insufficienza surrenalica immuno-mediata è stata osservata in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di insufficienza surrenalica. In caso di insufficienza surrenalica sintomatica, i pazienti devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

#### Diabete mellito di tipo 1

Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato è stato osservato in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di diabete mellito di tipo 1. In caso di diabete mellito di tipo 1 sintomatico, i pazienti devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

#### Ipofisite/ipopituitarismo

Ipofisite o ipopituitarismo immuno-mediati sono stati osservati in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di ipofisite o ipopituitarismo. In caso di ipofisite o ipopituitarismo sintomatici, i pazienti devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

#### Nefrite immuno-mediata

Nefrite immuno-mediata, definita dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, è stata osservata in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare risultati anomali dei test della funzionalità renale prima di iniziare la terapia, periodicamente durante il trattamento con IMFINZI e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

#### Eruzione cutanea immuno-mediata

Eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate, definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, sono state osservate in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con inibitori PD-1 sono stati riportati casi di Sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi tossica epidermica. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di eruzione cutanea o dermatiti e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

#### Altre reazioni avverse immuno-mediate

In considerazione del meccanismo d'azione di IMFINZI, possono insorgere altre potenziali reazioni avverse immuno-mediate. Le seguenti reazioni avverse immuno-correlate sono state riportate in meno dell'1% dei pazienti trattati alla monoterapia con IMFINZI nell'ambito di studi clinici (n = 1889): miocardite, miosite, polimiosite. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. Sono stati riportati eventi di pancreatite in pazienti inclusi nel programma dello studio clinico. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi e devono essere gestiti per le altre reazioni avverse immuno-mediate come raccomandato nel paragrafo 4.2.

#### Reazioni correlate all'infusione

I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione. Sono state segnalate reazioni severe correlate all'infusione in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni correlate all'infusione devono essere gestite come raccomandato nel paragrafo 4.2.

#### Pazienti esclusi dagli studi clinici

Sono stati esclusi dallo studio PACIFIC i pazienti che presentavano le seguenti patologie: un punteggio basale del performance status secondo i criteri ECOG  $\geq 2$ ; una malattia autoimmune attiva o precedentemente documentata entro 2 anni dall'inizio della sperimentazione; anamnesi positiva per immunodeficienza; anamnesi per reazioni avverse immuno-mediate severe; patologie che hanno richiesto l'immunosoppressione sistemica, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici ( $\leq 10$  mg/giorno di prednisone o equivalente); tubercolosi attiva, epatite B o C, infezione da HIV o pazienti che avevano ricevuto una vaccinazione con vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'inizio del trattamento con IMFINZI. In assenza di dati, durvalumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio per ogni singolo soggetto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici o immunosoppressori prima di iniziare durvalumab, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici ( $\leq 10$  mg/giorno di prednisone o equivalente), non è raccomandato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di durvalumab. Tuttavia, corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori possono essere utilizzati dopo aver iniziato durvalumab per trattare le reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati condotti studi farmacocinetici (PK) ufficiali di interazioni farmacologiche con durvalumab. Dato che le vie primarie di eliminazione di durvalumab sono il catabolismo proteico attraverso il sistema reticoloendoteliale o la disponibilità target-mediata, non sono previste interazioni farmacologiche metaboliche.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con durvalumab e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di durvalumab.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di durvalumab in donne in gravidanza non esistono. In base al suo meccanismo d'azione, durvalumab può avere un impatto potenziale sul mantenimento della gravidanza e, in un modello murino di gravidanza allogena, è stato riscontrato che l'interruzione della segnalazione di PD-L1 da luogo ad un aumento di perdite fetali. Studi condotti su animali con durvalumab non indicano alcuna forma di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che l'IgG1 umana attraversa la barriera placentare e il trasferimento di durvalumab nella placenta è stato confermato in studi condotti su animali. Durvalumab quando somministrato durante la gravidanza può causare danno fetale, pertanto durvalumab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di durvalumab.

##### Allattamento

Non è noto se durvalumab sia escreto nel latte materno. Dati tossicologici disponibili, ricavati in scimmie cynomolgus, hanno mostrato livelli bassi di durvalumab nel latte materno al giorno 28 dopo la nascita (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, gli anticorpi possono essere escreti nel latte materno, ma il potenziale di assorbimento e danno nel neonato non sono noti. Tuttavia, non può essere escluso un potenziale rischio per il lattante. Una decisione deve essere presa se interrompere l'allattamento, interrompere la terapia o astenersi dalla terapia con durvalumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sui potenziali effetti di durvalumab sulla fertilità nell'uomo o negli animali.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**



Durvalumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di IMFINZI (10 mg/kg) è stata valutata nello Studio PACIFIC (n = 475) nei pazienti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile che avevano completato il trattamento con almeno 2 cicli di chemioradioterapia concomitante negli 1-42 giorni prima dell'inizio dello studio. In questa popolazione di pazienti, le reazioni avverse più frequenti sono state tosse (40,2% vs 30,3% nel gruppo placebo), infezione delle alte vie aeree respiratorie (26,1% vs 11,5% nel gruppo placebo) ed eruzione cutanea (21,7% vs 12,0% nel gruppo placebo). La reazione avversa più frequente di Grado 3-4 è stata la polmonite (6,5% vs 5,6% nel gruppo placebo). L'incidenza globale di reazioni avverse di Grado 3 o 4 sono state 12,8% nel braccio con IMFINZI vs 9,8% nel gruppo placebo.

##### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 riporta l'incidenza delle reazioni avverse rilevate nei pazienti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile, reclutati nello studio PACIFIC, in base alla frequenza di quel tipo di reazione avversa a prescindere dal rapporto di causa ed effetto valutato dallo sperimentatore. Le reazioni avverse al farmaco sono riportate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ogni classe di sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono riportate in ordine decrescente di frequenza. La categoria corrispondente di frequenza per ogni ADR è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 2. Reazioni avverse al farmaco osservate in pazienti con NSCLC, localmente avanzato, non resecabile, trattati con IMFINZI 10 mg/kg**

	Qualsiasi Grado (%)		Grado 3-4 (%)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
Infezione delle alte vie aeree respiratorie <sup>a</sup>	Molto comune	26,1	0,4
Polmonite <sup>b,c</sup>	Molto comune	17,1	6,5
Infezioni dentali e dei tessuti molli del cavo orale <sup>d</sup>	Comune	3,6	0
Candidosi orale	Comune	3,2	0
Influenza	Comune	2,5	0
<b>Patologie endocrine</b>			
Ipotiroidismo <sup>e</sup>	Molto comune	11,6	0,2
Iperitiroidismo <sup>f</sup>	Comune	8,2	0
Insufficienza surrenalica	Non comune	0,2	0
Diabete mellito di tipo 1	Non comune	0,2	0,2
Ipofisite / Ipopituitarismo	Raro <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
Diabete insipido	Raro <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
<b>Patologie cardiache</b>			
Miocardite	Raro <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Tosse/Tosse produttiva <sup>h</sup>	Molto comune	40,2	0,6
Polmonite <sup>b</sup>	Molto comune	12,6	1,7
Disfonia	Comune	3,8	0
Malattia polmonare interstiziale	Non comune	0,6	0
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Diarrea	Molto comune	18,3	0,6

	Qualsiasi Grado (%)		Grado 3-4 (%)
Dolore addominale	Molto comune	10,1	0,4
Colite <sup>j</sup>	Comune	1,1	0,2
<b>Patologie epatobiliari</b>			
Aspartato aminotransferasi aumentata o Alanina aminotransferasi aumentata <sup>k</sup>	Comune	6,1	1,9
Epatite <sup>c,l</sup>	Non comune	0,6	0
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Eruzione cutanea <sup>m</sup>	Molto comune	21,7	0,6
Prurito <sup>n</sup>	Molto comune	12,4	0
Dermatite	Comune	1,5	0
Sudorazione notturna	Comune	2,3	0
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Mialgia	Comune	8,0	0,2
Miosite	Non comune	0,4	0
Polimiosite <sup>c</sup>	Raro <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Aumento della creatinina ematica	Comune	4,6	0,2
Disuria	Comune	2,3	0
Nefrite <sup>o</sup>	Non comune	0,4	0
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Piressia	Molto comune	14,7	0,2
Edema periferico	Comune	7,8	0
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			
Reazione correlata all'infusione <sup>p</sup>	Comune	1,9	0

<sup>a</sup> include laringite, nasofaringite, ascesso peritonsillare, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, tracheobronchite e infezioni delle alte vie aeree respiratorie.

