

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

IMFINZI 50 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 50 mg durvalumabu.

Jedna injekčná liekovka s 2,4 ml koncentráту obsahuje 120 mg durvalumabu.

Jedna injekčná liekovka s 10 ml koncentráту obsahuje 500 mg durvalumabu.

Durvalumab je produkovaný v cicavčích bunkách (ovárií čínskeho škrečka) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok bez viditeľných častíc. Roztok má pH približne 6,0 a osmolalitu približne 400 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC)

IMFINZI je v monoterapii indikovaný dospelým na liečbu lokálne pokročilého, neresekovateľného nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) exprimujúceho PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buniek a u ktorých po chemoradiačnej liečbe na báze platiny nedošlo k progresii ochorenia (pozri časť 5.1).

IMFINZI je v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny indikovaný dospelým na liečbu prvej línie metastatického NSCLC bez senzitivizujúcich mutácií EGFR alebo pozitívity mutácií ALK.

Malobunkový karcinóm pľúc (small cell lung cancer, SCLC)

IMFINZI je v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou indikovaný dospelým na liečbu prvej línie malobunkového karcinómu pľúc v pokročilom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Karcinóm žlčových ciest (biliary tract cancer, BTC)

IMFINZI je v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou indikovaný dospelým na liečbu prvej línie neresekovateľného alebo metastatického karcinómu žlčových ciest (BTC).

Hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma, HCC)

IMFINZI je v monoterapii indikovaný dospelým na liečbu prvej línie pokročilého alebo neresekovateľného hepatocelulárneho karcinómu (HCC).

IMFINZI je v kombinácii s tremelimumabom indikovaný dospelým na liečbu prvej línie pokročilého alebo neresekovateľného hepatocelulárneho karcinómu (HCC).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny.

Vyšetrenie PD-L1 u pacientov s lokálne pokročilým NSCLC

U pacientov s lokálne pokročilým NSCLC sa má liečba vyhodnotiť na základe expsie PD-L1 na nádorových bunkách potvrdenej validovaným testom (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka IMFINZI v monoterapii a v kombinovanej liečbe je uvedená v tabuľke 1. IMFINZI sa podáva ako intravenózna infúzia počas 1 hodiny.

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka IMFINZI v monoterapii a v kombinovanej liečbe

Indikácia	Odporúčaná dávka IMFINZI	Dĺžka trvania liečby
Monoterapia		
Lokálne pokročilý NSCLC	10 mg/kg každé 2 týždne alebo 1 500 mg každé 4 týždne ^a	Do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo maximálne 12 mesiacov ^b
HCC	1 500 mg každé 4 týždne ^a	Do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity
Kombinovaná liečba		
Metastatický NSCLC	Počas chemoterapie na báze platiny: 1 500 mg ^c v kombinácii s tremelimumabom 75 mg ^{e,d} a chemoterapiou na báze platiny ^e každé 3 týždne (21 dní) počas 4 cyklov (12 týždňov), Po chemoterapii na báze platiny: 1 500 mg každé 4 týždne ako monoterapia a podľa histológie udržiavacia liečba pemetrexedom ^{e,f} každé 4 týždne, Piata dávka tremelimumabu 75 mg ^{g,h} sa má podať v 16. týždni spolu s IMFINZI	Do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity
ES-SCLC	1 500 mg ⁱ v kombinácii s chemoterapiou ^e každé 3 týždne (21 dní) počas 4 cyklov, potom nasleduje 1 500 mg každé 4 týždne ako monoterapia	Do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity
BTC	1 500 mg ^j v kombinácii s chemoterapiou ^e každé 3 týždne (21 dní) až 8 cyklov, potom nasleduje 1 500 mg každé 4 týždne ako monoterapia	Do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity
HCC	IMFINZI 1 500 mg ^k podaných v kombinácii s tremelimumabom 300 mg ^k podanom ako jednorazová dávka v 1. deň 1. cyklu, nasledovaná monoterapiou IMFINZI každé 4 týždne	Do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity

^a Pacienti s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 10 mg/kg IMFINZI každé 2 týždne alebo 20 mg/kg každé 4 týždne ako monoterapia, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 30 kg.

^b U klinicky stabilizovaných pacientov s dôkazom progresie ochorenia na začiatku liečby sa odporúča pokračovať v liečbe až do potvrdenia progresie ochorenia.

- c Pacienti s metastatickým NSCLC s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 20 mg/kg IMFINZI, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 30 kg. Pacienti s telesnou hmotnosťou 34 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 1 mg/kg tremelimumabu, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 34 kg.
- d V prípade podávania IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny si prečítajte informácie o dávkovaní v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) tremelimumabu.
- e V prípade podávania IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou si prečítajte informácie o dávkovaní v SPC etopozidu, nab-paklitaxelu, gemcitabínu, pemetrexedu a karboplatiny alebo cisplatinu.
- f Zvážte udržiavacie podávanie pemetrexedu u pacientov s neskvamóznymi nádormi, ktorí boli liečení pemetrexedom a karboplatinou/cisplatinou počas fázy chemoterapie na báze platiny.
- g V prípade oddialenia dávky (dávok) možno po 16. týždni podať piatu dávku tremelimumabu spolu s IMFINZI.
- h Ak pacienti dostanú menej ako 4 cykly chemoterapie na báze platiny, zvyšné cykly tremelimumabu (do celkového počtu 5) spolu s IMFINZI sa majú podať počas fázy po chemoterapii na báze platiny.
- i Pacienti s ES-SCLC s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo menej musia dostávať dávku IMFINZI 20 mg/kg odvodenú od ich telesnej hmotnosti. V kombinácii s dávkou chemoterapie sa podáva každé 3 týždne (21 dní), potom nasleduje 20 mg/kg každé 4 týždne ako monoterapia, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 30 kg.
- j Pacienti s BTC s telesnou hmotnosťou 36 kg alebo menej musia dostávať dávku IMFINZI 20 mg/kg odvodenú od ich telesnej hmotnosti. V kombinácii s dávkou chemoterapie sa podáva každé 3 týždne (21 dní), potom nasleduje 20 mg/kg každé 4 týždne ako monoterapia, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 36 kg.
- k Pacienti s HCC s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 20 mg/kg IMFINZI, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 30 kg. Pacienti s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 4 mg/kg tremelimumabu, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 40 kg.

Neodporúča sa eskalácia alebo zníženie dávky. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné oddialenie alebo trvalé ukončenie liečby, pozri tabuľku 2.

Usmernenia týkajúce sa liečby imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú opísané v tabuľke 2 (pozri časť 4.4). Pri použití v kombinácii s tremelimumabom, pozri tiež SPC tremelimumabu.

Tabuľka 2: Úpravy liečby a odporúčania pre starostlivosť súvisujúcu s liečbou IMFINZI a IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom

Nežiaduce reakcie	Závažnosť ^a	Úprava liečby	Liečba kortikosteroidom, pokiaľ nie je uvedené inak
Imunitne podmienená pneumonitída/intersticiálna choroba pľúc	2. stupeň	Oddiaľte podanie dávky	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	Dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
Imunitne podmienená hepatitída	Hladina ALT alebo AST > 3 – ≤ 5-násobok ULN alebo hladina celkového bilirubínu > 1,5 - ≤ 3-násobok ULN	Oddiaľte podanie dávky	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky

Nežiaduce reakcie	Závažnosť ^a	Úprava liečby	Liečba kortikosteroidom, pokiaľ nie je uvedené inak
	Hladina ALT alebo AST > 5 – ≤ 10-násobok ULN	Oddiaľte podanie IMFINZI a natrvalo ukončíte liečbu tremelimumabom (v náležitých prípadoch)	
	Hladina ALT alebo AST > 3-násobok ULN a hladina celkového bilirubínu > 2-násobok ULN ^b súčasne	Natrvalo ukončíte liečbu	
	Hladina ALT alebo AST > 10-násobok ULN alebo hladina celkového bilirubínu > 3-násobok ULN		
Imunitne podmienená hepatitída pri HCC (alebo postihnutie pečene sekundárnym nádorom s abnormálnymi východiskovými hodnotami) ^c	Hladina ALT alebo AST > 2,5 – ≤ 5-násobok BLV a ≤ 20-násobok ULN	Oddiaľte podanie dávky	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	Hladina ALT alebo AST > 5 – 7-násobok BLV a ≤ 20-násobok ULN alebo hladina ALT alebo AST 2,5 – 5-násobok BLV a ≤ 20-násobok ULN a hladina celkového bilirubínu > 1,5 – < 2-násobok ULN súčasne ^b	Oddiaľte podanie IMFINZI a natrvalo ukončíte liečbu tremelimumabom (v náležitých prípadoch)	

Nežiaduce reakcie	Závažnosť ^a	Úprava liečby	Liečba kortikosteroidom, pokiaľ nie je uvedené inak
	Hladina ALT alebo AST > 7-násobok BLV alebo > 20-násobok ULN podľa toho, čo nastane skôr alebo hladina bilirubínu > 3-násobok ULN	Natrvalo ukončite liečbu	
Imunitne podmienená kolitída alebo hnačka	2. stupeň	Oddiaľte podanie dávky	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	3. stupeň pre monoterapiu IMFINZI	Oddiaľte podanie dávky	
	3. stupeň pre IMFINZI + tremelimumab	Natrvalo ukončite liečbu	
	4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	
Perforácia čreva ^d	Akýkoľvek stupeň	Natrvalo ukončite liečbu	Pri podozrení na intestinálnu perforáciu okamžite kontaktujte chirurga
Imunitne podmienená hypertyreóza, tyreoiditída	2. – 4. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až do klinickej stabilizácie	Symptomatická liečba, pozri časť 4.8
Imunitne podmienená hypotyreóza	2. – 4. stupeň	Bez zmeny	Začnite substitučnú liečbu hormónom štítnej žľazy podľa klinickej indikácie
Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek alebo hypofyzitída/hypopituitarizmus	2. – 4. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až do klinickej stabilizácie	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky, a hormonálnu substitučnú liečbu podľa klinickej indikácie
Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu	2. – 4. stupeň	Bez zmeny	Začnite liečbu inzulínom podľa klinickej indikácie
Imunitne podmienená nefritída	2. stupeň s hladinou kreatinínu v sére > 1,5 – 3-násobok (ULN alebo východiskovej hodnoty)	Oddiaľte podanie dávky	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky

Nežiaduce reakcie	Závažnosť ^a	Úprava liečby	Liečba kortikosteroidom, pokiaľ nie je uvedené inak
	3. stupeň s hladinou kreatinínu v sére > 3-násobok východiskovej hodnoty alebo > 3 – 6-násobok ULN; 4. stupeň s hladinou kreatinínu v sére > 6-násobok ULN	Natrvalo ukončíte liečbu	
Imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu)	2. stupeň počas > 1 týždňa	Oddiaľte podanie dávky	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	3. stupeň		
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu	
Imunitne podmienená myokarditída	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu	Začnite liečbu prednizónom v dávke 2 až 4 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky ^e
Imunitne podmienená myozitída/polymyozitída	2. alebo 3. stupeň	Oddiaľte podanie dávky ^f	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu	
Reakcie súvisiace s infúziou	1. alebo 2. stupeň	Prerušte infúziu alebo znížte rýchlosť infúzie	Môžete zvážiť premedikáciu na profylaxiu následných infúzných reakcií
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu	
Infekcia	3. alebo 4. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až do klinickej stabilizácie	
Imunitne podmienená myasténia gravis	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky

Nežiaduce reakcie	Závažnosť ^a	Úprava liečby	Liečba kortikosteroidom, pokiaľ nie je uvedené inak
Imunitne podmienená transverzálna myelitída	Všetky stupne	Natrvalo ukončíte liečbu	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
Imunitne podmienená meningitída	2. stupeň	Oddiaľte podanie dávky	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu	
Imunitne podmienená encefalitída	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
Imunitne podmienený Guillainov-Barrého syndróm	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie ^h	2. alebo 3. stupeň	Oddiaľte podanie dávky	Začnite liečbu prednizónom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent, po ktorej má nasledovať postupné znižovanie dávky
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu	
Imunitne nepodmienené nežiaduce reakcie	2. a 3. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až do úpravy na ≤ 1. stupeň alebo východiskový stav	
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ^g	

^a Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), verzia 4.03. ALT: alanínaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN: horná hranica normálu; BLV (baseline value): východisková hodnota.

^b U pacientov s inou príčinou sa postupuje podľa odporúčaní pre zvýšené hladiny AST alebo ALT bez súčasného zvýšenia hladiny bilirubínu.

^c Ak sú východiskové hladiny AST a ALT na úrovni ULN alebo nižšie u pacientov s postihnutím pečene, oddiaľte podanie alebo natrvalo ukončíte liečbu durvalumabom na základe odporúčaní pre hepatitídu bez postihnutia pečene.

^d Nežiaduca reakcia na liek sa spája len s IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom.

^e Ak sa odpoveď nedostaví do 2 až 3 dní napriek podaniu kortikosteroidov, okamžite začnite s doplnkovou imunosupresívnou liečbou. Po úprave (0. stupeň) sa má začať s postupným znižovaním dávky kortikosteroidu a v jeho podávaní sa má pokračovať počas minimálne 1 mesiaca.

^f Natrvalo ukončíte podávanie IMFINZI, ak nedôjde k úprave nežiaducej reakcie na ≤ 1. stupeň do 30 dní alebo ak sú prítomné prejavy respiračnej nedostatočnosti.

^g S výnimkou abnormalít laboratórnych hodnôt 4. stupňa, pri ktorých má byť rozhodnutie o ukončení liečby založené na sprievodných klinických prejavoch/príznakoch a klinickom posúdení.

^h Zahŕňa imunitnú trombocytopeniu, pankreatitídu, imunitne podmienenú artritídu, uveitídu a neinfekčnú cystitídu.

Pri suspektných imunitne podmienených nežiaducich reakciách sa má vykonať primerané zhodnotenie tak, aby sa potvrdila etiológia alebo vylúčili alternatívne etiológie. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má podanie IMFINZI a/alebo tremelimumabu oddialiť a majú sa podať kortikosteroidy. Ak dôjde k zhoršeniu alebo nedôjde k žiadnemu zlepšeniu, má sa zvážiť zvýšenie dávky kortikosteroidov a/alebo použitie doplnkových systémových imunosupresív. Po úprave na stupeň ≤ 1 sa má začať postupne znižovať dávka kortikosteroidu a so znižovaním sa má pokračovať počas minimálne 1 mesiaca. IMFINZI a/alebo tremelimumab sa po oddialení podania dávky môže opätovne začať podávať do 12 týždňov, ak sa nežiaduce reakcie upravili na stupeň ≤ 1 a ak sa dávka kortikosteroidu znížila na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalent denne. Pri opätovnom výskyte imunitne podmienených nežiaducich reakcií 3. stupňa (závažné) a pri výskyte akejkoľvek imunitne podmienenej nežiaducej reakcie 4. stupňa (život ohrozujúca), s výnimkou endokrinopatií kontrolovaných hormonálnou substitučnou liečbou, sa má liečba IMFINZI a tremelimumabom natrvalo ukončiť.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky IMFINZI. Údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky IMFINZI. Údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť IMFINZI u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené, pokiaľ sa jedná o NSCLC, SCLC, BTC a HCC. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Mimo schválených indikácií sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom skúmalo u detí vo veku 1 až 17 rokov s neuroblastómom, solídnym nádorom a sarkómom, avšak výsledky štúdie neumožňovali vyvodiť záver, že prínosy tohto používania prevyšujú riziká. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v častiach 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

IMFINZI je určený na intravenózne použitie. Má sa podávať ako roztok na intravenóznou infúziou počas 1 hodiny (pozri časť 6.6).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou

Keď sa IMFINZI podáva v kombinácii s chemoterapiou, podajte IMFINZI pred chemoterapiou v ten istý deň.

IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny

Keď sa IMFINZI podáva v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny, najprv sa podá tremelimumab, potom IMFINZI a potom chemoterapia na báze platiny v deň podania dávky.

Keď sa IMFINZI podáva v kombinácii s piatou dávkou tremelimumabu a udržiavacou liečbou pemetrexedom v 16. týždni, najprv sa podá tremelimumab, potom IMFINZI a potom udržiavacia liečba pemetrexedom v deň podania dávky.

IMFINZI, tremelimumab a chemoterapia na báze platiny sa podávajú ako samostatné intravenózne infúzie. IMFINZI a tremelimumab sa podávajú v priebehu 1 hodiny. Informácie o podávaní

chemoterapie na báze platiny si pozrite v SPC. Pri udržiavacej liečbe pemetrexedom si informácie o podávaní pozrite v SPC. Pre každú infúziu sa majú používať samostatné infúzne vaky a filtre.

Počas 1. cyklu má po tremelimumabe nasledovať IMFINZI, ktoré sa má podávať približne 1 hodinu (maximálne 2 hodiny) po ukončení infúzie tremelimumabu. Infúzia chemoterapie na báze platiny sa má začať približne 1 hodinu (maximálne 2 hodiny) po ukončení infúzie IMFINZI. Ak sa počas 1. cyklu nevyskytnú žiadne klinicky významné ťažkosti, potom sa podľa uváženia lekára môžu ďalšie cykly IMFINZI podávať bezprostredne po tremelimumabe a časový úsek medzi ukončením infúzie IMFINZI a začiatkom chemoterapie sa môže skrátiť na 30 minút.

IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom

Keď sa IMFINZI podáva v kombinácii s tremelimumabom, tremelimumab podajte pred podaním IMFINZI v ten istý deň. IMFINZI a tremelimumab sa podávajú ako samostatné intravenózne infúzie. Informácie týkajúce sa podávania tremelimumabu, pozri SPC tremelimumabu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku.

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov dostávajúcich IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa vyskytla imunitne podmienená pneumonitída alebo intersticiálna choroba pľúc, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8).

Pneumonitída a radiačná pneumonitída

U pacientov podstupujúcich rádioterapiu pľúc sa často pozoruje radiačná pneumonitída a klinické prejavy pneumonitídy a radiačnej pneumonitídy sú veľmi podobné. V štúdiu PACIFIC sa u pacientov, ktorí v priebehu 1 až 42 dní pred vstupom do štúdie absolvovali minimálne 2 cykly súbežnej chemoradiačnej liečby, vyskytla pneumonitída alebo radiačná pneumonitída u 161 (33,9 %) pacientov v liečebnej skupine s IMFINZI a 58 (24,8 %) v skupine s placebom, vrátane udalostí 3. stupňa (3,4 % oproti 3,0 %) a 5. stupňa (1,1 % oproti 1,7 %).

Pacientov je potrebné sledovať kvôli prejavom a príznakom pneumonitídy alebo radiačnej pneumonitídy. Suspektnú pneumonitídu je potrebné potvrdiť rádiografickým snímaním a vylúčiť iné infekčné etiológie a etiológie súvisiace s ochorením a je potrebné, aby bola manažovaná podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov dostávajúcich IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa vyskytla imunitne podmienená hepatitída, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby a pred každou následnou infúziou sledujte hladinu alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového bilirubínu a alkalického fosfatázy. Ďalšie sledovanie je potrebné zväziť na základe klinického hodnotenia. Imunitne podmienená hepatitída sa má manažovať podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov dostávajúcich IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa vyskytla imunitne podmienená kolitída alebo hnačka, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). U pacientov liečených IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa hlásila intestinálna perforácia

a perforácia hrubého čreva. Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky kolitídy/ hnačky a intestinálnej perforácie a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Imunitne podmienená hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditída

U pacientov dostávajúcich IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa vyskytla imunitne podmienená hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditída, pričom hypotyreóza môže nasledovať po hypertyreóze (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre neobvyklé výsledky testov funkcie štítnej žľazy pred začatím liečby a pravidelne počas liečby a podľa indikácie na základe klinického vyšetrenia. Imunitne podmienená hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditída sa má manažovať podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek

U pacientov dostávajúcich IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa vyskytla imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre klinické prejavy a príznaky insuficiencie nadobličiek. Pri symptomatickej insuficiencii nadobličiek majú byť pacienti manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu

U pacientov dostávajúcich IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa vyskytol imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu, ktorý sa môže spočiatku prejavovať ako diabetická ketoacidóza a pokiaľ sa nezistí včas, môže mať smrteľné následky (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre klinické prejavy a príznaky diabetu mellitus 1. typu. Pri symptomatickom diabete mellitus 1. typu majú byť pacienti manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus

U pacientov dostávajúcich IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa vyskytla imunitne podmienená hypofyzitída alebo hypopituitarizmus (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre klinické prejavy a príznaky hypofyzitídy alebo hypopituitarizmu. Pri symptomatickej hypofyzitíde alebo hypopituitarizme majú byť pacienti manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená nefritída

U pacientov dostávajúcich IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa vyskytla imunitne podmienená nefritída, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre neobvyklé výsledky testov funkcie obličiek pred začatím liečby a pravidelne počas liečby IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená vyrážka

U pacientov dostávajúcich IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa vyskytla imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu), ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). U pacientov liečených inhibítormi PD-1 sa hlásili prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy. Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky vyrážky alebo dermatitídy a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená myokarditída

U pacientov liečených s IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa vyskytla imunitne podmienená myokarditída, ktorá môže byť fatálna (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky imunitne podmienenej myokarditídy a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená pankreatitída

U pacientov liečených s IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená pankreatitída (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky imunitne podmienenej pankreatitídy a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Vzhľadom na mechanizmus účinku IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa môžu vyskytnúť aj iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie. U pacientov liečených IMFINZI v monoterapii alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa pozorovali nasledujúce imunitne podmienené nežiaduce reakcie: myasténia gravis, transversálna myelitída, myozitída, polymyozitída, meningitída, encefalitída, Guillainov-Barrého syndróm, imunitná trombocytopenia, imunitne podmienená artritída, uveitída a neinfekčná cystitída (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať kvôli prejavom a príznakom a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Reakcie súvisiace s infúziou

Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou. U pacientov dostávajúcich IMFINZI alebo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom sa hlásili závažné reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.8). Reakcie súvisiace s infúziou majú byť manažované podľa odporúčaní v časti 4.2.

Pacienti s existujúcim autoimunitným ochorením

Údaje z observačných štúdií u pacientov s existujúcim autoimunitným ochorením (autoimmune disease, AID) naznačujú zvýšené riziko imunitne podmienených nežiaducich reakcií po liečbe inhibítorom imunitných kontrolných bodov v porovnaní s pacientmi bez existujúceho AID. Okrem toho, vzplanutia základného AID boli časté, väčšina z nich však bola mierna a zvládnuteľná.

Opatrenia špecifické pre dané ochorenie (BTC)

Cholangitída a infekcie žlčových ciest

Cholangitída a infekcie žlčových ciest nie sú u pacientov s pokročilým BTC zriedkavé. Prípady cholangitídy boli hlásené v štúdií TOPAZ-1 v oboch liečebných skupinách (14,5 % [IMFINZI + chemoterapia] oproti 8,2 % [placebo + chemoterapia]); tieto boli väčšinou spojené so stentmi v žlčových cestách a ich etiológia nebola imunitne podmienená. Pacienti s BTC (najmä tí so stentmi v žlčových cestách) majú byť pred začatím liečby a potom pravidelne starostlivo sledovaní kvôli vzniku cholangitídy alebo infekcií žlčových ciest.

Metastatický NSCLC

Údaje u starších pacientov (vo veku ≥ 75 rokov) liečených IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny sú obmedzené (pozri časti 4.8 a 5.1). Odporúča sa starostlivé zváženie možného prínosu/rizika tohto režimu na individuálnej báze.

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nasledujúcimi stavmi: východiskové výkonnostné skóre podľa ECOG ≥ 2 ; aktívne alebo v minulosti zdokumentované autoimunitné ochorenie v priebehu 2 rokov pred vstupom do štúdie; imunodeficiencia v anamnéze; závažné imunitne podmienené nežiaduce reakcie v anamnéze; zdravotné stavy vyžadujúce systémovú imunosupresiu, s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalent); nekontrolované pridružené ochorenia; aktívna tuberkulóza alebo hepatitída typu B alebo C alebo infekcia HIV alebo pacienti, ktorí dostali živú atenuovanú očkovaciu látku v priebehu 30 dní pred alebo po začiatku liečby IMFINZI. Vzhľadom na absenciu údajov sa má durvalumab v týchto populáciách používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení možného prínosu/rizika na individuálnej báze.

Bezpečnosť súbežného profylaktického kraniálneho ožarovania (prophylactic cranial irradiation, PCI) spolu s IMFINZI u pacientov s ES-SCLC nie je známa.

Ďalšie informácie o podmienkach vylúčenia pre každú konkrétnu štúdiu nájdete v časti 5.1.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pred začatím podávania durvalumabu sa neodporúča použitie systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív, s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalent), z dôvodu ich možnej interferencie s farmakodynamickou aktivitou

a účinnosťou durvalumabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však môžu používať po začatí podávania durvalumabu na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Nevykonal sa žiadne formálne farmakokinetické (FK) liekové interakčné štúdie s durvalumabom. Vzhľadom na to, že primárnymi eliminačnými dráhami durvalumabu sú proteínový katabolizmus sprostredkovaný retikuloendoteliálnym systémom alebo cieľovo sprostredkovaná dispozícia, neočakávajú sa žiadne metabolické liekové interakcie. V štúdiu CASPIAN sa hodnotila FK lieková interakcia medzi durvalumabom a chemoterapiou a preukázalo sa, že súbežná liečba durvalumabom nemala vplyv na FK etopozidu, karboplatiny ani cisplatinu. Okrem toho, na základe populačnej FK analýzy sa zistilo, že súbežná liečba chemoterapiou nemala významný vplyv na FK durvalumabu. FK liekové interakcie medzi durvalumabom v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny sa hodnotili v štúdiu POSEIDON a pri súbežnej liečbe nepreukázali žiadne klinicky významné FK interakcie medzi tremelimumabom, durvalumabom, nab-paklitaxelom, gemcitabínom, pemetrexedom, karboplatinou alebo cisplatinou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby durvalumabom a počas minimálne 3 mesiacov po poslednej dávke durvalumabu používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití durvalumabu u gravidných žien. Na základe svojho mechanizmu účinku má durvalumab potenciál ovplyvniť udržanie gravidity a v alogénnych modeloch gravidity u myši sa preukázalo, že narušenie signalizácie PD-L1 vedie k zvýšenej miere potratu plodu. Štúdie s durvalumabom na zvieratách nenaznačujú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). O ľudskom IgG1 je známe, že prestupuje placentárnou bariérou a v štúdiách na zvieratách sa potvrdil prestup durvalumabu placentou. Durvalumab môže pri podaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie plodu a neodporúča sa používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré počas liečby a počas minimálne 3 mesiacov po poslednej dávke nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa durvalumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u opíc *Cynomolgus* preukázali nízke hladiny durvalumabu v materskom mlieku v 28. deň po pôrode (pozri časť 5.3). Protilátky môžu u ľudí prechádzať do materského mlieka, potenciál pre absorpciu a poškodenie novorodenca však nie je známy. Možné riziko u dojčeného dieťaťa však nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť alebo prerušiť liečbu durvalumabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa možných účinkov durvalumabu na fertilitu u ľudí alebo zvierat.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Durvalumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

IMFINZI ako monoterapia

Bezpečnosť IMFINZI v monoterapii vychádza zo súhrnných údajov od 4 045 pacientov s viacerými typmi nádorov. IMFINZI sa podávalo v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne, 20 mg/kg každé 4 týždne alebo 1 500 mg každé 4 týždne. Najčastejšie (> 10 %) nežiaduce reakcie boli kašeľ/produktívny kašeľ (18,7 %), hnačka (16,1 %), vyrážka (15,5 %), artralgia (13,8 %), pyrexia (13,0 %), bolesť brucha

(13,0 %), infekcie horných dýchacích ciest (12,1 %), pruritus (11,4 %) a hypotyreóza (10,9 %). Najčastejšie (> 2 %) nežiaduce reakcie \geq 3. stupňa NCI CTCAE boli pneumónia (3,6 %) a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/alanínaminotransferázy (2,9 %).

Liečba IMFINZI bola ukončená z dôvodu nežiaducich reakcií u 3,7 % pacientov. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby, bola pneumonitída (0,9 %) a pneumónia (0,7 %).

Liečba IMFINZI bola oddialená alebo prerušená z dôvodu nežiaducich reakcií u 13,0 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k oddialeniu podávania alebo prerušeniu liečby, boli pneumónia (2,2 %) a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/alanínaminotransferázy (2,2 %).

Bezpečnosť IMFINZI v monoterapii u pacientov liečených na HCC vychádza z údajov od 492 pacientov a bola konzistentná s celkovým profilom bezpečnosti v skupine s monoterapiou IMFINZI (N = 4 045). Najčastejšie (> 10 %) nežiaduce reakcie boli zvýšená hladina AST/zvýšená hladina ALT (20,3 %), bolesť brucha (17,9 %), hnačka (15,9 %), pruritus (15,4 %) a vyrážka (15,2 %). Najčastejšie (> 2 %) nežiaduce reakcie \geq 3. stupňa NCI CTCAE boli zvýšená hladina AST/zvýšená hladina ALT (8,1 %) a bolesť brucha (2,2 %).

Liečba IMFINZI bola ukončená z dôvodu nežiaducich reakcií u 3,7 % pacientov. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby, bola zvýšená hladina AST/zvýšená hladina ALT (0,8 %) a hepatitída (0,6 %).

Liečba IMFINZI bola oneskorená alebo prerušená z dôvodu nežiaducich reakcií u 11,6 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k oneskoreniu alebo prerušeniu liečby, boli zvýšená hladina AST/zvýšená hladina ALT (5,9 %).

IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou

Bezpečnosť IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou vychádza zo súhrnných údajov od 603 pacientov z 2 štúdií (TOPAZ-1 a CASPIAN). Najčastejšie (> 10 %) nežiaduce reakcie boli neutropénia (53,1 %), anémia (43,9 %), nevoľnosť (37,5 %), únava (36,8 %), trombocytopenia (28,0 %), zápcha (25,4 %), znížená chuť do jedla (22,6 %), abdominálna bolesť (18,4 %), alopecia (18,4 %), leukopénia (17,2 %), vracanie (16,9 %), pyrexia (15,1 %), vyrážka (14,8 %), hnačka (13,8 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy alebo alanínaminotransferázy (10,9 %), kašeľ/produktívny kašeľ (10,8 %) a pruritus (10,4 %). Najčastejšie (> 2 %) nežiaduce reakcie \geq 3. stupňa NCI CTCAE boli neutropénia (35,2 %), anémia (17,4 %), trombocytopenia (11,1 %), leukopénia (7,1 %), únava (5,0 %), febrilná neutropénia (3,0 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy alebo alanínaminotransferázy (2,8 %) a pneumónia (2,5 %).

Liečba IMFINZI bola ukončená z dôvodu nežiaducich reakcií u 2,0 % pacientov. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby, bola únava (0,3 %).

Liečba IMFINZI bola oddialená alebo prerušená z dôvodu nežiaducich reakcií u 29,2 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k oddialeniu podávania alebo prerušeniu liečby, boli neutropénia (17,1 %), anémia (3,8 %), trombocytopenia (4,3 %), leukopénia (3,5 %), únava (1,7 %) a pyrexia (1,3 %).

IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom 75 mg a chemoterapiou na báze platiny

Bezpečnosť IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom 75 mg a chemoterapiou vychádza z údajov od 330 pacientov s metastatickým NSCLC. Najčastejšie (> 20 %) nežiaduce reakcie boli anémia (49,7 %), nevoľnosť (41,5 %), neutropénia (41,2 %), únava (36,1 %), vyrážka (25,8 %), trombocytopenia (24,5 %) a hnačka (21,5 %). Najčastejšie (> 2 %) nežiaduce reakcie \geq 3. stupňa NCI CTCAE boli neutropénia (23,9 %), anémia (20,6 %), pneumónia (9,4 %), trombocytopenia (8,2 %), leukopénia (5,5 %), únava (5,2 %), zvýšená hladina lipázy (3,9 %), zvýšená hladina amylázy (3,6 %), febrilná neutropénia (2,4 %), kolitída (2,1 %) a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/alanínaminotransferázy (2,1 %).

Liečba IMFINZI bola ukončená z dôvodu nežiaducich reakcií u 8,5 % pacientov. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby, bola pneumónia (2,1 %) a kolitída (1,2 %).

Liečba IMFINZI bola prerušená z dôvodu nežiaducich reakcií u 49,4 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k prerušeniu liečby, boli neutropénia (16,1 %), anémia (10,3 %), trombocytopénia (7,3 %), leukopénia (5,8 %), pneumónia (5,2 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/alanínaminotransferázy (4,8 %), kolitída (3,3 %) a pneumonitída (3,3 %).

IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom 300 mg

Bezpečnosť IMFINZI podávaného v kombinácii s jednorazovou dávkou 300 mg tremelimumabu je založená na súhrnných údajoch od 462 pacientov s HCC (HCC skupina) zo štúdie HIMALAYA a ďalšej štúdie u pacientov s HCC, štúdie 22. Najčastejšie (> 10 %) nežiaduce reakcie boli vyrážka (32,5 %), pruritus (25,5 %), hnačka (25,3 %), abdominálna bolesť (19,7 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/ zvýšená hladina alanínaminotransferázy (18,0 %), pyrexia (13,9 %), hypotyreóza (13,0 %), kašeľ/produktívny kašeľ (10,8 %), periférny edém (10,4 %) a zvýšená hladina lipázy (10,0 %) (pozri tabuľku 4). Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (NCI CTCAE \geq 3. stupeň) boli zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/zvýšená hladina alanínaminotransferázy (8,9 %), zvýšená hladina lipázy (7,1 %), zvýšená hladina amylázy (4,3 %) a hnačka (3,9 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli kolitída (2,6 %), hnačka (2,4 %), pneumónia (2,2 %) a hepatitída (1,7 %).

Frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií bola 6,5 %. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby boli hepatitída (1,5 %) a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/zvýšená hladina alanínaminotransferázy (1,3 %).