<sup>b</sup> include infezione polmonare, polmonite da *pneumocystis jirovecii*, polmonite, polmonite da adenovirus, polmonite batterica, polmonite da citomegalovirus, polmonite da *haemophilus*, polmonite da *klebsiella*, polmonite necrotizzante, polmonite pneumococcica e polmonite streptococcica.

<sup>c</sup> polmonite con esito fatale e infezione polmonare con esito fatale sono state riportate con la stessa incidenza fra il gruppo trattato con IMFINZI ed il gruppo placebo nello studio PACIFIC; epatite fatale e polimiosite fatale sono state riportate in altri studi clinici.

<sup>d</sup> include gengivite, infezione del cavo orale, periodontite, pulpite dentale, ascesso dentale e infezione dentale.

<sup>e</sup> include ipotiroidismo autoimmune e ipotiroidismo.

<sup>f</sup> include ipertiroidismo, tiroidite autoimmune, tiroidite, tiroidite subacuta e malattia di Basedow.

<sup>g</sup> la frequenza è basata su eventi non osservati nello studio PACIFIC ma osservati in altri studi clinici (n=1889).

<sup>h</sup> include tosse e tosse produttiva.

<sup>i</sup> include dolore addominale, dolore all'addome inferiore, dolore all'addome superiore e dolore al fianco.

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

<sup>k</sup> include alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati e transaminasi aumentate.

<sup>l</sup> include epatiti, epatite autoimmune, epatite tossica, danno epatocellulare, epatite acuta ed epatotossicità.

<sup>m</sup> include rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustoloso, eritema, eczema ed eruzione cutanea.

<sup>n</sup> include prurito generalizzato e prurito.

<sup>o</sup> include nefrite autoimmune, nefrite tubulo-interstiziale, nefrite, glomerulonefrite e glomerulonefrite membranosa.

<sup>p</sup> include reazione correlata all'infusione e orticaria con esordio il giorno della somministrazione o 1 giorno dopo la somministrazione.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

IMFINZI è più comunemente associato a reazioni avverse immuno-mediate. La maggior parte di queste, comprese le reazioni severe, si sono risolte dopo l'inizio di un'appropriata terapia medica o la sospensione di IMFINZI. I dati riportati di seguito per reazioni avverse immuno-mediate rispecchiano il database di sicurezza combinato che include 1889 pazienti inclusi nello studio PACIFIC e due studi aggiuntivi (uno studio clinico multicorte, in aperto, condotto in pazienti con tumori solidi in stadio

avanzato e uno studio in aperto in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico). In tutti gli studi IMFINZI è stato somministrato a una dose pari a 10 mg/kg ogni 2 settimane. Le linee-guida per la gestione di tali reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

#### Polmonite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia (n=1889 tipi di tumori multipli), la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 79 (4,2%) pazienti, compresi Grado 3 in 12 (0,6%) pazienti, Grado 4 in 1 (<0,1%) paziente e Grado 5 in 5 (0,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 53 giorni (range: 1-341 giorni). Quarantacinque pazienti su 79 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) e 2 pazienti hanno ricevuto anche infliximab. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in 26 pazienti. La risoluzione si è verificata in 42 pazienti.

La polmonite immuno-mediata si è manifestata più frequentemente nei pazienti reclutati nello studio PACIFIC che avevano completato la chemioradioterapia concomitante entro 1-42 giorni prima dell'inizio dello studio (10,7%), rispetto a quanto riscontrato nei pazienti inclusi nel database di sicurezza combinato (2,0%).

Nello studio PACIFIC (n = 475 nel braccio di trattamento con IMFINZI e n = 234 nel braccio di trattamento con placebo) la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 51 (10,7%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI e in 16 (6,8%) pazienti nel gruppo placebo, compresi Grado 3 in 8 (1,7%) pazienti trattati con IMFINZI vs. 6 (2,6%) pazienti nel gruppo trattato con placebo e Grado 5 (fatale) in 4 (0,8%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI vs. 3 (1,3%) pazienti nel gruppo trattato con il placebo. Il tempo mediano all'insorgenza nel gruppo trattato con IMFINZI è stato di 53 giorni (range: 1-341 giorni) vs. 55,5 giorni (range: 0-231 giorni) nel gruppo placebo. Nel gruppo trattato con IMFINZI, 44 pazienti su 51 hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, compresi 28 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno), e 2 pazienti hanno ricevuto anche infliximab. Nel gruppo placebo, 11 pazienti su 16 hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, compresi 9 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). La risoluzione si è verificata in 27 pazienti del gruppo di trattamento con IMFINZI vs. 6 nel gruppo placebo.

#### Epatite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'epatite immuno-mediata si è manifestata in 19 (1,0%) pazienti, compresi Grado 3 in 11 (0,6%) pazienti e Grado 5 (fatale) in 1 (<0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 70 giorni (range: 15-312 giorni). Tredici pazienti su 19 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un solo paziente ha ricevuto anche micofenolato. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in 4 pazienti. La risoluzione si è verificata in 13 pazienti.

#### Colite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la colite o la diarrea immuno-mediate si sono manifestate in 31 (1,6%) pazienti, compresi Grado 3 in 6 (0,3%) pazienti e Grado 4 in 1 (<0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 74 giorni (range: 1-365 giorni). Sedici pazienti su 31 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha ricevuto anche infliximab. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in 8 pazienti. La risoluzione si è verificata in 23 pazienti.

#### Endocrinopatie immuno-mediate

##### Ipotiroidismo

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipotiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 137 (7,3%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (<0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 85 giorni (range: 9-378 giorni). Dei 137 pazienti, 134 hanno ricevuto la terapia ormonale sostitutiva e due pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) per ipotiroidismo, seguito dalla terapia ormonale sostitutiva. Il trattamento con IMFINZI non è stato interrotto in alcun paziente per ipotiroidismo.

### Ipertiroidismo

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipertiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 34 (1,8%) pazienti e non sono stati registrati casi di Grado 3 o 4. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 41 giorni (range: 14-195 giorni). Ventisei pazienti su 34 hanno ricevuto una terapia medica (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile o beta-bloccante), 12 pazienti hanno ricevuto tiroxina quando sono passati dall'ipertiroidismo all'ipotiroidismo, 12 pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 3 pazienti su 12 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi sistemici (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento con IMFINZI non è stato interrotto in alcun paziente per ipertiroidismo. Otto pazienti hanno manifestato ipotiroidismo in seguito a ipertiroidismo.