Závažnosť nežiaducich liekových reakcií sa hodnotila podľa kritérií CTCAE definujúcich 1. stupeň = mierne, 2. stupeň = stredne závažné, 3. stupeň = závažné, 4. stupeň = život ohrozujúce a 5. stupeň = smrteľné.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 3 je uvedený výskyt nežiaducich reakcií v súhrnnom súbore údajov o bezpečnosti monoterapie IMFINZI (N=4 045) a u pacientov liečených IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou (N=603). Pokiaľ nie je uvedené inak, v tabuľke 4 je uvedený výskyt nežiaducich reakcií u pacientov liečených IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom 75 mg a chemoterapiou na báze platiny v štúdiu POSEIDON (n=330) a u pacientov liečených IMFINZI v kombinácii s jednorazovou dávkou 300 mg tremelimumabu v HCC skupine (n=462). Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej frekvencie výskytu. Príslušné kategórie frekvencie výskytu sú pre každú nežiaducu liekovú reakciu definované ako: veľmi časté (\geq 1/10); časté (\geq 1/100 až < 1/10); menej časté (\geq 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (\geq 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce liekové reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce liekové reakcie u pacientov liečených IMFINZI

	IMFINZI v monoterapii	IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou
Infekcie a nákazy		
Veľmi časté	infekcie horných dýchacích ciest ^a	
Časté	pneumónia ^{b,c} , chrípka, orálna kandidóza, infekcie zubov a mäkkých tkanív ústnej dutiny ^d	pneumónia ^{b,c} , infekcie horných dýchacích ciest ^a
Menej časté		orálna kandidóza, chrípka, infekcie zubov a mäkkých tkanív ústnej dutiny ^d

	IMFINZI v monoterapii	IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Veľmi časté		Anémia, leukopénia ^e , neutropénia ^f , trombocytopénia ^g
Časté		febrilná neutropénia, pancytopénia ^c
Zriedkavé	imunitná trombocytopénia ^c	
Poruchy endokrinného systému		
Veľmi časté	hypotyreóza ^h	
Časté	hypertyreóza ⁱ	insuficiencia nadobličiek, hypertyreóza ⁱ , hypotyreóza ^h
Menej časté	tyreoiditída ^j , insuficiencia nadobličiek	tyreoiditída ^j , diabetes mellitus 1. typu
Zriedkavé	diabetes mellitus 1. typu, hypofyzitída/hypopituitarizmus, diabetes insipidus	
Poruchy oka		
Zriedkavé	uveitída	uveitída
Poruchy metabolizmu a výživy		
Veľmi časté		znižená chuť do jedla
Poruchy nervového systému		
Časté		periférna neuropatia ^k
Zriedkavé	myasténiá gravis, meningitída ^l	
Neznáme	neinfekčná encefalitída ^m , Guillainov-Barrého syndróm, transverzálna myelitída ⁿ	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Menej časté	myokarditída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Veľmi časté	kašeľ/produktívny kašeľ	kašeľ/produktívny kašeľ
Časté	pneumonitída ^c , dysfónia	pneumonitída
Menej časté	intersticiálna choroba pľúc	intersticiálna choroba pľúc, dysfónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté	hnačka, abdominálna bolesť ^o	hnačka, abdominálna bolesť ^o , zápcha, nevoľnosť, vracanie
Časté		stomatitída ^p
Menej časté	kolitída ^q , pankreatitída ^r	kolitída ^q , pankreatitída ^r
Poruchy pečene a žľových ciest		
Veľmi časté		zvýšená hladina aspartátaminotransferázy alebo zvýšená hladina alanínaminotransferázy ^s
Časté	hepatitída ^{c,t} , zvýšená hladina aspartátaminotransferázy alebo zvýšená hladina alanínaminotransferázy ^{c,s}	hepatitída ^{c,t}
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Veľmi časté	vyrážka ^u , pruritus	vyrážka ^u , alopecia, pruritus
Časté	nočné potenie	dermatitída
Menej časté	dermatitída, psoriáza, pemfigoid ^v	pemfigoid ^v , nočné potenie, psoriáza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Veľmi časté	artralgia	
Časté	myalgia	myalgia, artralgia
Menej časté	myozitída	imunitne podmienená artritída
Zriedkavé	polymyozitída ^w , imunitne podmienená	

	IMFINZI v monoterapii	IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou
	artritída	
Poruchy obličiek a močových ciest		
Časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi, dyzúria	zvýšená hladina kreatinínu v krvi, dyzúria
Menej časté	nefritída ^x	
Zriedkavé	neinfekčná cystitída	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Veľmi časté	pyrexia	pyrexia, únava ^y
Časté	periférny edém ^z	periférny edém ^z
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		
Časté	reakcia súvisiaca s infúziou ^{aa}	reakcia súvisiaca s infúziou ^{aa}

Frekvencie nežiaducich reakcií nemusia byť úplne pripisované samotnému durvalumabu, ale môže k nim prispievať základné ochorenie alebo iné lieky používané v kombinácii.

- ^a zahŕňa laryngitídu, nazofaryngitídu, peritonzilárny absces, faryngitídu, rinitídu, sinusitídu, tonzilitídu, tracheobronchitídu a infekciu horných dýchacích ciest.
- ^b zahŕňa pneumóniu vyvolanú *Pneumocystis jirovecii*, pneumóniu, adenovírusovú pneumóniu, bakteriálnu pneumóniu, cytomegalovírusovú pneumóniu, hemofilovú pneumóniu, pneumokokovú pneumóniu, streptokokovú pneumóniu, kandidovú pneumóniu a legionelovú pneumóniu.
- ^c vrátane smrteľných prípadov.
- ^d zahŕňa gingivitídu, infekciu úst, periodontitídu, dentálnu pulpitídu, zubný absces a zubnú infekciu.
- ^e zahŕňa leukopéniu a znížený počet bielych krviniek.
- ^f zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov.
- ^g zahŕňa trombocytopéniu a znížený počet trombocytov.
- ^h zahŕňa autoimunitnú hypotyreózu, hypotyreózu, imunitne podmienenú hypotyreózu, zvýšenú hladinu tyreotropného hormónu v krvi.
- ⁱ zahŕňa hypertyreózu a Basedowovu chorobu, imunitne podmienenú hypertyreózu a zníženú hladinu tyreotropného hormónu v krvi.
- ^j zahŕňa autoimunitnú tyreoiditídu, imunitne podmienenú tyreoiditídu, tyreoiditídu a subakútnu tyreoiditídu.
- ^k zahŕňa periférnu neuropatiu, parestéziu a periférnu senzorkú neuropatiu.
- ^l zahŕňa meningitídu a neinfekčnú meningitídu.
- ^m frekvencia hlásená z prebiehajúcich klinických štúdií sponzorovaných spol. AstraZeneca mimo združeného súboru údajov je „zriedkavá“ a zahŕňa fatálny prípad.
- ⁿ udalosti boli hlásené z údajov po uvedení na trh.
- ^o zahŕňa abdominálnu bolesť, bolesť v spodnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v bokoch.
- ^p zahŕňa stomatitídu a zápal sliznice.
- ^q zahŕňa kolitídu, enteritídu, enterokolitídu a proktitídu.
- ^r zahŕňa pankreatitídu a akútnu pankreatitídu.
- ^s zahŕňa zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, zvýšenú hladinu pečenej enzýmov a zvýšenú hladinu aminotransferáz.
- ^t zahŕňa hepatitídu, autoimunitnú hepatitídu, toxickú hepatitídu, hepatocelulárne poškodenie, akútnu hepatitídu, hepatotoxicitu a imunitne podmienenú hepatitídu.
- ^u zahŕňa erytematóznu vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulárnu vyrážku, erytém, ekzém a vyrážku.
- ^v zahŕňa pemfigoid, bulóznú dermatitídu a pemfigus. Frekvencia hlásená v ukončených a prebiehajúcich štúdiách je „menej časté“.
- ^w polymyozitída (smrteľná) sa pozorovala u pacienta liečeného IMFINZI v prebiehajúcej sponzorovanej klinickej štúdií mimo združeného súboru údajov.
- ^x zahŕňa autoimunitnú nefritídu, tubulointerstiálnu nefritídu, nefritídu, glomerulonefritídu a membranóznú glomerulonefritídu.
- ^y zahŕňa únavu a asténiu.
- ^z zahŕňa periférny edém a periférny opuch.
- ^{aa} zahŕňa reakciu súvisiacu s infúziou a urtikáriu s nástupom v deň podania dávky alebo 1 deň po podaní dávky.

Tabuľka 4: Nežiaduce liekové reakcie u pacientov liečených IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom

	IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom 75 mg a chemoterapiou na báze platiny	IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom 300 mg
Infekcia a nákazy		
Veľmi časté	infekcie horných dýchacích ciest ^a , pneumónia ^b	
Časté	chrípka, orálna kandidóza	infekcie horných dýchacích ciest ^a , pneumónia ^b , chrípka, infekcie zubov a mäkkých tkanív ústnej dutiny ^c
Menej časté	infekcie zubov a mäkkých tkanív ústnej dutiny ^c	orálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Veľmi časté	anémia ^d , neutropénia ^{d,e} , trombocytopenia ^{d,f} , leukopénia ^{d,g}	
Časté	febrilná neutropénia ^d , pancytopenia ^d	
Menej časté	imunitná trombocytopenia	
Neznáme		imunitná trombocytopenia ^h
Poruchy endokrinného systému		
Veľmi časté	hypotyreóza ⁱ	hypotyreóza ⁱ
Časté	hypertyreóza ^j , insuficiencia nadobličiek, hypopituitarizmus/hypofyzitída, tyreoiditída ^k	hypertyreóza ^j , tyreoiditída ^k , insuficiencia nadobličiek
Menej časté	diabetes insipidus, diabetes mellitus 1. typu	hypopituitarizmus/hypofyzitída
Neznáme		diabetes insipidus ^h , diabetes mellitus 1. typu ^h
Poruchy oka		
Menej časté	uveitída	
Zriedkavé		uveitída ^h
Poruchy metabolizmu a výživy		
Veľmi časté	znížená chuť do jedla ^d	
Poruchy nervového systému		
Časté	periférna neuropatia ^{d,l}	
Menej časté	encefalitída ^m	myasténia gravis, meningitída
Neznáme	myasténia gravis ⁿ , Guillainov-Barrého syndróm ⁿ , meningitída ⁿ	Guillainov-Barrého syndróm ^h , encefalitída ^h
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Menej časté	myokarditída ^o	myokarditída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Veľmi časté	kašeľ/produktívny kašeľ	kašeľ/produktívny kašeľ
Časté	pneumonitída ^p , dysfónia	pneumonitída ^p
Menej časté	intersticiálna choroba pľúc	dysfónia, intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté	nevoľnosť ^d , hnačka, zápcha ^d , vracanie ^d	hnačka, abdominálna bolesť ^q
Časté	stomatitída ^{d,r} , zvýšená hladina amylázy, abdominálna bolesť ^q , zvýšená hladina lipázy, kolitída ^s , pankreatitída ^t	zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina amylázy, kolitída ^s , pankreatitída ^t
Neznáme	intestinálna perforácia ⁿ , perforácia hrubého čreva ⁿ	intestinálna perforácia ^h , perforácia hrubého čreva ^h
Poruchy pečene a žľových ciest		
Veľmi časté	zvýšená hladina	zvýšená hladina

	aspartátaminotransferázy/ alanínaminotransferázy ^u	aspartátaminotransferázy/ alanínaminotransferázy ^u
Časté	hepatitída ^v	hepatitída ^v
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Veľmi časté	alopécia ^d , vyrážka ^w , pruritus	vyrážka ^w , pruritus
Časté		dermatitída ^x , nočné potenie
Menej časté	dermatitída, nočné potenie, pemfigoid	pemfigoid
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Veľmi časté	artralgia	
Časté	myalgia	myalgia
Menej časté	myozitída, polymyozitída, imunitne podmienená artritída ⁿ	myozitída, polymyozitída, imunitne podmienená artritída
Poruchy obličiek a močových ciest		
Časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi, dyzúria	zvýšená hladina kreatinínu v krvi, dyzúria
Menej časté	nefritída, neinfekčná cystitída	nefritída ^y
Neznáme		neinfekčná cystitída ^h
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Veľmi časté	únava ^d , pyrexia	pyrexia, periférny edém ^z
Časté	periférny edém ^z	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		
Časté	reakcia súvisiaca s infúziou ^{aa}	reakcia súvisiaca s infúziou ^{aa}

^a zahŕňa laryngitídu, nazofaryngitídu, faryngitídu, rinitídu, sinusitídu, tonzilitídu, tracheobronchitídu a infekciu horných dýchacích ciest.

^b zahŕňa pneumóniu vyvolanú *Pneumocystis jirovecii*, pneumóniu a bakteriálnu pneumóniu.

^c zahŕňa periodontitídu, dentálnu pulpitídu, zubný absces a zubnú infekciu.

^d nežiaduce reakcie sa vzťahujú len na nežiaduce reakcie chemoterapie v štúdiu POSEIDON.

^e zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov.

^f zahŕňa znížený počet trombocytov a trombocytopeniu.

^g zahŕňa leukopéniu a znížený počet bielych krviniek.

^h nežiaduca reakcia sa nepozorovala v HCC skupine, hlásila sa však u pacientov liečených IMFINZI alebo IMFINZI + tremelimumab v klinických štúdiách sponzorovaných spoločnosťou AstraZeneca.

ⁱ zahŕňa zvýšenú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, hypotyreózu a imunitne podmienenú hypotyreózu.

^j zahŕňa zníženú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi a hypertyreózu.

^k zahŕňa autoimunitnú tyreoiditídu, imunitne podmienenú tyreoiditídu, tyreoiditídu a subakútnu tyreoiditídu.

^l zahŕňa periférnu neuropatiu, parestéziu a periférnu senzorickú neuropatiu.

^m zahŕňa encefalitídu a autoimunitnú encefalitídu.

ⁿ nežiaduce reakcie neboli pozorované v štúdiu POSEIDON, ale boli hlásené u pacientov liečených IMFINZI alebo IMFINZI + tremelimumab v klinických štúdiách mimo súboru údajov POSEIDON.

^o zahŕňa autoimunitnú myokarditídu.

^p zahŕňa imunitne podmienenú pneumonitídu a pneumonitídu.

^q zahŕňa abdominálnu bolesť, bolesť v spodnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v bokoch.

^r zahŕňa zápal sliznice a stomatitídu.

^s zahŕňa kolitídu, enteritídu a enterokolitídu.

^t zahŕňa autoimunitnú pankreatitídu, pankreatitídu a akútnu pankreatitídu.

^u zahŕňa zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, zvýšenú hladinu pečenej enzýmov a zvýšenú hladinu aminotransferáz.

^v zahŕňa autoimunitnú hepatitídu, hepatitídu, hepatocelulárne poškodenie, hepatotoxicitu, akútnu hepatitídu a imunitne podmienenú hepatitídu.

^w zahŕňa ekzém, erytém, vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, pruritickú vyrážku a pustulárnu vyrážku.

^x zahŕňa dermatitídu a imunitne podmienenú dermatitídu.

^y zahŕňa autoimunitnú nefritídu a imunitne podmienenú nefritídu.

^z zahŕňa periférny edém a periférny opuch.

^{aa} zahŕňa reakciu súvisiacu s infúziou a urtikáriu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

IMFINZI sa spája s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami. Väčšina z nich, vrátane závažných reakcií, sa upravila po začatí vhodnej medikamentózne liečby a/alebo po úpravách liečby. Údaje k nasledujúcim imunitne podmieneným nežiaducim reakciám odrážajú údaje zo spojenej bezpečnostnej databázy s IMFINZI v monoterapii u 4 045 pacientov, ktoré zahŕňajú štúdiu PACIFIC a ďalšie štúdie u pacientov s rôznymi solidnými nádormi v indikáciách, ktoré nie sú pre durvalumab schválené. V rámci všetkých štúdií sa IMFINZI podávalo v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne, 20 mg/kg každé 4 týždne alebo 1 500 mg každé 3 alebo 4 týždne. Ak sa pri porovnaní s monoterapiou IMFINZI pozorovali klinicky významné rozdiely, uvádzajú sa aj podrobnosti týkajúce sa významných nežiaducich reakcií pri podávaní IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou.

Údaje k nasledujúcim imunitne podmieneným nežiaducim reakciám sú tiež od 2 280 pacientov dostávajúcich IMFINZI v dávke 20 mg/kg každé 4 týždne v kombinácii s tremelimumabom 1 mg/kg alebo IMFINZI 1 500 mg v kombinácii s tremelimumabom 75 mg každé 4 týždne. Podrobnosti o významných nežiaducich reakciách pre IMFINZI pri podávaní v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny sa uvádzajú, ak sa zaznamenali klinicky relevantné rozdiely v porovnaní s IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom.

Údaje k nasledujúcim imunitne podmieneným nežiaducim reakciám zahŕňajú tiež spojenú bezpečnostnú databázu údajov od 462 pacientov s HCC (HCC skupina) liečených IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom 300 mg. V týchto dvoch štúdiách sa IMFINZI podávalo v dávke 1 500 mg v kombinácii s tremelimumabom 300 mg každé 4 týždne.

Usmernenia k manažmentu týchto nežiaducich reakcií sú uvedené v časti 4.2 a 4.4.

Imunitne podmienená pneumonitída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii (n=4 045 s viacerými typmi nádorov) sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla u 103 (2,5 %) pacientov vrátane pneumonitídy 3. stupňa u 27 (0,7 %) pacientov, pneumonitídy 4. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov a pneumonitídy 5. stupňa u 7 (0,2 %) pacientov. Medián času do výskytu pneumonitídy bol 56 dní (rozsah: 2 – 814 dní). Sedemdesiatpäť zo 103 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne), 2 pacienti dostávali tiež liečbu infliximabom a 1 pacient dostával tiež liečbu cyklosporínom. Liečba IMFINZI sa ukončila u 40 pacientov. Pneumonitída sa upravila u 61 pacientov.

V štúdiu PACIFIC sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla častejšie u pacientov, ktorí absolvovali súbežnú chemoradiačnú liečbu v priebehu 1 až 42 dní pred vstupom do štúdie (10,7 %) ako u iných pacientov v spojenej bezpečnostnej databáze (1,0 %).

V štúdiu PACIFIC (n=475 v skupine s IMFINZI a n=234 v skupine s placebom) sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla u 47 (9,9 %) pacientov v liečebnej skupine s IMFINZI a u 14 (6,0 %) pacientov v skupine s placebom, vrátane pneumonitídy 3. stupňa u 9 (1,9 %) pacientov liečených IMFINZI oproti 6 (2,6 %) pacientom užívajúcim placebo a pneumonitídy 5. stupňa (smrteľná) u 4 (0,8 %) pacientov liečených IMFINZI oproti 3 (1,3 %) pacientom užívajúcim placebo. Medián času do výskytu pneumonitídy bol v liečebnej skupine s IMFINZI 46 dní (rozsah: 2 – 342 dní) oproti 57 dní (rozsah: 26 – 253 dní) v skupine s placebom. V liečebnej skupine s IMFINZI dostávali všetci pacienti systémové kortikosteroidy, vrátane 30 pacientov, ktorí dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne) a 2 pacienti dostávali tiež liečbu infliximabom. V skupine s placebom dostávali všetci pacienti systémové kortikosteroidy, vrátane 12 pacientov, ktorí dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne) a 1 pacient dostával aj cyklofosfamid a takrolimus. Pneumonitída sa upravila u 29 pacientov v liečebnej skupine s IMFINZI oproti 6 pacientom v skupine s placebom.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla u 86 (3,8 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 30 (1,3 %) pacientov, 4. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta a 5. stupňa (smrteľná) u 7 (0,3 %) pacientov. Medián času do výskytu pneumonitídy bol 57 dní (rozsah: 8 – 912 dní). Všetci pacienti dostávali

systémové kortikosteroidy a 79 z 86 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Sedem pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 39 pacientov. Imunitne podmienená pneumonitída sa upravila u 51 pacientov.

V HCC skupine (n=462) sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla u 6 (1,3 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (0,2 %) pacienta a 5. stupňa (fatálna) u 1 (0,2 %) pacienta. Medián času do výskytu pneumonitídy bol 29 dní (rozsah: 5 – 774 dní). Šesť pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 5 z týchto 6 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Jeden pacient dostával tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 2 pacientov. Imunitne podmienená pneumonitída sa upravila u 3 pacientov.

Imunitne podmienená hepatitída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa imunitne podmienená hepatitída vyskytla u 112 (2,8 %) pacientov, vrátane hepatitídy 3. stupňa u 65 (1,6 %) pacientov, hepatitídy 4. stupňa u 8 (0,2 %) pacienta a hepatitídy 5. stupňa (smrteľná) u 6 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu hepatitídy bol 31 dní (rozsah: 1 – 644 dní). Osemdesiatšesť zo 112 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Sedem pacientov dostávali tiež liečbu mykofenolátom. Liečba IMFINZI sa ukončila u 26 pacientov. Hepatitída sa upravila u 54 pacientov.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená hepatitída vyskytla u 80 (3,5 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 48 (2,1 %) pacientov, 4. stupňa u 8 (0,4 %) pacientov a 5. stupňa (smrteľná) u 2 (< 0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu hepatitídy bol 36 dní (rozsah: 1 – 533 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 68 z 80 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Osem pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 27 pacientov. Imunitne podmienená hepatitída sa upravila u 47 pacientov.

V HCC skupine (n=462) sa imunitne podmienená hepatitída vyskytla u 34 (7,4 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 20 (4,3 %) pacientov, 4. stupňa u 1 (0,2 %) pacienta a 5. stupňa (fatálna) u 3 (0,6 %) pacientov. Medián času do výskytu hepatitídy bol 29 dní (rozsah: 13 – 313 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 32 z týchto 34 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Deväť pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 10 pacientov. Imunitne podmienená hepatitída sa upravila u 13 pacientov.

Imunitne podmienená kolitída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa imunitne podmienená kolitída alebo hnačka vyskytla u 77 (1,9 %) pacientov, vrátane kolitídy alebo hnačky 3. stupňa u 15 (0,4 %) pacientov a kolitídy alebo hnačky 4. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu kolitídy alebo hnačky bol 71 dní (rozsah: 1 – 920 dní). Päťdesiatpäť zo 77 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Dvaja pacienti dostávali tiež liečbu infliximabom a 1 pacient dostával tiež liečbu mykofenolátom. Liečba IMFINZI sa ukončila u 13 pacientov. Kolitída alebo hnačka sa upravila u 54 pacientov.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená kolitída alebo hnačka vyskytla u 167 (7,3 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 76 (3,3 %) pacientov a 4. stupňa u 3 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu kolitídy alebo hnačky bol 57 dní (rozsah: 3 – 906 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 151 zo 167 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Dvadsaťdva pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 54 pacientov. Imunitne podmienená kolitída alebo hnačka sa upravila u 141 pacientov. Intestinálna perforácia a perforácia hrubého čreva boli u pacientov dostávajúcich IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom hlásené menej často.

V HCC skupine (n=462) sa imunitne podmienená kolitída alebo hnačka vyskytla u 31 (6,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 17 (3,7 %) pacientov. Medián času do výskytu kolitídy alebo hnačky bol 23 dní (rozsah: 2 – 479 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 28 z týchto 31 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Štyria pacienti dostávali tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 5 pacientov. Imunitne podmienená kolitída alebo hnačka sa upravila u 29 pacientov.

V štúdiách nad rámec HCC skupiny sa u pacientov dostávajúcich IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom pozorovala intestinálna perforácia (zriedkavé).

Imunitne podmienené endokrinopatie

Imunitne podmienená hypotyreóza

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa imunitne podmienená hypotyreóza vyskytla u 307 (7,6 %) pacientov, vrátane hypotyreózy 3. stupňa u 3 (< 0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu hypotyreózy bol 86 dní (rozsah: 1 – 951 dní). Spomedzi 307 pacientov 303 pacientov dostávalo hormonálnu substitučnú liečbu a 5 pacientov dostávalo na liečbu imunitne podmienenej hypotyreózy vysoké dávky kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Pre imunitne podmienenú hypotyreózu sa liečba IMFINZI neukončila u žiadneho pacienta. Imunitne podmienená hypotyreóza sa upravila u 61 pacientov.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená hypotyreóza vyskytla u 209 (9,2 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 6 (0,3 %) pacientov. Medián času do výskytu hypotyreózy bol 85 dní (rozsah: 1 – 624 dní). Trinásť pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 8 z 13 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 3 pacientov. Imunitne podmienená hypotyreóza sa upravila u 52 pacientov. Imunitne podmienenej hypotyreóze predchádzala imunitne podmienená hypertyreóza u 25 pacientov alebo imunitne podmienená tyreoiditída u 2 pacientov.

V HCC skupine (n=462) sa imunitne podmienená hypotyreóza vyskytla u 46 (10,0 %) pacientov. Medián času do výskytu hypotyreózy bol 85 dní (rozsah: 26 – 763 dní). Jeden pacient dostával liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). U všetkých pacientov sa vyžadovala ďalšia liečba vrátane hormonálnej substitučnej liečby. Imunitne podmienená hypotyreóza sa upravila u 6 pacientov. U 4 pacientov imunitne podmienenej hypotyreóze predchádzala imunitne podmienená hypertyreóza.

Imunitne podmienená hypertyreóza

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa imunitne podmienená hypertyreóza vyskytla u 64 (1,6 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu hypertyreózy bol 43 dní (rozsah: 1 – 253 dní). Päťdesiatdeväť zo 64 pacientov dostávalo medikamentóznú liečbu (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, chloristan, blokátor kalciového kanála alebo betablokátor), 13 pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 5 z 13 pacientov dostávali liečbu vysokými dávkami systémových kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Pre imunitne podmienenú hypertyreózu sa liečba IMFINZI ukončila u jedného pacienta. Hypertyreóza sa upravila u 47 pacientov. U dvadsiatichdvoch pacientov sa po hypertyreóze vyskytla hypotyreóza.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená hypertyreóza vyskytla u 62 (2,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 5 (0,2 %) pacientov. Medián času do výskytu hypertyreózy bol 33 dní (rozsah: 4 – 176 dní). Osemnásť pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 11 z 18 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Päťdesiattri pacientov vyžadovalo inú liečbu (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, chloristan, blokátor kalciového kanála alebo betablokátor). Pre imunitne podmienenú hypertyreózu sa liečba ukončila u jedného pacienta. Imunitne podmienená hypertyreóza sa upravila u 47 pacientov.

V HCC skupine (n=462) sa imunitne podmienená hypertyreóza vyskytla u 21 (4,5 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (0,2 %) pacienta. Medián času do výskytu hypertyreózy bol 30 dní (rozsah: 13 – 60 dní). Štyria pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a všetci z týchto štyroch pacientov dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). U dvadsiatich pacientov sa vyžadovala ďalšia liečba (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, chloristan, blokátor kalciového kanála alebo betablokátor). Pre hypertyreózu sa liečba ukončila u jedného pacienta. Imunitne podmienená hypertyreóza sa upravila u 17 pacientov.

Imunitne podmienená tyreoiditída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa imunitne podmienená tyreoiditída vyskytla u 16 (0,4 %) pacientov, vrátane tyreoiditídy 3. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu tyreoiditídy bol 49 dní (rozsah: 14 – 217 dní). Spomedzi 16 pacientov 13 pacientov dostávalo hormonálnu substitučnú liečbu a 3 pacienti dostávali vysoké dávky kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Pre imunitne podmienenú tyreoiditídu sa liečba IMFINZI ukončila u jedného pacienta. Imunitne podmienená tyreoiditída sa upravila u 5 pacientov. U troch pacientov sa po tyreoiditíde vyskytla hypotyreóza.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená tyreoiditída vyskytla u 15 (0,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu tyreoiditídy bol 57 dní (rozsah: 22 – 141 dní). Päť pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 2 z 5 pacientov dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Trinásť pacientov vyžadovalo inú liečbu, vrátane hormonálnej substitučnej liečby, tiamazolu, karbimazolu, propyltiouracilu, chloristanu, blokátora kalciového kanála alebo betablokátora. Pre imunitne podmienenú tyreoiditídu sa liečba neukončila u žiadneho pacienta. Imunitne podmienená tyreoiditída sa upravila u 5 pacientov.

V HCC skupine (n=462) sa imunitne podmienená tyreoiditída vyskytla u 6 (1,3 %) pacientov. Medián času do výskytu tyreoiditídy bol 56 dní (rozsah: 7 – 84 dní). Dvaja pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 z týchto 2 pacientov dostával liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). U všetkých pacientov sa vyžadovala ďalšia liečba vrátane hormonálnej substitučnej liečby. Imunitne podmienená tyreoiditída sa upravila u 2 pacientov.

Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek vyskytla u 20 (0,5 %) pacientov, vrátane insuficiencie nadobličiek 3. stupňa u 6 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu insuficiencie nadobličiek bol 157,5 dní (rozsah: 20 – 547 dní). Všetkých 20 pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy; 7 z 20 pacientov dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Pre imunitne podmienenú insuficienciu nadobličiek sa liečba IMFINZI neukončila u žiadneho pacienta. Insuficiencia nadobličiek sa upravila u 6 pacientov.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek vyskytla u 33 (1,4 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 16 (0,7 %) pacientov a 4. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu insuficiencie nadobličiek bol 105 dní (rozsah: 20 – 428 dní). Tridsaťdva pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 10 z 32 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Pre imunitne podmienenú insuficienciu nadobličiek sa liečba ukončila u jedného pacienta. Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek sa upravila u 11 pacientov.

V HCC skupine (n=462) sa imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek vyskytla u 6 (1,3 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (0,2 %) pacienta. Medián času do výskytu insuficiencie nadobličiek bol 64 dní (rozsah: 43 – 504 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 z týchto 6 pacientov dostával liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek sa upravila u 2 pacientov.

Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu vyskytol u 3 (< 0,1 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov a 4. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Čas do výskytu diabetu mellitus 1. typu bol 43 dní (rozsah: 42 – 518 dní). Všetci traja pacienti vyžadovali dlhodobú inzulínovú liečbu. Liečba IMFINZI sa pre imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu v jednom prípade natrvalo ukončila. Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu sa u jedného pacienta upravil a u jedného pacienta sa upravil s následkami.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu vyskytol u 6 (0,3 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta a 4. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu diabetes mellitus 1. typu bol 58 dní (rozsah: 7 – 220 dní). Všetci pacienti vyžadovali inzulín. Pre imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu sa liečba ukončila u 1 pacienta. Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu sa upravil u 1 pacienta.

Imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus vyskytli u 4 (< 0,1 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 3 (< 0,1 %) pacientov. Čas do výskytu udalostí bol 74 dní (rozsah: 44 – 225 dní). Dvaja pacienti dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne), pre imunitne podmienenú hypofyzitídu/hypopituitarizmus sa liečba IMFINZI ukončila u dvoch pacientov a imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus sa upravili u jedného pacienta.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus vyskytli u 16 (0,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 8 (0,4 %) pacientov. Medián času do výskytu udalostí bol 123 dní (rozsah: 63 – 388 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 8 zo 16 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Štyria pacienti vyžadovali tiež endokrinnú liečbu. Liečba sa ukončila u 2 pacientov. Imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus sa upravili u 7 pacientov.

V HCC skupine (n=462) sa imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus vyskytli u 5 (1,1 %) pacientov. Medián času do výskytu týchto udalostí bol 149 dní (rozsah: 27 – 242 dní). Štyria pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 z týchto 4 pacientov dostával liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). U troch pacientov sa vyžadovala tiež endokrinná liečba. Imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus sa upravili u 2 pacientov.

Imunitne podmienená nefritída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa imunitne podmienená nefritída vyskytla u 18 (0,4 %) pacientov, vrátane nefritídy 3. stupňa u 4 (< 0,1 %) pacientov a 4. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu nefritídy bol 77,5 dní (rozsah: 4 – 393 dní). Trinásť pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne) a 1 pacient dostával tiež liečbu mykofenolátom. Liečba IMFINZI sa ukončila u 7 pacientov. Nefritída sa upravila u 9 pacientov.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená nefritída vyskytla u 9 (0,4 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu nefritídy bol 79 dní (rozsah: 39 – 183 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 7 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 3 pacientov. Imunitne podmienená nefritída sa upravila u 5 pacientov.

V HCC skupine (n=462) sa imunitne podmienená nefritída vyskytla u 4 (0,9 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 2 (0,4 %) pacientov. Medián času do výskytu nefritídy bol 53 dní (rozsah: 26 – 242 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 3 z týchto 4 pacientov dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 2 pacientov. Imunitne podmienená nefritída sa upravila u 3 pacientov.

Imunitne podmienená vyrážka

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu) vyskytla u 65 (1,6 %) pacientov, vrátane vyrážky alebo dermatitídy 3. stupňa u 17 (0,4 %) pacientov. Medián času do výskytu vyrážky alebo dermatitídy bol 54 dní (rozsah: 4 – 576 dní). Tridsaťtri zo 65 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba IMFINZI sa ukončila u 5 pacientov. Vyrážka alebo dermatitída sa upravila u 43 pacientov.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu) vyskytla u 112 (4,9 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 17 (0,7 %) pacientov. Medián času do výskytu vyrážky alebo dermatitídy bol 35 dní (rozsah: 1 – 778 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 57 zo 112 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 10 pacientov. Imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída sa upravila u 65 pacientov.

V HCC skupine (n=462) sa imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu) vyskytla u 26 (5,6 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 9 (1,9 %) pacientov a 4. stupňa u 1 (0,2 %) pacienta. Medián času do výskytu vyrážky alebo dermatitídy bol 25 dní (rozsah: 2 – 933 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 14 z týchto 26 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Jeden pacient dostával iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 3 pacientov. Imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída sa upravila u 19 pacientov.

Reakcie súvisiace s infúziou

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v monoterapii sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli u 55 (1,4 %) pacientov, vrátane reakcií 3. stupňa u 5 (0,1 %) pacientov. Nevyskytli sa žiadne udalosti 4. alebo 5. stupňa.

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom (n=2 280) sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli u 45 (2,0 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov. Nevyskytli sa žiadne udalosti 4. alebo 5. stupňa.

Abnormality laboratórných hodnôt

V rámci pacientov liečených monoterapiou durvalumabom bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena abnormalít laboratórných hodnôt oproti východiskovým hodnotám na 3. alebo 4. stupeň, nasledovný: 3,8 % pre zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, 6,1 % pre zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, 0,9 % pre zvýšenú hladinu kreatinínu v krvi, 5,4 % pre zvýšenú hladinu amylázy a 8,4 % pre zvýšenú hladinu lipázy. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote (ktorá bola \leq ULN) na akýkoľvek stupeň, ktorý bol vyšší ako horná hranica normálu, bol 19,3 % a podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote, ktorá bola \geq LLN (dolná hranica normálu), na akýkoľvek stupeň, ktorý bol nižší ako dolná hranica normálu, bol 17,5 %.

V skupine pacientov liečených durvalumabom v kombinácii s chemoterapiou bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena abnormalít laboratórných hodnôt oproti východiskovým hodnotám na 3. alebo 4. stupeň, nasledovný: 6,4 % pre zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, 6,5 % pre zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, 4,2 % pre zvýšenú hladinu kreatinínu, 6,4 % pre zvýšenú hladinu amylázy a 11,7 % pre zvýšenú hladinu lipázy. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote (ktorá bola \leq ULN) na akýkoľvek stupeň, ktorý bol vyšší ako horná hranica normálu, bol 20,3 % a podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti

východiskovej hodnote (ktorá bola \geq LLN) na akýkoľvek stupeň, ktorý bol nižší ako dolná hranica normálu, bol 24,1 %.

V skupine pacientov liečených IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena abnormalít laboratórných hodnôt oproti východiskovým hodnotám na 3. alebo 4. stupeň, nasledovný: 6,2 % pre zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, 5,2 % pre zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, 4,0 % pre zvýšenú hladinu kreatinínu v krvi, 9,4 % pre zvýšenú hladinu amylázy a 13,6 % pre zvýšenú hladinu lipázy. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote (ktorá bola \leq ULN) na stupeň, ktorý bol vyšší ako horná hranica normálu, bol 24,8 % a podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote (ktorá bola \geq LLN) na stupeň, ktorý bol nižší ako dolná hranica normálu, bol 32,9 %.

V skupine pacientov liečených IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena abnormalít laboratórných hodnôt oproti východiskovým hodnotám na 3. alebo 4. stupeň, nasledovný: 5,1 % pre zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, 5,8 % pre zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, 1,0 % pre zvýšenú hladinu kreatinínu v krvi, 5,9 % pre zvýšenú hladinu amylázy a 11,3 % pre zvýšenú hladinu lipázy. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote (ktorá bola \leq ULN) na stupeň, ktorý bol vyšší ako horná hranica normálu, bol 4,2 % a podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote (ktorá bola \geq LLN) na stupeň, ktorý bol nižší ako dolná hranica normálu, bol 17,2 %.