### Insufficienza surrenalica

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'insufficienza surrenalica immuno-mediata si è manifestata in 7 (0,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (<0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 141 giorni (range: 70-265 giorni). Tutti e 7 i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici; 2 pazienti su 7 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento con IMFINZI non è stato interrotto in nessun paziente in seguito alla comparsa di insufficienza surrenalica. La risoluzione si è verificata in 1 paziente.

### Diabete mellito di tipo 1

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, il diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato si è manifestato in 1 (<0,1%) paziente (Grado 3). Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in seguito alla comparsa di diabete mellito di tipo 1. Il tempo all'insorgenza è stato di 42 giorni. Questo paziente ha ricevuto insulina.

### Ipopofisite/Ipopituitarismo

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipopituitarismo immuno-mediato si è manifestato in 1 (<0,1%) paziente (Grado 3). Questo paziente ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) e il trattamento con IMFINZI non è stata interrotto.

### Nefrite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la nefrite immuno-mediata si è manifestata in 3 (0,2%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 95 giorni (range: 28-239 giorni). Due (0,1%) pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in tutti e 3 i pazienti. La risoluzione si è verificata in 2 pazienti.

### Eruzione cutanea immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'eruzione cutanea o la dermatite immuno-mediate si sono manifestate in 30 (1,6%) pazienti, compreso Grado 3 in 7 (0,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 74 giorni (range: 1-365 giorni). Undici pazienti su 30 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 18 pazienti.

### Reazioni correlate all'infusione

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, reazioni correlate all'infusione si sono manifestate in 35 (1,9%) pazienti, compreso Grado 3 in 5 (0,3%) pazienti.

### Risultati anomali degli esami di laboratorio

Nei pazienti trattati con durvalumab nello studio PACIFIC, la percentuale dei pazienti che ha presentato un peggioramento di un risultato anomalo degli esami di laboratorio a partire dalla visita basale è stata la seguente: 38,5% (tutti i Gradi); 2,3% (Gradi 3-4) per alanina aminotransferasi

aumentata; 36,0% (tutti i Gradi); 2,8% (Grado 3-4) per aspartato aminotransferasi aumentata; 16,3% (tutti i Gradi) per creatinina aumentata; 26,5% (tutti i Gradi) per TSH elevato >ULN e superiore al basale; 31,9% (tutti i Gradi) per TSH diminuito < LLN e inferiore al basale.

#### Immunogenicità

Dei 1570 pazienti che sono stati trattati con 10 mg/kg di IMFINZI ogni 2 settimane e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco (ADA), il 2,9% (45/1570) dei pazienti è risultato positivo al test per ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti (nAb) diretti contro durvalumab sono stati rilevati nello 0,5% (8/1570) dei pazienti. La presenza di ADA non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla sicurezza. Il numero di pazienti è insufficiente per determinare l'impatto di ADA sull'efficacia. In base all'analisi PK di popolazione, è prevista un'esposizione leggermente inferiore nei pazienti positivi per ADA; tuttavia, la riduzione dell'esposizione PK è inferiore al 30% confrontata ad un paziente standard e non è considerata clinicamente rilevante.

#### Anziani

Non sono state riportate differenze complessive in termini di sicurezza tra i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) ed i pazienti più giovani. I dati sui pazienti con NSCLC di età pari o superiore a 75 anni sono limitati.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.**

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni sui casi di sovradosaggio con durvalumab. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali. Codice ATC: L01XC28

#### Meccanismo d'azione

L'espressione della proteina ligando 1 della morte cellulare programmata (PD-L1) è una risposta immunitaria adattativa, attraverso la quale i tumori riescono ad eludere la sorveglianza immunitaria e ad evitare l'eliminazione ad opera del sistema immunitario. PD-L1 può essere indotta da segnali infiammatori (ad esempio IFN-gamma) e può essere espressa sia su cellule tumorali sia su cellule immunitarie associate al tumore nel microambiente tumorale. PD-L1 blocca la funzione e l'attivazione dei linfociti T attraverso l'interazione con PD-1 e CD80 (B7.1). Legandosi ai suoi recettori, PD-L1 riduce l'attività citotossica dei linfociti T, la proliferazione e la produzione di citochine.

Durvalumab è un anticorpo monoclonale, immunoglobulina G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ), interamente umano che blocca selettivamente l'interazione di PD-L1 con PD-1 e CD80 (B7.1). Durvalumab non induce citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC). Il blocco selettivo delle interazioni di PD-L1/PD-1 e PD-L1/CD80 potenzia le risposte immunitarie antitumorali e aumenta l'attivazione dei linfociti T.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di IMFINZI è stata valutata nello studio PACIFIC, uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, condotto in 713 pazienti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile. Questi pazienti avevano completato almeno 2 cicli di

chemioterapia definitiva a base di platino in concomitanza con radioterapia nei 1-42 giorni prima dell'inizio dello studio e avevano un performance status secondo i criteri ECOG pari a 0 o 1. Il 92% dei pazienti aveva ricevuto una dose totale di 54-66 Gy di radiazioni. Lo studio ha escluso i pazienti con progressione della malattia dopo chemioradioterapia, i pazienti esposti precedentemente a qualsiasi anticorpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, i pazienti con una malattia autoimmune attiva o documentata precedentemente entro 2 anni dall'inizio dello studio; un'anamnesi positiva per immunodeficienza; un'anamnesi positiva per gravi reazioni avverse immuno-mediate; patologie che hanno richiesto l'immunosoppressione sistemica, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici; tubercolosi attiva, epatite B o C, infezione da HIV o i pazienti che hanno ricevuto un vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'inizio del trattamento con IMFINZI. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 al trattamento con 10 mg/kg di IMFINZI (n = 476) o 10 mg/kg di placebo (n = 237) tramite infusione endovenosa ogni 2 settimane fino a 12 mesi o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia confermata. La randomizzazione era stratificata in base al sesso, età (<65 anni vs. ≥65 anni) e stato relativo al fumo di sigaretta (fumatore vs. non-fumatore). Ai pazienti con controllo della malattia a 12 mesi è stata data la possibilità di essere ri-trattati fino alla progressione della malattia. Le valutazioni del tumore sono state condotte ogni 8 settimane per i primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane.

I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dal livello di espressione del PD-L1 nel tumore. Dove disponibili, i campioni di tessuto tumorale archiviati e prelevati prima della chemioradioterapia sono stati testati retrospettivamente per l'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) utilizzando il test immunohistochimico (IHC) VENTANA PD-L1 (SP263). Dei 713 pazienti randomizzati, il 63% dei pazienti ha reso disponibile un campione tissutale di qualità e quantità sufficienti per determinare l'espressione di PD-L1 e nel 37% lo stato di PD-L1 non era noto.

I dati demografici e le caratteristiche basali della malattia erano ben bilanciati tra i due bracci di trattamento. I dati demografici basali dell'intera popolazione in studio erano i seguenti: uomini (70%), età ≥65 anni (45%), età ≥75 anni (8%), etnia bianca (69%), asiatici (27%), altro (4%), fumatore (16%), ex-fumatore (75%), non-fumatore (9%), Performance Status secondo i criteri dell'ECOG pari a 0 (49%), Performance Status secondo i criteri dell'ECOG pari a 1 (51%). Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: Stadio IIIA (53%), Stadio IIIB (45%), sottogruppi istologici a cellule squamose (46%), non-squamose (54%). Dei 451 pazienti con espressione PD-L1 disponibile, il 67% sono stati TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)] e il 33% sono stati TC < 1%.