Imunogenita

Imunogenita IMFINZI v monoterapii je založená na spojených údajoch u 3 069 pacientov, ktorí boli liečení IMFINZI v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne alebo 20 mg/kg každé 4 týždne a boli hodnotiteľní na prítomnosť protilátok proti lieku (anti-drug antibodies, ADA). Osemdesiatštyri (2,7 %) pacientov malo pozitívny výsledok testu na ADA vyvolané liečbou. Neutralizujúce protilátky (neutralizing antibodies, nAb) proti durvalumabu sa detegovali u 0,5 % (16/3 069) pacientov. Prítomnosť ADA nemala klinicky významný vplyv na farmakokinetiku alebo bezpečnosť. K dispozícii nie je dostatočný počet pacientov na stanovenie vplyvu ADA na účinnosť.

Vo viacerých štúdiách fázy III u pacientov liečených IMFINZI v kombinácii s inými liekmi sa u 0 % až 10,1 % pacientov vyvinuli ADA vyvolané liečbou. Neutralizujúce protilátky proti durvalumabu sa detegovali u 0 % až 1,7 % pacientov liečených IMFINZI v kombinácii s inými liekmi. Prítomnosť ADA nemala zjavný vplyv na farmakokinetiku alebo bezpečnosť.

Staršie osoby

Medzi staršími (\geq 65 rokov) a mladšími pacientmi sa nehlásili žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti.

V štúdiách PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 a HIMALAYA sú údaje o bezpečnosti u pacientov vo veku 75 rokov a starších príliš obmedzené na vyvodenie záveru pre túto populáciu.

U pacientov s liečbou prvej línie metastatického NSCLC v štúdiu POSEIDON boli hlásené určité rozdiely v bezpečnosti medzi staršími (\geq 65 rokov) a mladšími pacientmi. Údaje o bezpečnosti od pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú obmedzené na celkovo 74 pacientov. U 35 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších liečených liekom IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny bola vyššia frekvencia výskytu závažných nežiaducich reakcií a miera prerušenia akejkoľvek liečby v štúdiu z dôvodu nežiaducich reakcií (45,7 % a 28,6 %, v uvedenom poradí) v porovnaní s 39 pacientmi vo veku 75 rokov alebo staršími, ktorí dostávali len chemoterapiu na báze platiny (35,9 % a 20,5 %, v uvedenom poradí).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní durvalumabom. V prípade predávkovania je potrebné pacientov pozorne sledovať pre prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a je potrebné okamžite začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, inhibítory PD-1/PD-L1 (proteín programovanej bunkovej smrti 1/ligand proteínu programovanej bunkovej smrti 1). ATC kód: L01FF03.

Mechanizmus účinku

Expresia proteínu predstavujúceho ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1) je adaptívnou imunitnou odpoveďou, ktorá nádorom pomáha uniknúť pred odhalením a elimináciou imunitným systémom. PD-L1 môže byť indukovaný zápalovými signálmi (napr. interferón gama) a môže byť exprimovaný na nádorových bunkách aj na imunitných bunkách spojených s nádorom v mikroprostredí nádoru. PD-L1 blokuje funkciu a aktiváciu T-buniek prostredníctvom interakcie s PD-1 a CD80 (B7.1). Väzbou na svoje receptory PD-L1 znižuje aktivitu, proliferáciu a produkciu cytokínov cytotoxických T-buniek.

Durvalumab je plne ľudská monoklonálna protilátka typu imunoglobulínu G1 kapa (IgG1 κ), ktorá selektívne blokuje interakciu PD-L1 s PD-1 a CD80 (B7.1). Durvalumab neindukuje od protilátok závislú bunkovú cytotoxicitu (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektívna blokáda interakcií PD-L1/PD-1 a PD-L1/CD80 posilňuje protinádorové imunitné odpovede a zvyšuje aktiváciu T-buniek.

Kombinácia tremelimumabu, inhibítora CTLA-4, a durvalumabu, inhibítora PD-L1, zvyšuje protinádorovú aktiváciu a funkciu T-buniek v rôznych štádiách imunitnej odpovede, čo má za následok zlepšenie protinádorových odpovedí. Na syngénnych nádorových modeloch myši viedla duálna blokáda PD-L1 a CTLA-4 k zvýšenej protinádorovej aktivite.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Durvalumab v dávkach 10 mg/kg každé 2 týždne alebo 1 500 mg každé 4 týždne sa hodnotil v klinických štúdiách s NSCLC a ES-SCLC. Na základe modelácie a simulácie expozície, vzťahov medzi expozíciou a bezpečnosťou a porovnania údajov o expozícii a účinnosti sa nezistili žiadne očakávané klinicky významné rozdiely v účinnosti a bezpečnosti medzi durvalumabom v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne alebo 1 500 mg každé 4 týždne.

NSCLC – štúdia PACIFIC

Účinnosť IMFINZI sa skúmala v štúdiu PACIFIC, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej multicentrickej štúdiu u 713 pacientov s lokálne pokročilým, neresekovateľným NSCLC. Pacienti absolvovali minimálne 2 cykly zvolenej chemoterapie na báze platiny spolu s rádioterapiou v priebehu 1 až 42 dní pred vstupom do štúdie a mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1. Deväťdesiatdva percent pacientov dostalo celkovú dávku ožiarenia 54 až 66 Gy. Zo štúdie boli vylúčení pacienti, u ktorých došlo k progresii po chemoradiačnej liečbe, pacienti s predchádzajúcou expozíciou akejkoľvek anti-PD-1 alebo anti-PD-L1 protilátke, pacienti s aktívnym alebo v minulosti zdokumentovaným autoimunitným ochorením v priebehu 2 rokov pred vstupom do štúdie; s imunodeficienciou v anamnéze; so závažnými imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami v anamnéze; so zdravotnými stavmi vyžadujúcimi systémovú imunosupresiu, s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov; s aktívnou tuberkulózou alebo hepatitídou typu B alebo C alebo infekciou HIV alebo pacienti, ktorí dostali živú atenuovanú očkovaciu látku v priebehu 30 dní pred alebo po začiatku liečby IMFINZI. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie IMFINZI v dávke 10 mg/kg (n=476) alebo placebo v dávke 10 mg/kg (n=237) vo forme

intravenózne infúzie každé 2 týždne až počas 12 mesiacov alebo do neakceptovateľnej toxicity, či potvrdenej progresie ochorenia. Randomizácia bola stratifikovaná podľa pohlavia, veku (< 65 rokov oproti ≥ 65 rokov) a fajčenia (fajčiar oproti nefajčiarovi). Pacienti s kontrolovaným ochorením po 12 mesiacoch mali možnosť byť po progresii ochorenia opätovne liečení. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 8 týždňov počas prvých 12 mesiacov a následne každých 12 týždňov.

Pacienti boli zaradení bez ohľadu na úroveň expresie nádorovej PD-L1. Ak boli k dispozícii archívne vzorky nádorového tkaniva odobratého pred chemoradiačnou liečbou, retrospektívne sa analyzovali na expresiu PD-L1 na nádorových bunkách použitím metódy VENTANA PD-L1 (SP263) IHC. Zo 713 randomizovaných pacientov poskytlo 63 % pacientov vzorku tkaniva, ktorá mala dostatočnú kvalitu a kvantitu na stanovenie expresie PD-L1 a u 37 % bola expresia neznáma.

Demografické charakteristiky a východiskové charakteristiky ochorenia boli medzi skupinami štúdie rovnomerne vyvážené. Východiskové demografické charakteristiky celkovej populácie štúdie boli nasledovné: muži (70 %), vek ≥ 65 rokov (45 %), vek ≥ 75 rokov (8 %), biela rasa (69 %), ázijská rasa (27 %), iná rasa (4 %), fajčiar v súčasnosti (16 %), bývalý fajčiar (75 %), nefajčiar (9 %), výkonnostný stav podľa ECOG 0 (49 %), výkonnostný stav podľa ECOG 1 (51 %). Charakteristiky ochorenia boli nasledovné: štádium IIIA (53 %), štádium IIIB (45 %), histologický podtyp skvamózny (46 %), neskvamózny (54 %). U 451 pacientov s dostupnou expresiou PD-L1 bolo 67 % s TC ≥ 1 % [PD-L1 TC 1-24 % (32 %), PD-L1 TC ≥ 25 % (35 %)] a 33 % bolo TC < 1 %.

Dvomi primárnymi koncovými ukazovateľmi štúdie boli prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) a celkové prežívanie (overall survival, OS) pri IMFINZI oproti placebo. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali PFS po 12 mesiacoch (PFS 12) a 18 mesiacoch (PFS 18) od randomizácie a čas od randomizácie do druhej progresie (time from randomisation to second progression, PFS2). PFS sa posudzovalo zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (blinded independent central review, BICR) podľa RECIST verzie 1.1.

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v liečebnej skupine s IMFINZI v porovnaní so skupinou s placebom [pomer rizika (hazard ratio, HR)=0,52 (95 % IS: 0,42; 0,65), p < 0,0001]. Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS v liečebnej skupine s IMFINZI v porovnaní so skupinou s placebom [HR=0,68 (95 % IS: 0,53; 0,87), p=0,00251].

V analýze 5-ročného sledovania s mediánom sledovania 34,2 mesiacov IMFINZI naďalej preukazovalo zlepšenie OS a PFS v porovnaní s placebom. Výsledky OS a PFS z primárnej analýzy a analýzy sledovania sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdiu PACIFIC

	Primárna analýza ^a		Analýza 5-ročného sledovania ^b	
	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)
OS				
Počet úmrtí (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)	264 (55,5 %)	155 (65,4 %)
Medián (mesiace) (95 % IS)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)	47,5 (38,1; 52,9)	29,1 (22,1; 35,1)
HR (95 % IS)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
2-stranná p-hodnota	0,00251			
OS po 24 mesiacoch (%) (95 % IS)	66,3 % (61,7 %; 70,4 %)	55,6 % (48,9 %; 61,3 %)	66,3 % (61,8 %; 70,4 %)	55,3 % (48,6 %; 61,4 %)
p-hodnota	0,005			
OS po 48 mesiacoch (%) (95 % IS)			49,7 % (45,0 %; 54,2 %)	36,3 % (30,1 %; 42,6 %)
OS po 60 mesiacoch (%) (95 % IS)			42,9 % (38,2 %; 47,4 %)	33,4 % (27,3 %; 39,6 %)

	Primárna analýza ^a		Analýza 5-ročného sledovania ^b	
	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)
PFS				
Počet prípadov (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)	268 (56,3 %)	175 (73,8 %)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	16,9 (13,0; 23,9)	5,6 (4,8; 7,7)
HR (95 % IS)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
p-hodnota	p < 0,0001			
PFS po 12 mesiacoch (%) (95 % IS)	55,9 % (51,0 %; 60,4 %)	35,3 % (29,0 %; 41,7 %)	55,7 % (51,0 %; 60,2 %)	34,5 % (28,3 %; 40,8 %)
PFS po 18 mesiacoch (%) (95 % IS)	44,2 % (37,7 %; 50,5 %)	27,0 % (19,9 %; 34,5 %)	49,1 % (44,2 %; 53,8 %)	27,5 % (21,6 %; 33,6 %)
PFS po 48 mesiacoch (%) (95 % IS)			35,0 % (29,9 %; 40,1 %)	19,9 % (14,4 %; 26,1 %)
PFS po 60 mesiacoch (%) (95% IS)			33,1 % (28,0 %; 38,2 %)	19,0 % (13,6 %; 25,2 %)
PFS2^c				
Medián PFS2 (mesiace) (95 % IS)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95 % IS)	0,58 (0,46; 0,73)			
p-hodnota	p < 0,0001			

^a Primárna analýza PFS pri ukončení zberu údajov 13. februára 2017. Primárna analýza OS a PFS2 pri ukončení zberu údajov 22. marca 2018.

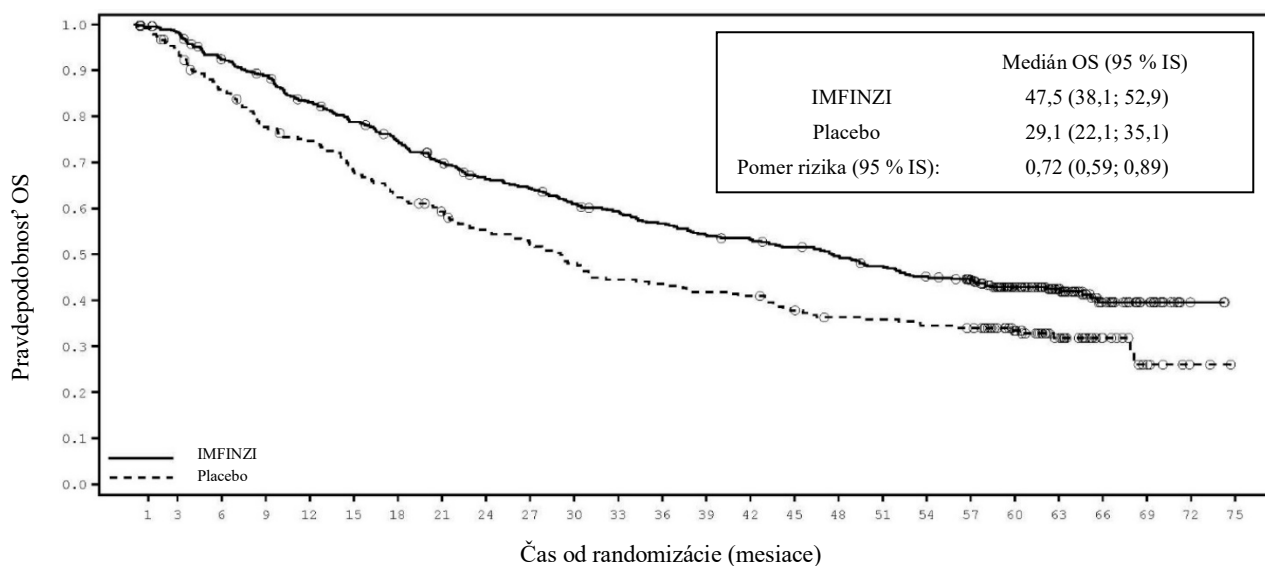
^b Analýza sledovania OS a PFS pri ukončení zberu údajov 11. januára 2021.

^c PFS2 je definované ako čas od dátumu randomizácie až do dátumu druhej progresie (definovanej podľa miestnej štandardnej klinickej praxe) alebo úmrtia.

NR: nedosiahol sa

Kaplanove-Meierove krivky pre OS a PFS z analýzy 5-ročného sledovania sú uvedené na obrázkoch 1 a 2.

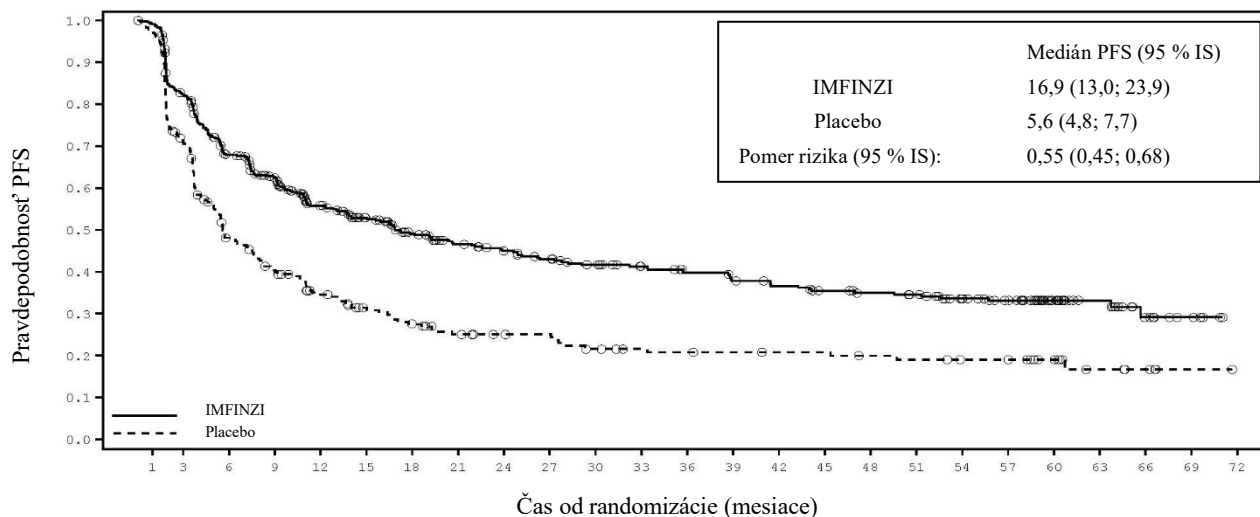
Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka OS



Počet pacientov v riziku

Mesiac	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	476	464	431	414	385	364	343	319	298	289	273	264	252	241	236	227	218	207	196	183	134	91	40	18	2	0
Placebo	237	220	199	179	171	156	143	133	123	116	107	99	97	93	91	83	78	77	74	72	56	33	16	7	2	0

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka PFS



Počet pacientov v riziku

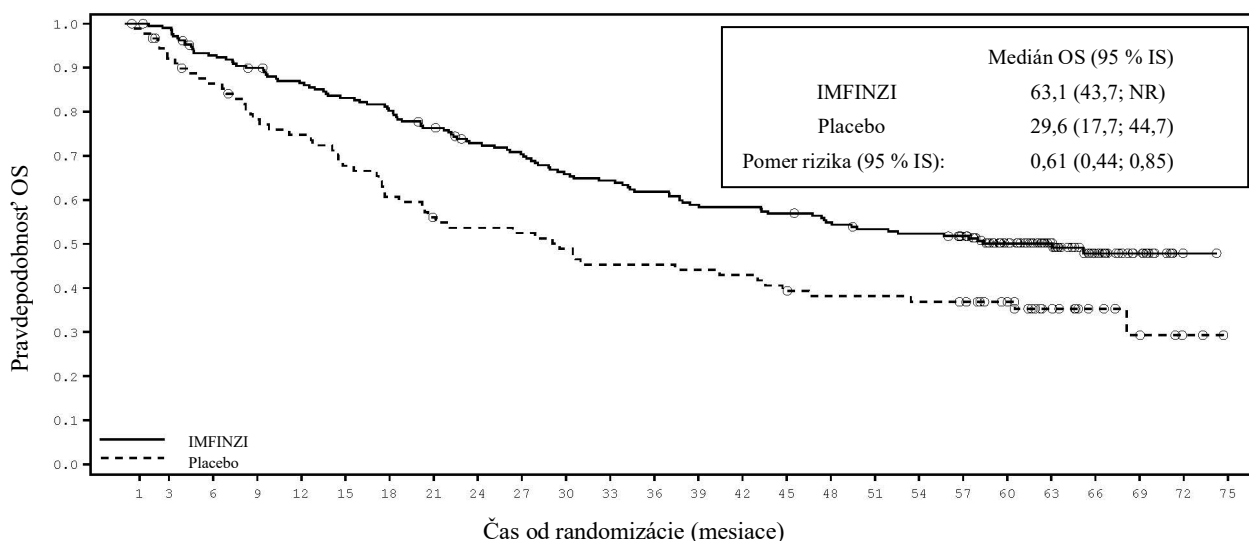
Mesiac	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

Zlepšenia PFS a OS v prospech pacientov dostávajúcich IMFINZI v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo boli pozorované konzistentne vo všetkých vopred definovaných analyzovaných podskupinách, vrátane etnickej príslušnosti, veku, pohlavia, fajčenia v anamnéze, stavu mutácie EGFR a histológie.

Post-hoc analýzy podskupiny na základe expresie PD-L1

Na vyhodnotenie účinnosti na základe expresie PD-L1 nádorovými bunkami ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) a u pacientov, u ktorých nebolo možné stanoviť stav PD-L1 (PD-L1 neznáme) boli vykonané doplnujúce analýzy podskupiny. Výsledky PFS a OS z analýzy 5-ročného sledovania sú zhrnuté na obrázkoch č. 3, 4, 5 a 6.

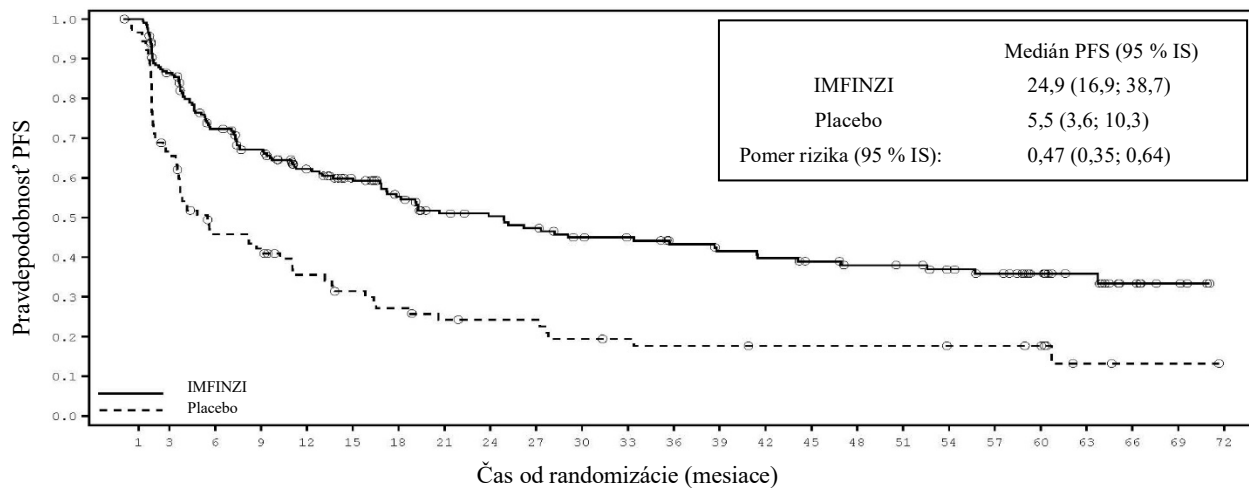
Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka OS pre PD-L1 TC $\geq 1\%$



Počet pacientov v riziku

Mesiac	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

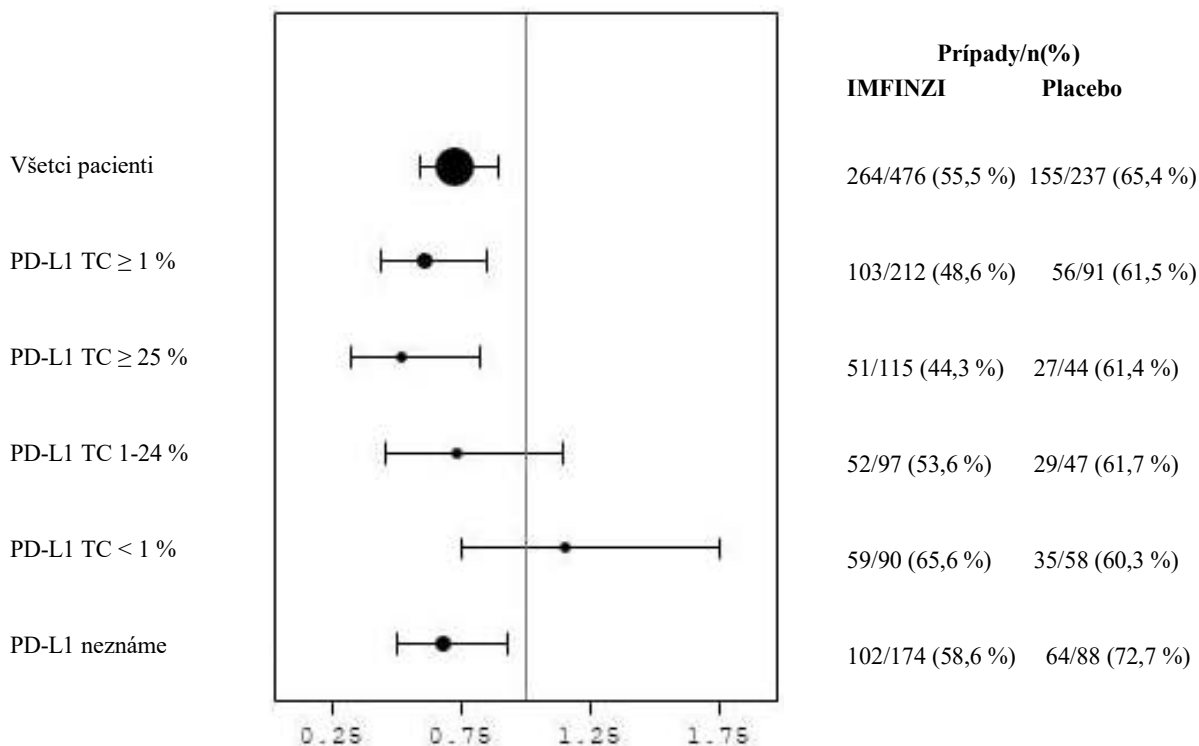
Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka PFS pre PD-L1 TC ≥ 1 %



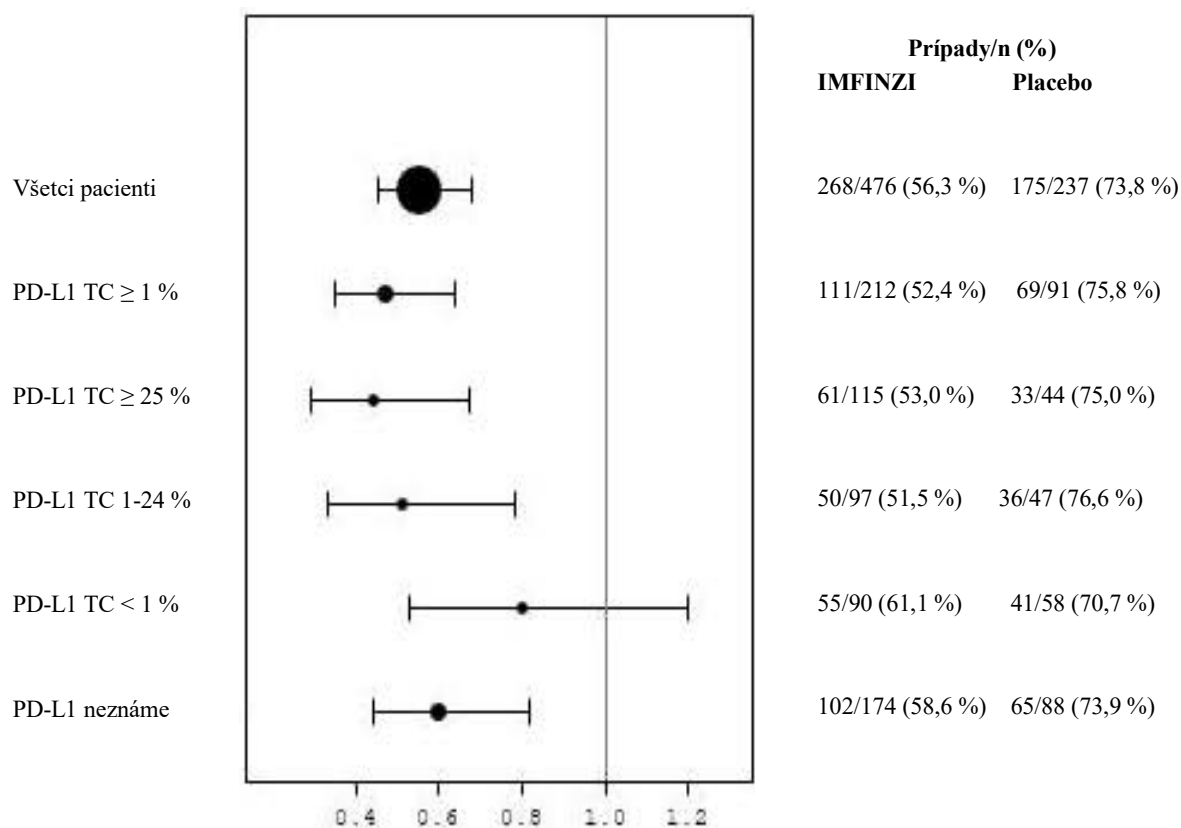
Počet pacientov v riziku

Mesiac	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0
Placebo	91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	9	9	8	8	7	2	1	1	0

Obrázok 5. Stromový graf (forest plot) OS podľa expresie PD-L1



Obrázok 6: Stromový graf (forest plot) PFS podľa expresie PD-L1



Celkovo bol profil bezpečnosti durvalumabu v podskupine PD-L1 TC \geq 1 % konzistentný s populáciou so zámerom liečiť, rovnako ako v podskupine PD-L1 TC < 1 %.

Výsledky hlásené pacientom (patient-reported outcomes, PRO)

Príznaky hlásené pacientom, aktivita a kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL) boli zozbierané s použitím dotazníka EORTC QLQ-C30 a jeho modulu pre karcinóm pľúc (EORTC QLQ-LC13). Dotazníky LC13 a C30 sa hodnotili na začiatku, každé 4 týždne počas prvých 8 týždňov, následne každých 8 týždňov až do uplynutia obdobia liečby alebo do ukončenia liečby IMFINZI kvôli toxicite alebo progresii ochorenia. Dodržiavanie (compliance) bolo podobné medzi liečebnými skupinami s IMFINZI a placebom (83 % oproti 85,1 % vyplnených hodnotiteľných dotazníkov celkovo).

Medzi skupinami s IMFINZI a placebom sa východiskovo nepozorovali žiadne rozdiely v príznakoch hlásených pacientom, aktivite a HRQoL. Počas trvania štúdie až do 48. týždňa sa medzi skupinami s IMFINZI a placebom nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v príznakoch, aktivite a HRQoL (na základe hodnotenia rozdielu \geq 10 bodov).

NSCLC – štúdia POSEIDON

Štúdia POSEIDON bola navrhnutá na hodnotenie účinnosti IMFINZI s tremelimumabom alebo bez neho v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. Štúdia POSEIDON bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia u 1 013 pacientov s metastatickým NSCLC bez senzitivizujúcej mutácie receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR) alebo genómových aberácií kinázy anaplastického lymfómu (ALK) v nádore. Pacienti s histologicky alebo cytologicky zdokumentovaným metastatickým NSCLC boli spôsobilí na zaradenie do štúdie. Pacienti nedostali žiadnu predchádzajúcu chemoterapiu ani inú systémovú liečbu metastatického NSCLC. Pred randomizáciou mali pacienti stav PD-L1 v nádore potvrdený použitím metódy Ventana PD-L1 (SP263). Výkonnostný stav pacientov pri zaradení do štúdie bol podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization, WHO)/Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 alebo 1.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnymi alebo predchádzajúcimi zdokumentovanými autoimunitnými poruchami; aktívnymi a/alebo neliečenými mozgovými metastázami; imunodeficienciou v anamnéze; pacienti užívajúci systémové imunosupresíva v priebehu 14 dní pred začiatkom liečby IMFINZI alebo tremelimumabom s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov; s aktívnou tuberkulózou alebo hepatitídou typu B alebo C alebo s infekciou HIV alebo pacienti, ktorí dostali živú atenuovanú očkovaciu látku v priebehu 30 dní pred alebo po začiatku liečby IMFINZI a/alebo tremelimumabom (pozri časť 4.4).

Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 na nádorových bunkách (tumour cells, TC) ($TC \geq 50\%$ oproti $TC < 50\%$), štádia ochorenia (štádium IVA oproti štádiu IVB, podľa Amerického spoločného výboru pre rakovinu (American Joint Committee on Cancer), 8. vydanie) a histológie (neskvamózny oproti skvamózny).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na podávanie:

- 1. skupina: IMFINZI 1 500 mg s tremelimumabom 75 mg a chemoterapiou na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledovalo IMFINZI 1 500 mg v monoterapii každé 4 týždne. Piata dávka tremelimumabu 75 mg sa podala v 16. týždni spolu so 6. dávkou IMFINZI.
- 2. skupina: IMFINZI 1 500 mg s chemoterapiou na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledovalo IMFINZI 1 500 mg v monoterapii každé 4 týždne.
- 3. skupina: Chemoterapia na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov. Pacienti mohli dostať ďalšie 2 cykly (celkovo 6 cyklov po randomizácii) podľa klinickej indikácie a na základe rozhodnutia skúšajúceho.

Pacienti v 3 liečebných skupinách dostávali jeden z nasledujúcich režimov chemoterapie na základe histológie:

- Neskvamózny NSCLC
 - Pemetrexed 500 mg/m^2 s karboplatinou AUC 5-6 alebo cisplatinou 75 mg/m^2 každé 3 týždne. Ak to skúšajúci neposúdil ako kontraindikáciu, mohla sa podávať udržiavacia liečba pemetrexedom.
- Skvamózny NSCLC
 - Gemcitabín $1\ 000$ alebo $1\ 250 \text{ mg/m}^2$ v 1. a 8. deň s cisplatinou 75 mg/m^2 alebo karboplatinou AUC 5-6 v 1. deň každé 3 týždne.
- Neskvamózny alebo skvamózny NSCLC
 - Nab-paklitaxel 100 mg/m^2 v 1., 8. a 15. deň s karboplatinou AUC 5-6 v 1. deň každé 3 týždne.

Tremelimumab sa podával maximálne v 5 dávkach, pokiaľ nedošlo k progresii ochorenia alebo neprijateľnej toxicite. Podávanie IMFINZI a podľa histológie udržiavacia liečba pemetrexedom (ak sa použila) pokračovali až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo v 6. a 12. týždni od randomizácie a následne každých 8 týždňov až do potvrdenej objektívnej progresie ochorenia. Hodnotenie prežívania sa vykonávalo každé 2 mesiace po ukončení liečby.

Dvomi primárnymi koncovými ukazovateľmi štúdie boli PFS a OS pri IMFINZI + chemoterapia na báze platiny oproti samotnej chemoterapii na báze platiny. Koncovými sekundárnymi ukazovateľmi štúdie boli pri IMFINZI + tremelimumab + chemoterapia na báze platiny a samotnej chemoterapii na báze platiny PFS a OS. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali mieru objektívnej odpovede (ORR) a dĺžku trvania odpovede (duration of response, DoR). PFS, ORR a DoR sa posudzovali pomocou BICR podľa RECIST verzie 1.1.