I due endpoints primari dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) di IMFINZI vs. placebo. Gli endpoints secondari di efficacia includevano la PFS a 12 mesi (PFS 12) e a 18 mesi (PFS 18) dalla randomizzazione ed il tempo trascorso a partire dalla randomizzazione fino alla seconda progressione (PFS2). La PFS è stata valutata da un Comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR) secondo i criteri RECIST v1.1.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di PFS nel gruppo trattato con IMFINZI, rispetto al gruppo placebo [hazard ratio (HR = 0,52 (IC al 95%: 0,42 - 0,65), p <0,0001]. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS nel gruppo trattato con IMFINZI, rispetto al gruppo placebo [HR = 0,68 (IC al 95%: 0,53 - 0,87), p = 0,00251]. Vedere la Tabella 3 e le Figure 1 e 2.

**Tabella 3. Risultati di efficacia nello studio PACIFIC<sup>a</sup>**

	<b>IMFINZI (n = 476)</b>	<b>Placebo (n = 237)</b>
<b>OS</b>		
Numero di decessi (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)
<b>Mediana (mesi) (IC al 95%)</b>	NR (34,7 - NR)	28,7 (22,9 - NR)
HR (IC al 95%)	0,68 (0,53 - 0,87)	
<i>p-value</i> bidirezionale	0,00251	
<b>OS a 24 mesi (%)</b>	66,3%	55,6%

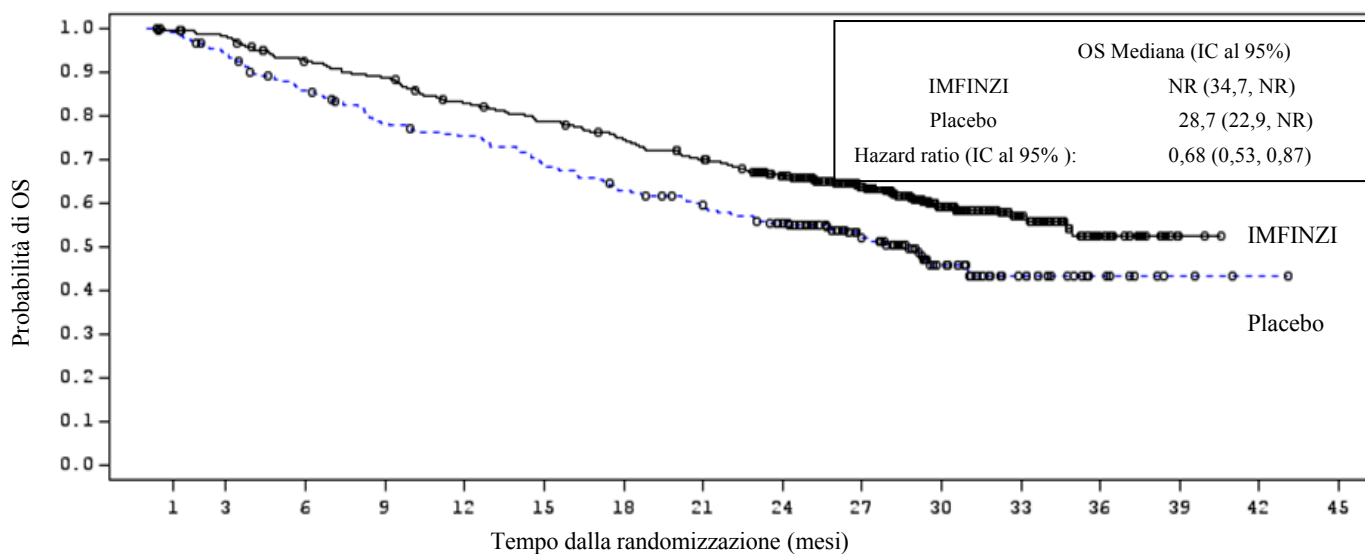
	<b>IMFINZI (n = 476)</b>	<b>Placebo (n = 237)</b>
<b>(IC al 95%)</b>	(61,7% - 70,4%)	(48,9% - 61,3%)
<i>p-value</i>	0,005	
<b>PFS</b>		
Numero di eventi (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)
<b>PFS mediana (mesi) (IC al 95%)</b>	16,8 (13,0 - 18,1)	5,6 (4,6 - 7,8)
HR (IC al 95%)	0,52 (0,42 - 0,65)	
<i>p-value</i>	P < 0,0001	
<b>PFS a 12 mesi (%) (IC al 95%)</b>	55,9% (51,0% - 60,4%)	35,3% (29,0% - 41,7%)
<b>PFS a 18 mesi (%) (IC al 95%)</b>	44,2% (37,7% - 50,5%)	27,0% (19,9% - 34,5%)
<b>PFS2</b>		
<b>PFS2 mediana<sup>b</sup> (mesi) (IC al 95%)</b>	28,3 (25,1 - 34,7)	17,1 (14,5 - 20,7)
HR (IC al 95%)	0,58 (0,46 - 0,73)	
<i>p-value</i>	p < 0,0001	

<sup>a</sup> L'analisi di OS è stata effettuata approssimativamente 13 mesi dopo l'analisi primaria di PFS.

<sup>b</sup> PFS2 è definita come il tempo trascorso a partire dalla data di randomizzazione fino alla data della seconda progressione (definita in base alla pratica clinica standard locale) o al decesso.

NR: non raggiunta

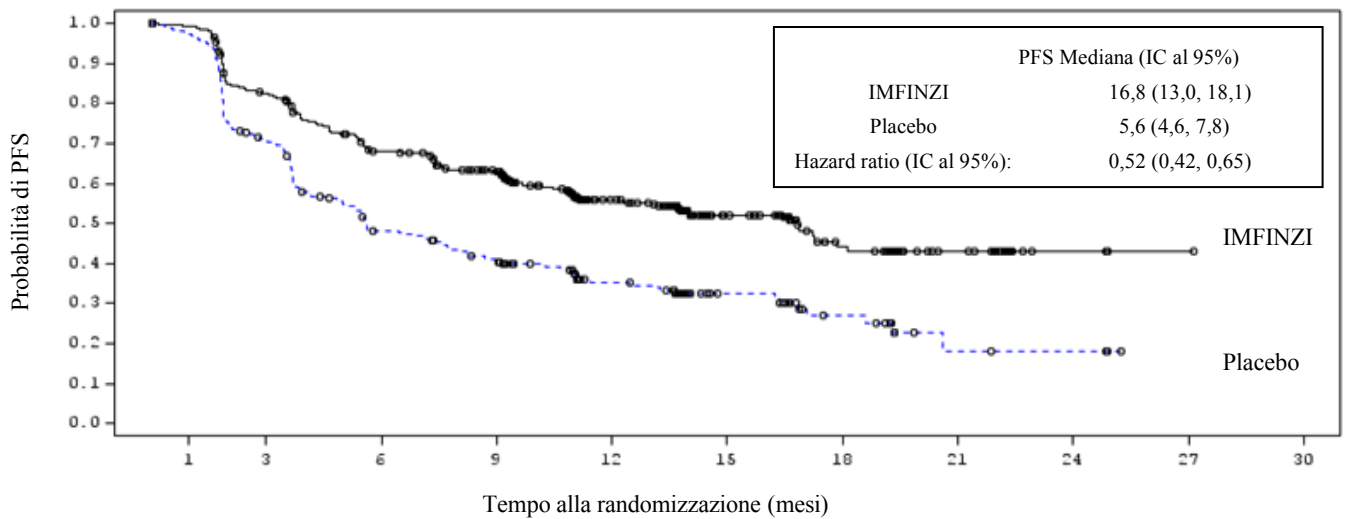
**Figura 1. Curva di Kaplan-Meier per l'OS**



Numero di pazienti a rischio

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

**Figura 2. Curva di Kaplan-Meier per la PFS**



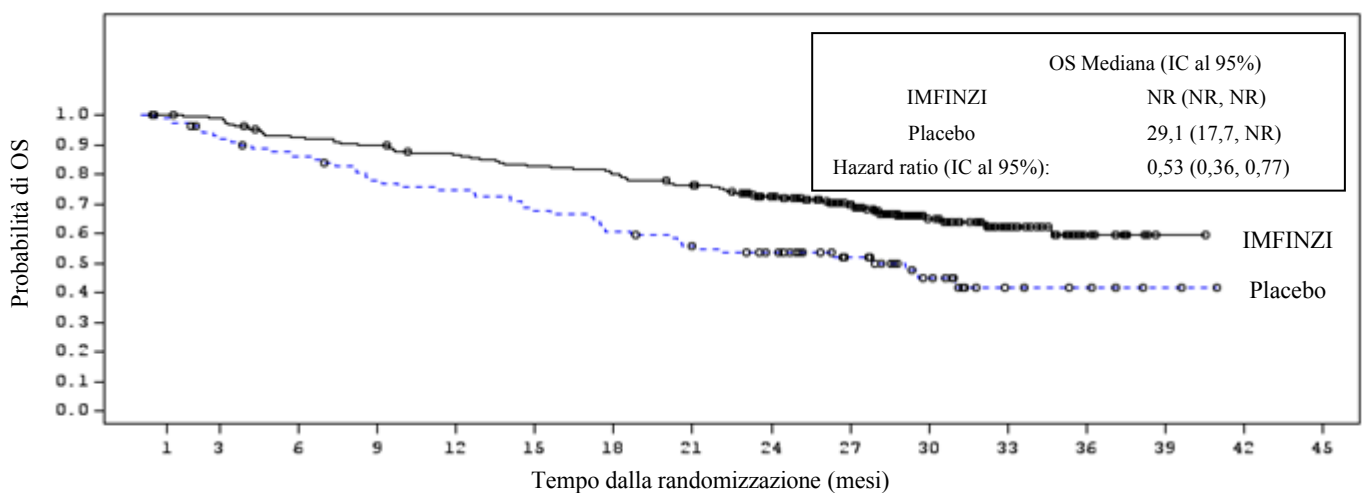
Numero di pazienti a rischio											
Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

I miglioramenti di PFS e di OS rilevati a favore dei pazienti trattati con IMFINZI, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo, sono stati osservati costantemente in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, compresi etnia, età, sesso, anamnesi relativa al fumo di sigaretta, stato mutazionale di EGFR e istologia.

#### Analisi post-hoc del sottogruppo per l'espressione di PD-L1

Analisi aggiuntive di sottogruppo sono state condotte per valutare l'efficacia in base all'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali ( $\geq 25\%$ , 1-24%,  $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$ ) e per i pazienti il cui stato di espressione di PD-L1 non può essere stabilito (PD-L1 non noto). I risultati di PFS e OS sono riassunti nelle Figure 3, 4, 5 e 6.

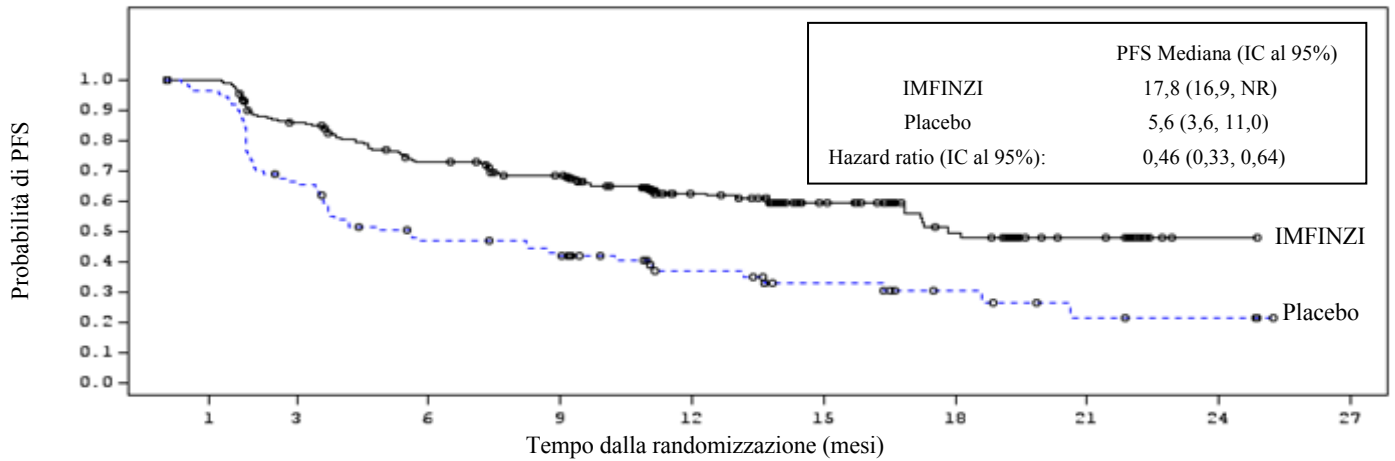
**Figura 3: Curva di Kaplan-Meier dell'OS per PD-L1 TC  $\geq 1\%$**