Demografické charakteristiky a východiskové charakteristiky ochorenia boli medzi skupinami štúdie rovnomerne vyvážené. Východiskové demografické charakteristiky celkovej populácie štúdie boli nasledovné: muži (76 %), vek ≥ 65 rokov (47,1 %), vek ≥ 75 rokov (11,3 %), medián veku 64 rokov (rozsah: 27 až 87 rokov), biela rasa (55,9 %), ázijská rasa (34,6 %), čierna alebo afroamerická rasa (2,0 %), iná rasa (7,6 %), non-hispánska alebo latinskoamerická rasa (84,2 %), súčasný alebo bývalý

fajčiar (78,0 %), výkonnosť stav podľa WHO/ECOG 0 (33,4 %), výkonnosť stav podľa WHO/ECOG 1 (66,5 %). Charakteristiky ochorenia boli nasledovné: štádium IVA (50,0 %), štádium IVB (49,6 %), histologický podtyp skvamózny (36,9 %), neskvamózny (62,9 %), mozgové metastázy (10,5 %), expresia PD-L1 TC \geq 50 % (28,8 %), expresia PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS pri IMFINZI + tremelimumab + chemoterapia na báze platiny oproti samotnej chemoterapii na báze platiny. IMFINZI + tremelimumab + chemoterapia na báze platiny preukázali štatisticky významné zlepšenie PFS oproti samotnej chemoterapii na báze platiny. Výsledky sú zhrnuté nižšie.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v štúdiu POSEIDON

	1. skupina: IMFINZI + tremelimumab + chemoterapia na báze platiny (n=338)	3. skupina: chemoterapia na báze platiny (n=337)
OS^a		
Počet úmrtí (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95 % IS) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-hodnota ^c	0,00304	
PFS^a		
Počet udalostí (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95 % IS) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-hodnota ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Úplná odpoveď n (%)	2 (0,6)	0
Čiastočná odpoveď n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medián DoR (mesiace) (95% IS)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analýza PFS pri ukončení zberu údajov 24. júla 2019 (medián sledovania 10,15 mesiacov). Analýza OS pri ukončení zberu údajov 12. marca 2021 (medián sledovania 34,86 mesiacov). Hranice pre vyhlásenie účinnosti (1. skupina oproti 3. skupine: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-stranné) boli stanovené pomocou „Lan-DeMets alfa spending function“, ktorá sa približuje O’Brienovmu Flemingovmu prístupu. PFS sa hodnotilo pomocou BICR podľa RECIST v1.1.

^b HR sú odvodené s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík stratifikovaného podľa PD-L1, histológie a štádia ochorenia.

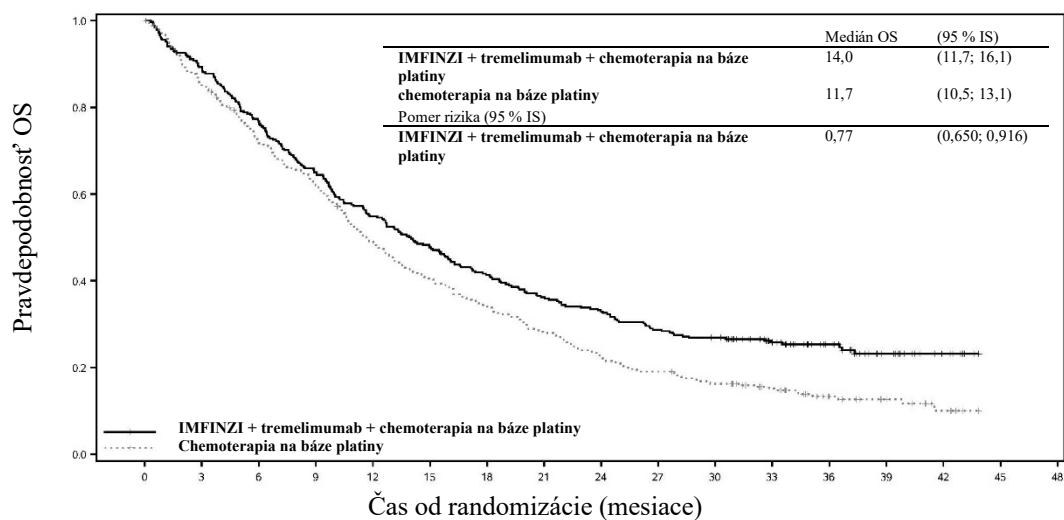
^c Dvojstranná p-hodnota je založená na log-rank teste stratifikovanom podľa PD-L1, histológie a štádia ochorenia.

^d Potvrdená objektívna odpoveď.

^e Post-hoc analýza.

NR = Nedosiahol sa, IS = Interval spoľahlivosti

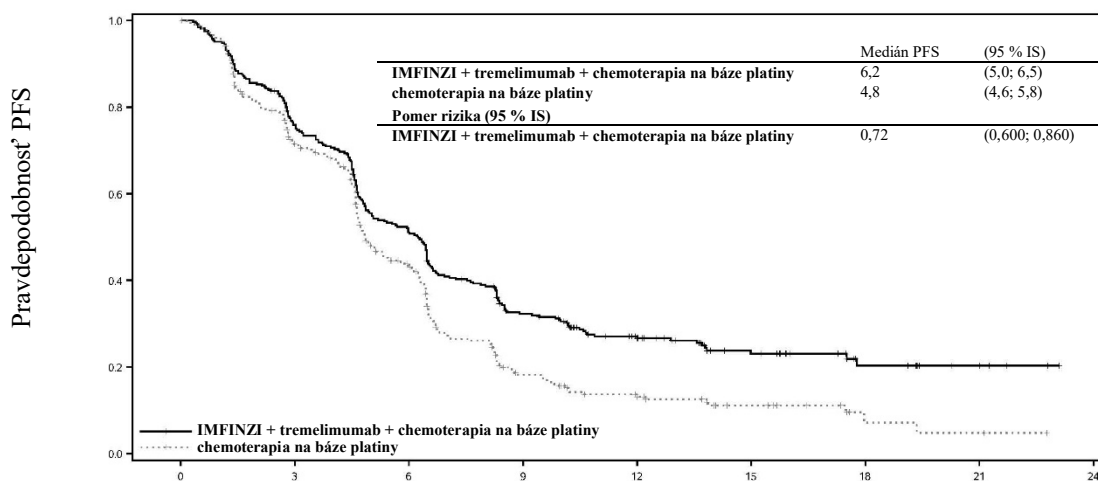
Obrázok 7: Kaplanova-Meierova krivka OS



Počet pacientov v riziku

Mesiac	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + chemoterapia na báze platiny	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemoterapia na báze platiny	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Obrázok 8: Kaplanova-Meierova krivka PFS

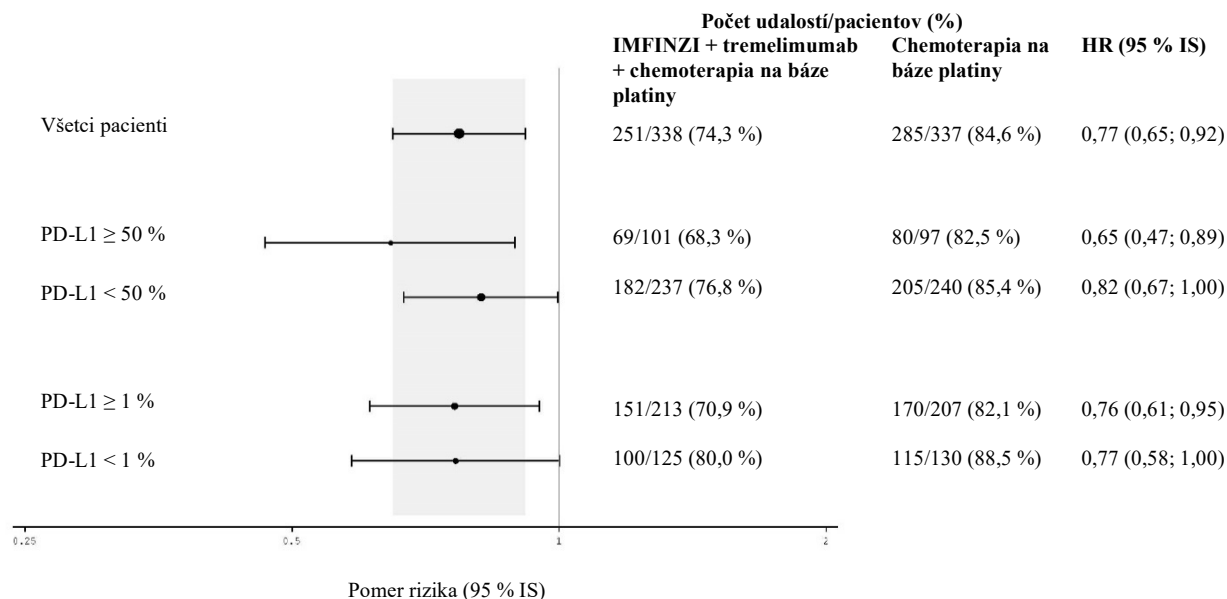


Počet pacientov v riziku

Mesiac	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + chemoterapia na báze platiny	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemoterapia na báze platiny	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Na obrázku 9 sú zhrnuté výsledky účinnosti OS podľa expresie PD-L1 v nádore v rámci analýz vopred špecifikovaných podskupín.

Obrázok 9: Stromový graf (forest plot) OS podľa expresie PD-L1 pri IMFINZI + tremelimumab + chemoterapia na báze platiny oproti samotnej chemoterapii na báze platiny



Populácia starších osôb

V štúdií POSEIDON bolo celkovo 75 pacientov vo veku ≥ 75 rokov zaradených do skupín IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny ($n=35$) a samotná chemoterapia na báze platiny ($n=40$). V tejto podskupine štúdie sa pozoroval HR 1,05 (95 % IS: 0,64; 1,71) pre OS pri IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny oproti chemoterapii na báze platiny. Vzhľadom na prieskumný charakter tejto analýzy podskupiny nie je možné vyvodit' definitívne závery, avšak pri zvažovaní tohto režimu u starších pacientov sa odporúča opatrnosť.

SCLC – štúdia CASPIAN

Štúdia CASPIAN bola navrhnutá na hodnotenie účinnosti IMFINZI s tremelimumabom alebo bez neho v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou. Štúdia CASPIAN bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia u 805 pacientov s ES-SCLC, ktorí neboli v minulosti liečení, s výkonnostným stavom podľa WHO/ECOG 0 alebo 1, s telesnou hmotnosťou > 30 kg, u ktorých bola vhodná liečba chemoterapeutickým režimom na báze platiny ako liečba prvej línie pre SCLC, s očakávanou dĺžkou života ≥ 12 týždňov, aspoň s jednou cieľovou léziou podľa RECIST verzie 1.1 a primeranou funkciou orgánov a kostnej drene. Spôsobilí boli aj pacienti s asymptomatickými alebo liečenými metastázami do mozgu. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s rádioterapiou hrudníka v anamnéze; aktívnu primárnou imunodeficienciou v anamnéze; autoimunitnými poruchami vrátane paraneoplastického syndrómu (PNS); aktívnymi alebo predchádzajúcimi zdokumentovanými autoimunitnými alebo zápalovými poruchami; pacienti užívajúci systémové imunosupresíva v priebehu 14 dní pred prvou dávkou liečby s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov; s aktívnou tuberkulózou alebo hepatitídou typu B alebo C alebo s infekciou HIV alebo pacienti, ktorí dostali živú atenuovanú očkovaciu látku v priebehu 30 dní pred alebo po začiatku liečby IMFINZI.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa plánovanej liečby na báze platiny (karboplatina alebo cisplatina) v 1. cykle.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na podávanie:

- 1. skupina: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozid + karboplatina alebo cisplatina.
- 2. skupina: IMFINZI 1 500 mg + etopozid + karboplatina alebo cisplatina.
- 3. skupina: karboplatina (AUC 5 alebo 6 mg/ml/min) alebo cisplatina (75 – 80 mg/m²) v 1. deň + etopozid (80 – 100 mg/m²) intravenózne v 1., 2. a 3. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 – 6 cyklov.

U pacientov randomizovaných do 1. a 2. skupiny bola liečba etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou následne po randomizácii obmedzená na 4 cykly podľa schémy podávania každé 3 týždne. Liečba IMFINZI v monoterapii pokračovala každé 4 týždne do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Pokračovanie podávania IMFINZI v monoterapii bolo povolené aj nad rámec progresie ochorenia, pokiaľ bol pacient klinicky stabilizovaný a podľa hodnotenia skúšajúceho liečba pre pacienta predstavovala klinický prínos.

Pacienti randomizovaní do 3. skupiny mohli dostávať celkovo až 6 cyklov liečby etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou. Po absolvovaní liečby etopozidom + platinou, bolo PCI na základe zváženia skúšajúceho povolené iba v 3. skupine.

Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo v 6. a 12. týždni od randomizácie a následne každých 8 týždňov až do potvrdenej objektívnej progresie ochorenia. Hodnotenie prežívania sa vykonávalo každé 2 mesiace po ukončení liečby.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo OS pri IMFINZI + etopozid + platina (2. skupina) oproti samotnému etopozidu + platina (3. skupina) a pri IMFINZI + tremelimumab + etopozid + platina (1. skupina) oproti samotnému etopozidu + platina (3. skupina). Koncovým sekundárnym ukazovateľom bolo PFS. Ďalšie sekundárne koncové ukazovatele boli ORR, medzníky OS a PFS a PRO. PFS a ORR sa posudzovali hodnotením skúšajúceho podľa RECIST verzie 1.1.

Demografické charakteristiky a východiskové charakteristiky ochorenia boli medzi dvoma skupinami štúdie (268 pacientov v 2. skupine a 269 pacientov v 3. skupine) rovnomerne vyvážené. Východiskové demografické charakteristiky celkovej populácie štúdie boli nasledovné: muži (69,6 %), vek \geq 65 rokov (39,6 %), medián veku 63 rokov (rozsah: 28 až 82 rokov), biela rasa (83,8 %), ázijská rasa (14,5 %), čierna alebo afroamerická rasa (0,9 %), iná rasa (0,6 %), non-hispánska alebo latinskoamerická rasa (96,1 %), fajčiar v súčasnosti alebo bývalý fajčiar (93,1 %), nefajčiar (6,9 %), výkonnostný stav podľa WHO/ECOG 0 (35,2 %), výkonnostný stav podľa WHO/ECOG 1 (64,8 %), ochorenie štádia IV 90,3 %, 24,6 % pacientov dostávalo cisplatinu a 74,1 % pacientov dostávalo karboplatinu. V 3. skupine dostalo 56,8 % pacientov 6 cyklov liečby etopozidom + platinou a 7,8 % pacientov podstúpilo PCI.

V rámci plánovanej predbežnej (primárnej) analýzy štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS pri IMFINZI + etopozid + platina (2. skupina) oproti samotnému etopozidu + platina (3. skupina) [HR=0,73 (95 % IS: 0,591; 0,909), p=0,0047]. IMFINZI + etopozid + platina preukázali oproti samotnému etopozidu + platina zlepšenie PFS, hoci to nebolo formálne testované na významnosť [HR=0,78 (95 % IS: 0,645; 0,936)].

Výsledky PFS, ORR a dĺžky trvania odpovede (duration of response, DoR) z plánovanej finálnej analýzy (DCO: 27. januára 2020) sú zhrnuté v tabuľke 7. Kaplanova-Meierova krivka PFS je znázornená na obrázku 11.

Výsledky OS s plánovanou analýzou dlhodobého sledovania OS (DCO: 22. marca 2021) (medián sledovania: 39,3 mesiacov) sú uvedené v tabuľke 7. IMFINZI + etopozid + platina (2. skupina) oproti etopozidu + platina (3. skupina) naďalej preukazovalo pretrvávajúce zlepšenie OS. Kaplanova-Meierova krivka OS je znázornená na obrázku 10.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti v štúdiu CASPIAN

	Finálna analýza ^a		Analýza dlhodobého sledovania ^b	
	2. skupina: IMFINZI + etopozid + karboplatina alebo cisplatina (n=268)	3. skupina: etopozid + karboplatina alebo cisplatina (n=269)	2. skupina: IMFINZI + etopozid + karboplatina alebo cisplatina (n=268)	3. skupina: etopozid + karboplatina alebo cisplatina (n=269)
OS				
Počet úmrtí (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95 % IS) ^{b,c}	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
p-hodnota ^d	0,0032		0,0003	
OS po 18 mesiacoch (%) (95 % IS)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS po 36 mesiacoch (%) (95 % IS)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Počet udalostí (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95 % IS) ^c	0,80 (0,665; 0,959)			
PFS po 6 mesiacoch (%) (95 % IS)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
PFS po 12 mesiacoch (%) (95 % IS)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
ORR n (%) (95 % IS)^e	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Úplná odpoveď n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Čiastočná odpoveď n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Medián DoR (mesiace) (95 % IS)^{e,f}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

^a Finálna analýza PFS, ORR a DoR pri ukončení zberu údajov 27. januára 2020.

^b Analýza dlhodobého sledovania OS pri ukončení zberu údajov 22. marca 2021.

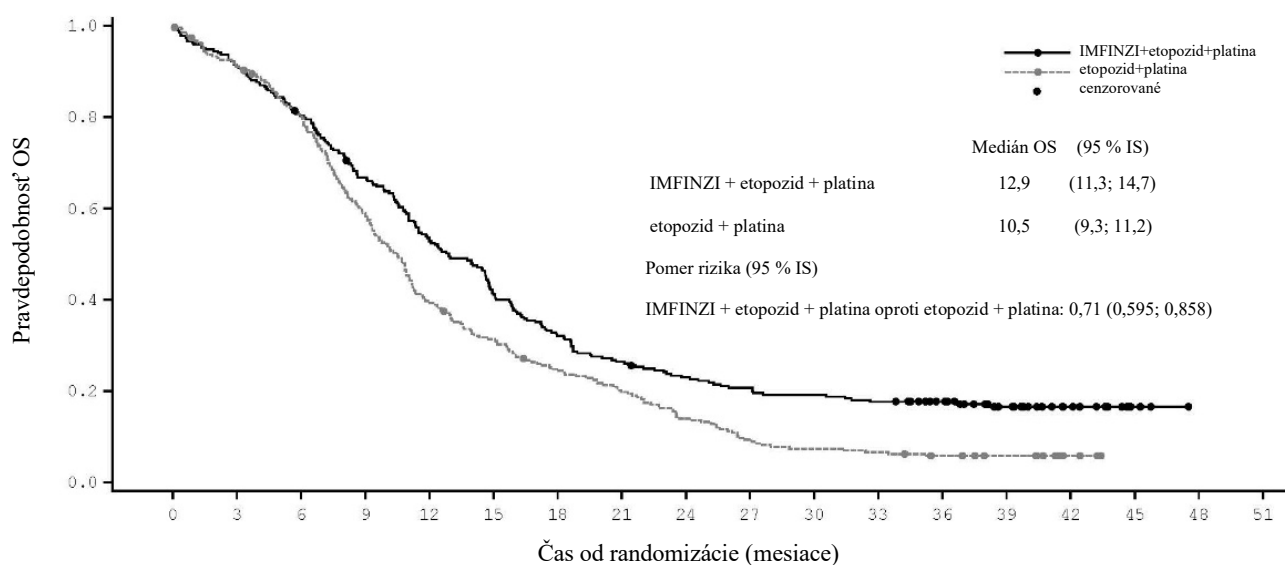
^c Analýza bola vykonaná s použitím stratifikovaného log rank testu s prispôbením pre plánovanú liečbu platinou v rámci 1. cyklu (karboplatina alebo cisplatina) a s použitím rank testov asociačného prístupu.