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

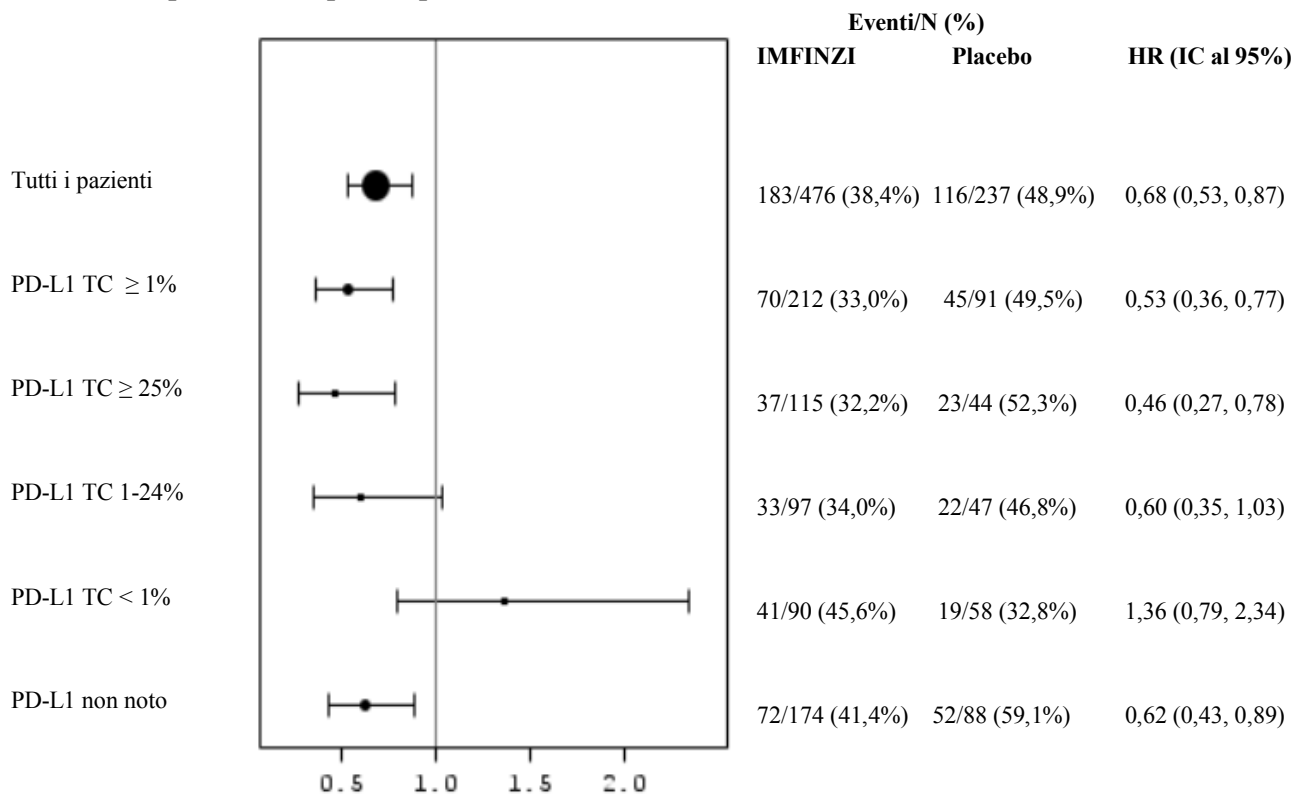


**Figura 4. Curva di Kaplan-Meier della PFS per PD-L1 TC  $\geq 1\%$**

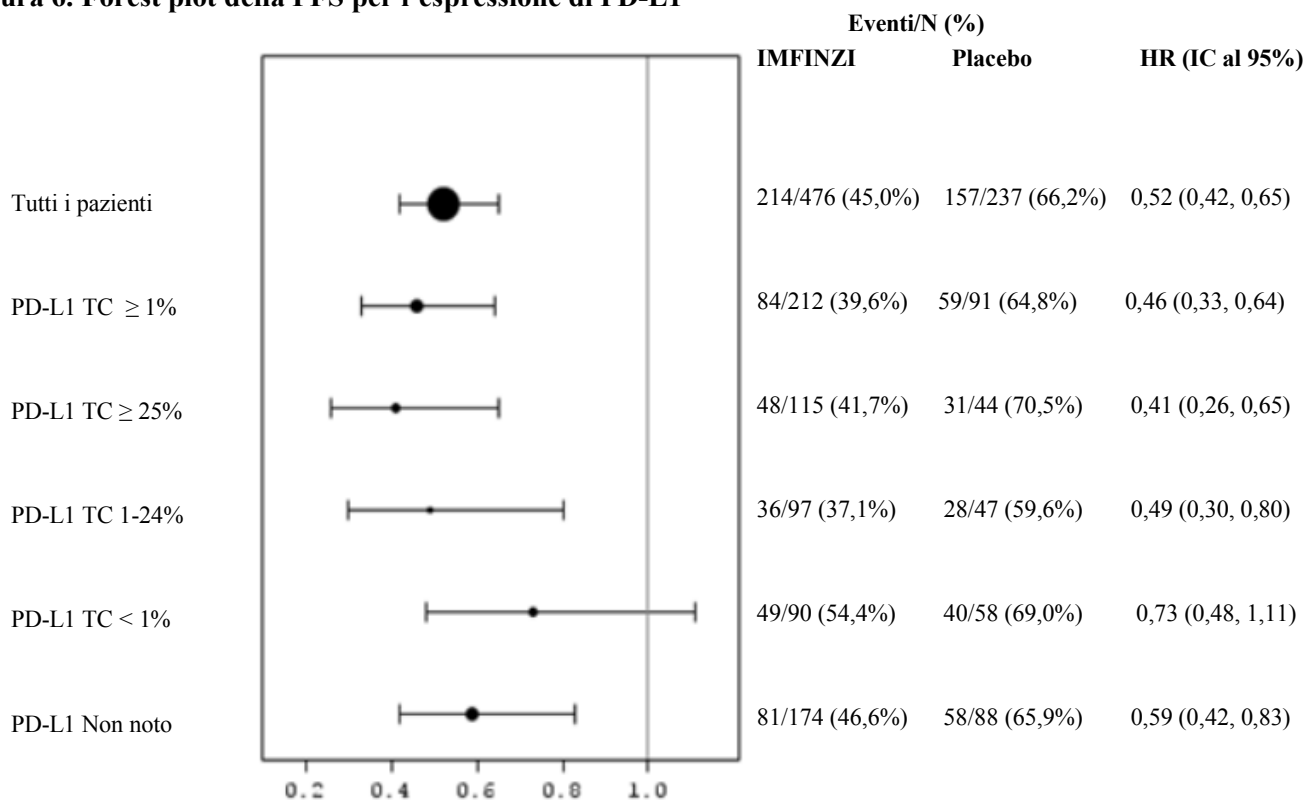


Numero di pazienti a rischio										
Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IMFINZI	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0
Placebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0

**Figura 5. Forest plot dell'OS per l'espressione di PD-L1**



**Figura 6. Forest plot della PFS per l'espressione di PD-L1**



Complessivamente, il profilo di sicurezza di durvalumab nel sottogruppo PD-L1 TC  $\geq$  1% è stato coerente con la popolazione intent to treat, come lo è stato il sottogruppo con PD-L1 TC < 1%.

#### Esiti riferiti dai pazienti

I sintomi riferiti dai pazienti, le informazioni relative alla funzionalità e alla qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL) sono stati raccolti tramite l'EORTC QLQ-C30 e il relativo modulo riguardante il carcinoma polmonare (EORTC QLQ-LC13). L'LC13 e C30 sono stati valutati alla visita basale, ogni 4 settimane per le prime 8 settimane, successivamente ogni 8 settimane fino al completamento del periodo di trattamento o all'interruzione della terapia con IMFINZI in seguito alla comparsa di tossicità o alla progressione della malattia. L'aderenza al trattamento è stata simile tra i gruppi di trattamento con IMFINZI e placebo (83% vs 85,1% totale di moduli valutabili compilati).

Alla visita basale non sono state riscontrate differenze in relazione ai sintomi riferiti dai pazienti, alla funzionalità e a HRQoL tra i gruppi di trattamento con IMFINZI e placebo. Per tutta la durata dello studio fino alla settimana 48, non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra i gruppi in trattamento con IMFINZI e placebo in relazione ai sintomi, alla funzionalità e a HRQoL (secondo quanto valutato in base a una differenza superiore o pari a 10 punti).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con durvalumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di neoplasie maligne (eccetto i tumori del sistema nervoso centrale, le neoplasie ematopoietiche e del tessuto linfoide) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica (PK) di durvalumab è stata studiata in 1902 pazienti con tumori solidi con dosi comprese tra 0,1 e 20 mg/kg somministrate per via endovenosa una volta ogni due, tre o quattro settimane. L'esposizione farmacocinetica è aumentata più che proporzionalmente alla dose (PK non lineare) a dosi < 3 mg/kg e proporzionalmente alla dose (PK lineare) a dosi  $\geq$  3 mg/kg. Lo stato

stazionario è stato raggiunto approssimativamente a 16 settimane. In base all'analisi PK di popolazione che includeva 1878 pazienti nel range di dosaggio  $\geq 10$  mg/kg ogni 2 settimane, la media geometrica del volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{ss}$ ) è stata di 5,64 L. La clearance (CL) di durvalumab è diminuita nel corso del tempo determinando una media geometrica della clearance allo stato stazionario ( $CL_{ss}$ ) di 8,16 ml/ora al giorno 365; la diminuzione di  $CL_{ss}$  non è stata considerata clinicamente rilevante. L'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ), in base a CL basale, è stata approssimativamente di 18 giorni. Le vie primarie di eliminazione di durvalumab sono il catabolismo proteico attraverso il sistema reticoloendoteliale o la disponibilità target-mediata.

#### Popolazioni speciali

L'età (19–96 anni), il peso corporeo (34-149 kg), il sesso, lo stato positivo ad anticorpi anti-farmaco (ADA), i livelli di albumina, i livelli di LDH, i livelli di creatinina, PD-L1 solubile, il tipo di tumore, l'etnia o lo status secondo i criteri ECOG non hanno avuto alcun effetto clinicamente significativo sul profilo PK di durvalumab.

#### Pazienti con compromissione renale

La compromissione renale lieve (clearance della creatinina (CrCL) 60-89 ml/min) e moderata (clearance della creatinina (CrCL) 30-59 ml/min) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sul profilo PK di durvalumab. L'effetto della compromissione renale severa (CrCL 15-29 ml/min) sul profilo farmacocinetico di durvalumab non è noto.

#### Pazienti con compromissione epatica

La compromissione epatica lieve (bilirubina  $\leq$  ULN e AST  $>$  ULN o bilirubina  $> 1,0$ - $1,5$  x ULN e qualsiasi livello di AST) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sul profilo farmacocinetico di durvalumab. L'effetto della compromissione epatica moderata (bilirubina  $> 1,5$ - $3$  x ULN e qualsiasi valore di AST) o della compromissione epatica severa (bilirubina  $> 3,0$  x ULN e qualsiasi valore di AST) sul profilo farmacocinetico di durvalumab non è stato tuttavia stabilito; poichè gli anticorpi monoclonali IgG non vengono eliminati primariamente attraverso le vie epatiche, un'alterazione della funzionalità epatica non influisce presumibilmente sull'esposizione a durvalumab.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Cancerogenicità e mutagenicità

Il potenziale cancerogeno e genotossico di durvalumab non è stato valutato.

#### Tossicologia riproduttiva

Secondo quanto riportato in letteratura, la via di PD-1/PD-L1 svolge un ruolo centrale nel preservare la gravidanza mantenendo la tolleranza immunitaria materna nei confronti del feto e, in modelli murini di gravidanza allogena, è stato riscontrato che l'interruzione della segnalazione di PD-L1 determina un aumento della perdita fetale. In studi di riproduzione condotti su animali, la somministrazione di durvalumab a scimmie cynomolgus gravide a partire dalla conferma della gravidanza fino al parto, a livelli di esposizione approssimativamente 18 volte superiori rispetto a quelli osservati alla dose clinica di 10 mg/kg di durvalumab (in base all'AUC), è stata associata a trasferimento placentare ma non a tossicità materna o effetti sullo sviluppo embrio-fetale, sull'esito della gravidanza o sullo sviluppo postnatale. Sono stati rilevati livelli trascurabili di durvalumab nel latte di scimmie cynomolgous al giorno 28 dopo la nascita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Istidina

Istidina cloridrato monoidrato

Trealosio diidrato

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## 6.3 Periodo di validità

### Flaconcino chiuso

3 anni.

### Soluzione diluita

Se non viene usato immediatamente, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di IMFINZI è stata dimostrata per non più di 24 ore a 2 °C-8 °C o 4 ore a temperatura ambiente fino a 25 °C a partire dal momento del prelievo del medicinale dal flaconcino fino all'inizio della somministrazione.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,4 ml di concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e una ghiera grigia in alluminio asportabile contenente 120 mg di durvalumab. Confezione da 1 flaconcino.

10 ml di concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e una ghiera bianca in alluminio asportabile contenente 500 mg di durvalumab. Confezione da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Preparazione della soluzione

IMFINZI è fornito in un flaconcino monodose e non contiene conservanti, è necessario adottare una tecnica asettica.

- Ispezionare visivamente il medicinale per escludere la presenza di particelle e cambiamento del colore. IMFINZI è una soluzione di aspetto da incolore a leggermente gialla, da limpida a opalescente. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o si osservano particelle visibili. Non agitare il flaconcino.
- Prelevare il volume richiesto dal(i) flaconcino(i) di IMFINZI e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa (EV) contenente una soluzione di 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio per iniezione o una soluzione di 50 mg/ml (5%) di glucosio per iniezione. Mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 1 mg/ml e 15 mg/ml. Non congelare né agitare la soluzione.
- Eliminare il quantitativo di medicinale residuo non utilizzato rimasto nel flaconcino.

### Somministrazione

- Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa per 60 minuti attraverso una linea endovenosa contenente un filtro in linea sterile da 0,2 o 0,22 micron, con bassa capacità di legame proteico.
- Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea di infusione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 Settembre 2018

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

MedImmune UK Ltd  
6 Renaissance Way  
Liverpool,  
L24 9JW  
Regno Unito

MedImmune Pharma B.V.  
Lagelandseweg 78  
6545CG Nijmegen,  
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IMFINZI 50 mg/ml concentrato per soluzione per infusione  
durvalumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un ml di concentrato contiene 50 mg di durvalumab.  
Un flaconcino da 2,4 ml di concentrato contiene 120 mg di durvalumab.  
Un flaconcino da 10 ml di concentrato contiene 500 mg di durvalumab.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, trealosio diidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione.

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

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Solo monouso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1322/002 120 mg flaconcino

EU/1/18/1322/001 500 mg flaconcino

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

IMFINZI 50 mg/ml concentrato sterile.  
durvalumab  
EV

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

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

**6. ALTRO**

AstraZeneca AB

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### IMFINZI 50 mg/ml concentrato per soluzione per infusione durvalumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è IMFINZI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere IMFINZI
3. Come viene somministrato IMFINZI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IMFINZI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è IMFINZI e a cosa serve**

IMFINZI è usato negli adulti per trattare un tipo di cancro del polmone, chiamato carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). È usato se il NSCLC:

- si è diffuso all'interno del polmone e non può essere asportato tramite un intervento chirurgico, e
- ha risposto o si è stabilizzato dopo il trattamento iniziale con chemioterapia e radioterapia.

IMFINZI contiene il principio attivo durvalumab che è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina disegnata per riconoscere una specifica sostanza bersaglio nell'organismo. IMFINZI agisce aiutando il sistema immunitario a combattere il cancro.

In caso di eventuali domande su come agisce questo medicinale o sui motivi per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere IMFINZI**

##### **Non deve esserle somministrato IMFINZI**

- se è allergico a durvalumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni"). Se non è sicuro, **ne parli con il medico.**

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere IMFINZI se:

- ha una malattia autoimmune (una malattia in cui il sistema immunitario del corpo attacca le proprie cellule);
- è stato sottoposto ad un trapianto di organo;

- ha problemi ai polmoni o problemi respiratori;
- ha problemi al fegato.

Se una qualsiasi delle condizioni sopra descritte la riguarda (o se ha dei dubbi), consulti il medico prima che le venga somministrato IMFINZI.

Quando le viene somministrato IMFINZI possono verificarsi alcuni effetti indesiderati gravi.

In caso di comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti, chiami o vada subito dal medico. Il medico può prescrivere altri medicinali che prevengono la comparsa di complicanze più gravi e che contribuiscono ad attenuare i sintomi. Il medico può ritardare la somministrazione della dose successiva di IMFINZI o interrompere il trattamento con IMFINZI, se ha:

- **infiammazione dei polmoni:** i sintomi possono includere comparsa o peggioramento di tosse, respiro corto o dolore al torace;
- **infiammazione del fegato:** i sintomi possono includere nausea o vomito, calo dell'appetito, dolore al lato destro dello stomaco, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, sonnolenza, urine di colore scuro, sanguinamento o formazione di lividi più facilmente del solito;
- **infiammazione dell'intestino:** i sintomi possono includere diarrea o maggiori movimenti intestinali rispetto al solito, feci nere, scure come il catrame o viscosi con presenza di sangue o muco, forte dolore o dolorabilità allo stomaco;
- **infiammazione di ghiandole** (specialmente la tiroide, il surrene, l'ipofisi e il pancreas): i sintomi possono includere battito cardiaco accelerato, estrema stanchezza, aumento o perdita di peso, capogiri o svenimento, perdita di capelli, sensazione di freddo, costipazione, mal di testa che non passano o mal di testa insoliti;
- **diabete di tipo 1:** i sintomi possono includere livelli alti di zucchero nel sangue, aumento dell'appetito o della sete rispetto al solito, necessità di urinare con maggiore frequenza del solito;
- **infiammazione dei reni:** i sintomi possono includere diminuzione della quantità di urina emessa;
- **infiammazione della pelle:** i sintomi possono includere eruzione cutanea, prurito, formazione di vescicole sulla pelle o ulcere nella bocca o su altre superfici umide;
- **infiammazione del muscolo cardiaco:** i sintomi possono includere dolore al torace, respiro corto o battito cardiaco irregolare;
- **infiammazione dei muscoli:** i sintomi possono includere dolori muscolari o debolezza;
- **reazioni correlate all'infusione:** i sintomi possono includere brividi o tremori, prurito o eruzione cutanea, arrossamento, respiro corto o affannoso, capogiri o febbre.

In caso di comparsa di uno qualsiasi dei sintomi elencati sopra, contatti o consulti immediatamente il medico.

### **Bambini e adolescenti**

IMFINZI non deve essere somministrato a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e IMFINZI**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe ed i medicinali senza prescrizione medica.

### **Gravidanza**

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.
- Se è una donna in età fertile, deve usare un metodo di contraccezione efficace durante il trattamento con IMFINZI e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose.

### **Allattamento**



- Se sta allattando informi il medico.
- Chieda al medico se può allattare durante o dopo il trattamento con IMFINZI.
- Non è noto se IMFINZI passi nel latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

IMFINZI non influisce probabilmente sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia, se manifesta effetti indesiderati che influiscono sulla sua capacità di concentrarsi e reagire, preste molta attenzione quando guida veicoli o usa macchinari.

### **3. Come viene somministrato IMFINZI**

IMFINZI viene somministrato in ospedale o in una clinica sotto la supervisione di un medico esperto.

- Il medico somministra IMFINZI tramite un'infusione (flebo) in vena per circa 60 minuti, ogni 2 settimane.
- Il medico stabilisce il numero di trattamenti necessari.

La dose raccomandata è 10 mg di durvalumab per chilogrammo di peso corporeo.

### **Se salta un appuntamento per la somministrazione di IMFINZI**

- Chiami immediatamente il medico per fissare un altro appuntamento.
- È molto importante non saltare una dose di questo medicinale.

In caso di ulteriori domande sul trattamento, si rivolga al medico.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante il trattamento con IMFINZI possono insorgere alcuni effetti indesiderati gravi (vedere paragrafo 2).

Informi immediatamente il medico in caso di comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati che sono stati segnalati negli studi clinici con durvalumab e includono gli effetti indesiderati gravi elencati nel paragrafo 2:

#### **Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)**

- infezioni delle alte vie respiratorie
- gravi infezioni polmonari (polmonite)
- ipoattività della tiroide che può causare stanchezza o aumento di peso
- tosse
- infiammazione dei polmoni (polmonite)
- diarrea
- dolore allo stomaco
- eruzione cutanea o prurito
- febbre

#### **Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)**

- infezioni dentali e dei tessuti molli della bocca
- influenza
- iperattività della tiroide che può causare battito cardiaco accelerato o perdita di peso
- voce rauca (disfonia)
- infiammazione dell'intestino (colite)

- risultati anomali degli esami della funzionalità del fegato (aspartato aminotransferasi aumentata; alanina aminotransferasi aumentata)
- sudorazione notturna
- dolori muscolari (mialgia)
- risultati anomali degli esami della funzionalità renale (creatinina nel sangue aumentata)
- minzione dolorosa
- gonfiore delle gambe (edema periferico)
- reazione all'infusione del medicinale che può causare la comparsa di febbre o arrossamento

#### **Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)**

- diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali che può causare stanchezza
- una patologia che causa alti livelli di zucchero nel sangue (diabete mellito di tipo 1)
- infiammazione del fegato che può causare nausea o calo dell'appetito
- infiammazione muscolare
- infiammazione dei reni (nefrite) che può diminuire la quantità di urina

#### **Raro (può interessare fino a 1 persona su 1000)**

- ipoattività dell'ipofisi (ipopituitarismo, compreso diabete insipido) che può causare stanchezza, aumento della quantità di urina
- infiammazione del cuore

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra riportati.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare IMFINZI**

IMFINZI viene somministrato in ospedale o in clinica e l'operatore sanitario è responsabile della conservazione di questo medicinale. Le informazioni per la conservazione sono le seguenti:

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad" e sull'etichetta del flaconcino dopo "EXP".

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare questo medicinale se è torbido, presenta un cambiamento di colore o contiene particelle visibili.

Non conservare la porzione inutilizzata della soluzione per infusione per riutilizzarla. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene IMFINZI**

Il principio attivo è durvalumab.

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di durvalumab.

Ogni flaconcino contiene 500 mg di durvalumab in 10 ml di concentrato o 120 mg di durvalumab in 2,4 ml di concentrato.

Gli altri componenti sono: istidina, istidina cloridrato monoidrato, trealosio diidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **Descrizione dell'aspetto di IMFINZI e contenuto della confezione**

IMFINZI concentrato per soluzione per infusione è una soluzione sterile, da incolore a leggermente gialla, da limpida a opalescente, senza conservanti e priva di particelle visibili.

È disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino di vetro da 2,4 ml di concentrato o 1 flaconcino di vetro da 10 ml di concentrato.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

#### **Produttore**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

MedImmune UK Limited  
6 Renaissance Way  
Liverpool  
L24 9JW  
Regno Unito

MedImmune Pharma BV  
Lagelandseweg 78  
6545 CG Nijmegen  
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **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

**Eesti**  
AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**  
AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**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

**Nederland**  
AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**  
AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**  
AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

#### Preparazione e somministrazione dell'infusione

- I medicinali per somministrazione parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e cambiamento di colore. Il concentrato è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla, priva di particelle visibili. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o si osservano particelle visibili.
- Non agitare il flaconcino.
- Prelevare il volume richiesto dal(i) flaconcino(i) e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione di 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio per iniezione o una soluzione di 50 mg/ml (5%) di glucosio per iniezione, per preparare una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 1 e 15 mg/ml. Mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.
- La soluzione, una volta diluita, deve essere utilizzata immediatamente. La soluzione diluita non deve essere congelata. Se non viene usato immediatamente, il tempo totale a partire dal momento del prelievo del medicinale dal flaconcino fino all'inizio della somministrazione non deve superare 24 ore a 2 °C - 8 °C o 4 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C). Se refrigerate, le sacche per infusione endovenosa devono essere portate a temperatura ambiente prima dell'uso. Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa per 60 minuti utilizzando un filtro in linea sterile da 0,2 o 0,22 micron, con bassa capacità di legame proteico.
- Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea di infusione.
- IMFINZI è monodose. Eliminare il quantitativo di medicinale residuo non utilizzato rimasto nel flaconcino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.