^d V rámci predbežnej analýzy (ukončenie zberu údajov 11. marca 2019) p-hodnota pre OS bola 0,0047 a dosiahla hodnotu pre potvrdenie štatistickej významnosti 0,0178 pre 4 % celkové 2-stranné alfa, na základe testu „Lan-DeMets alfa spending function“ O'Brienovým-Flemingovým hraničným testom so skutočným počtom pozorovaných udalostí.

^e Potvrdená objektívna odpoveď.

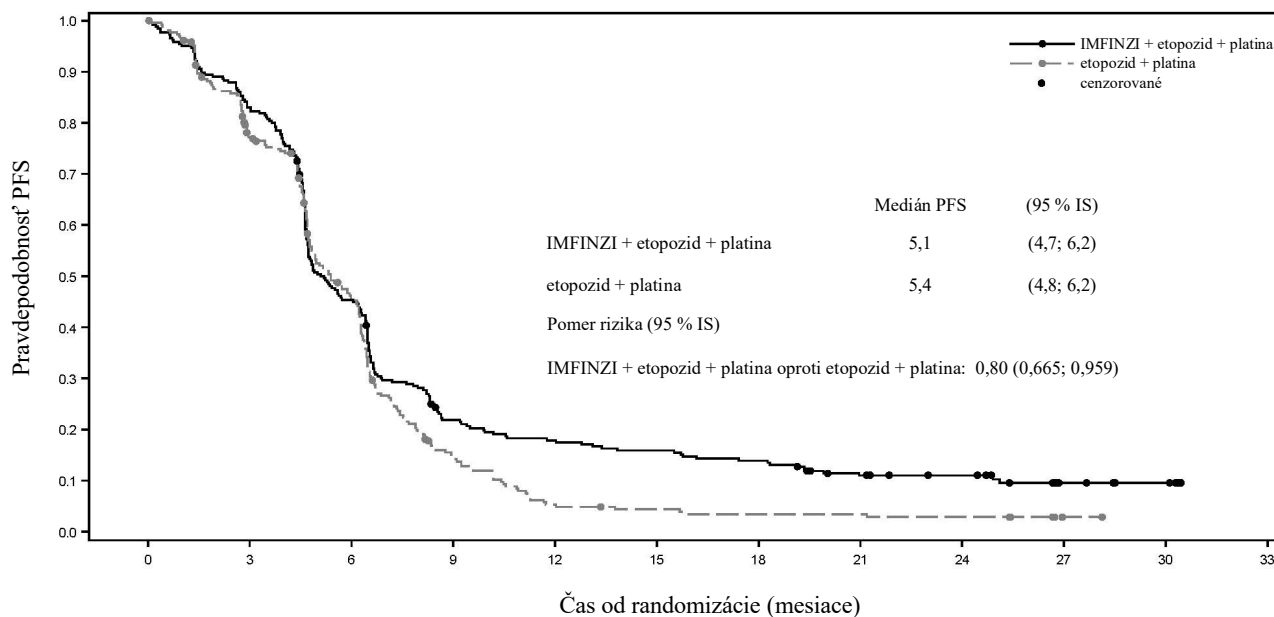
^f Post-hoc analýza.

Obrázok 10: Kaplanova-Meierova krivka OS



Počet pacientov v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + etopozid + platina	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
etopozid + platina	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Obrázok 11: Kaplanova-Meierova krivka PFS



Počet pacientov v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etopozid + platina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etopozid + platina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Analýza podskupín

Napriech vopred špecifikovanými podskupinami na základe demografických charakteristík, geografickej oblasti, užívania karboplatiny alebo cisplatiny a charakteristík ochorenia sa konzistentne pozorovali zlepšenia OS v prospech pacientov liečených IMFINZI + etopozid + platina v porovnaní s pacientmi liečenými samotným etopozidom + platinou.

BTC – štúdia TOPAZ-1

Štúdia TOPAZ-1 bola navrhnutá na hodnotenie účinnosti IMFINZI v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou. Štúdia TOPAZ-1 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia u 685 pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým BTC (vrátane intrahepatálneho a extrahepatálneho cholangiokarcinómu a karcinómu žľazníka) a s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 alebo 1. Pacienti nedostávali predchádzajúcu liečbu pokročilého/neresekovateľného štádia. Zaradení boli pacienti, u ktorých sa objavilo rekurentné ochorenie > 6 mesiacov po chirurgickom zákroku a/alebo ukončení adjuvantnej liečby. Pacienti museli mať adekvátnu funkciu orgánov a kostnej drene a prijateľné hladiny bilirubínu v sére ($\leq 2,0$ -násobok hornej hranice normálu (ULN)) a akákoľvek klinicky významná obštrukcia žlčových ciest musela byť pred randomizáciou odstránená.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s karcinómom ampuly, s metastázami v mozgu, aktívnymi alebo predchádzajúcimi zdokumentovanými autoimunitnými alebo zápalovými poruchami; infekciou HIV alebo aktívnymi infekciami vrátane tuberkulózy alebo hepatitídy typu C alebo pacienti užívajúci systémové imunosupresíva v priebehu 14 dní pred prvou dávkou IMFINZI. Pacienti s aktívnou HBV mohli byť zaradení, ak dostávali antivírusovú liečbu.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu ochorenia (primárne neresekovateľné verus rekurentné) a miesta primárneho nádoru (intrahepatálny cholangiokarcinóm verus extrahepatálny cholangiokarcinóm verus karcinóm žľazníka).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie:

- 1. skupina: IMFINZI 1 500 mg podaný 1. deň + gemcitabín 1 000 mg/m² a cisplatina 25 mg/m² (obe podané 1. a 8. deň) každé 3 týždne (21 dní) počas až 8 cyklov, po ktorých nasledoval IMFINZI 1 500 mg každé 4 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity, alebo
- 2. skupina: placebo podané 1. deň + gemcitabín 1 000 mg/m² a cisplatina 25 mg/m² (obe podané 1. a 8. deň) každé 3 týždne (21 dní) počas až 8 cyklov, po ktorých nasledovalo placebo každé 4 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo každých 6 týždňov počas prvých 24 týždňov od randomizácie a následne každých 8 týždňov až do potvrdenej objektívnej progresie ochorenia.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo OS, kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo PFS. Ďalšie sekundárne koncové ukazovatele boli ORR, DoR a PRO. PFS, ORR a DoR sa posudzovali hodnotením skúšajúceho podľa RECIST verzie 1.1.

Demografické charakteristiky a východiskové charakteristiky ochorenia boli medzi dvoma skupinami štúdie (341 pacientov v 1. skupine a 344 pacientov v 2. skupine) dobre vyvážené. Východiskové demografické charakteristiky celkovej populácie štúdie boli nasledovné: muži (50,4 %), vek < 65 rokov (53,3 %), biela rasa (37,2 %), ázijská rasa (56,4 %), čierna alebo afroamerická rasa (2,0 %), iná rasa (4,2 %), non-hispánska alebo latinskoamerická rasa (93,1 %), výkonnostný stav podľa ECOG 0 (49,1 %) oproti výkonnostný stav 1 (50,9 %), miesto primárneho nádoru (intrahepatálne žľaznody 55,9 %, extrahepatálne žľaznody 19,1 % a žľazník 25,0 %), stav ochorenia [rekurentné (19,1 %) oproti neresekovateľné (80,7 %), metastatické (86,0 %) oproti lokálne pokročilé (13,9 %)]. Expresia PD-L1 sa hodnotila na nádorových a imunitných bunkách použitím testu Ventana PD-L1 (SP263) a algoritmu TAP (tumor area positivity), pričom 58,7 % pacientov malo TAP ≥ 1 % a 30,1 % malo TAP < 1 %.

OS a PFS boli formálne testované v predbežne plánovanej priebežnej analýze (ukončenie zberu údajov 11. augusta 2021) po mediáne sledovania 9,8 mesiacov. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 8 a na obrázku 13. Zrelosť údajov pre OS bola 62 % a pre PFS 84 %. IMFINZI + chemoterapia (1. skupina) preukázali štatisticky významné zlepšenie v OS a PFS v porovnaní s placebom + chemoterapia (2. skupina).

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti v štúdiu TOPAZ-1^a

	IMFINZI + gemcitabín a cisplatína (n=341)	placebo + gemcitabín a cisplatína (n=344)
OS		
Počet úmrtí (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)^b	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (95 % IS) ^c	0,80 (0,66; 0,97)	
p-hodnota ^{c,d}	0,021	
Medián sledovania u všetkých pacientov (mesiace)	10,2	9,5
PFS		
Počet udalostí (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)^b	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (95 % IS) ^c	0,75 (0,63; 0,89)	
p-hodnota ^{c,e}	0,001	
Medián sledovania u všetkých pacientov (mesiace)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Úplná odpoveď n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Čiastočná odpoveď n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Medián DoR (mesiace) (95 % IS)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Analýza pri ukončení zberu údajov 11. augusta 2021.

^b Vypočítané pomocou Kaplanovej Meierovej metódy. IS pre medián odvodený na základe metódy Brookmeyerovej-Crowleyho metódy.

^c Analýza HR bola vykonaná s použitím stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík a dvojstranná p-hodnota je založená na stratifikovanom log-rank teste, obidve sú upravené podľa stavu ochorenia a miesta primárneho nádoru.

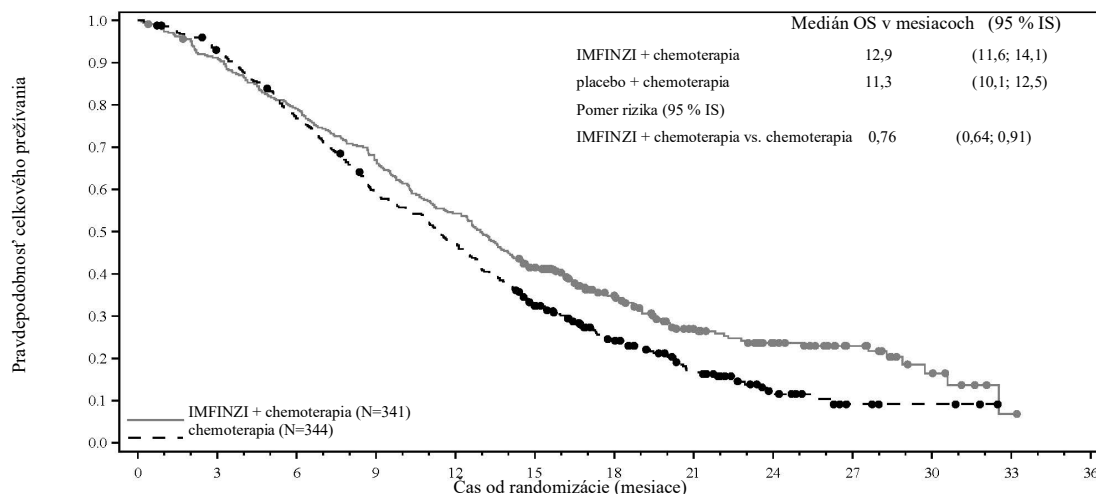
^d V rámci predbežnej analýzy (ukončenie zberu údajov 11. augusta 2021) p-hodnota pre OS bola 0,021 a dosiahla hodnotu pre potvrdenie štatistickej významnosti 0,03 pre 4,9 % celkové 2-stranné alfa, na základe testu „Lan-DeMets alfa spending function“ O’Brienovým-Flemingovým hraničným testom so skutočným počtom pozorovaných udalostí.

^e V rámci predbežnej analýzy (ukončenie zberu údajov 11. augusta 2021) p-hodnota pre PFS bola 0,001 a dosiahla hodnotu pre potvrdenie štatistickej významnosti 0,0481 pre 4,9 % celkové 2-stranné alfa, na základe testu „Lan-DeMets alfa spending function“ Pocockovým hraničným testom so skutočným počtom pozorovaných udalostí.

^f Potvrdená objektívna odpoveď.

Ďalšia plánovaná nadväzujúca analýza OS (ukončenie zberu údajov 25. februára 2022) sa uskutočnila 6,5 mesiacov po predbežnej analýze so zrelosťou údajov pre OS 77 %. IMFINZI + chemoterapia naďalej preukazovali zlepšenie OS oproti samotnej chemoterapii [HR=0,76, (95 % IS: 0,64; 0,91)] a medián sledovania sa predĺžila na 12 mesiacov.

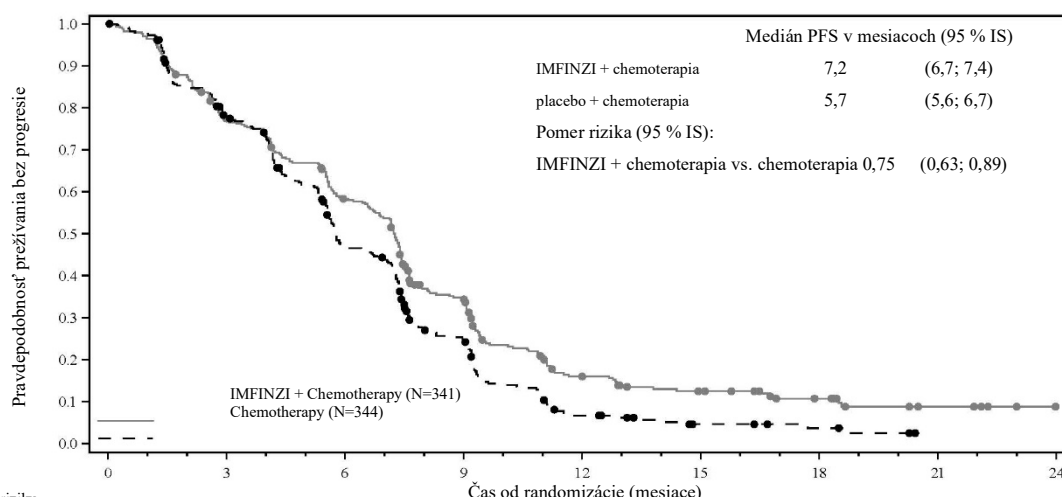
Obrázok 12: Kaplanova-Meierova krivka OS, analýza sledovania OS pri ukončení zberu údajov 25. februára 2022



Počet osôb v riziku

IMFINZI + chemoterapia: 341 331 324 309 294 278 268 252 240 227 208 194 184 169 152 134 117 96 88 74 61 52 47 44 36 33 27 21 17 10 8 5 3 1 0
chemoterapia: 344 337 329 316 298 282 260 241 222 198 187 175 158 138 125 104 92 76 65 53 47 37 29 21 14 11 9 5 3 3 3 2 1 0 0

Obrázok 13: Kaplanova-Meierova krivka PFS, inferenčná (primárna) analýza pri ukončení údajov 11. augusta 2021



Počet osôb v riziku

IMFINZI + chemoterapia: 341 326 296 258 245 221 189 174 106 62 54 38 31 27 25 23 16 15 7 7 5 4 1 0
chemoterapia: 344 327 280 255 237 197 149 137 80 71 39 31 17 14 11 7 7 5 4 2 2 0 0 0 0

HCC – štúdia HIMALAYA

Účinnosť IMFINZI podávaného v monoterapii a v kombinácii s jednorazovou dávkou 300 mg tremelimumabu sa hodnotila v štúdiu HIMALAYA, randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdiu u pacientov s potvrdeným neresekovačným HCC (uHCC), ktorí v minulosti nedostávali systémovú liečbu pre HCC. Štúdia zahŕňala pacientov s Barcelonskou klasifikáciou karcinómu pečene (Barcelona Clinic Liver Cancer) C alebo B (nespôsobilí na lokoregionálnu liečbu) a Childovým-Pughovým skóre A.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s mozgovými metastázami alebo anamnézou mozgových metastáz, koinfekciou vírusom hepatitídy B a hepatitídy C; aktívnym alebo v minulosti zdokumentovaným gastrointestinálnym (GI) krvácaním v priebehu 12 mesiacov; ascitom vyžadujúcim nefarmakologickú intervenciu v priebehu 6 mesiacov; hepatálnou encefalopatiou v priebehu 12 mesiacov pred začatím liečby; aktívnymi alebo v minulosti zdokumentovanými autoimunitnými alebo zápalovými ochoreniami.

Zahrnutí boli aj pacienti s ezofagovými varixami s výnimkou pacientov s aktívnym alebo v minulosti zdokumentovaným GI krvácaním v priebehu 12 mesiacov pred zaradením do štúdie.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa makrovaskulárnej invázie (MVI) (áno oproti nie), etiologie ochorenia pečene (potvrdený vírus hepatitídy B oproti potvrdený vírus hepatitídy C oproti iné) a výkonnostného stavu ECOG (0 oproti 1). V štúdiu HIMALAYA bolo randomizovaných 1 171 pacientov v pomere 1:1:1 na podávanie:

- IMFINZI: durvalumab 1 500 mg každé 4 týždne.
- Tremelimumab 300 mg ako jednorazová dávka + IMFINZI 1 500 mg; následne IMFINZI 1 500 mg každé 4 týždne.
- Sorafenib 400 mg dvakrát denne.

Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 8 týždňov počas prvých 12 mesiacov a následne každých 12 týždňov. Hodnotenie prežívania sa vykonávalo každý mesiac počas prvých 3 mesiacov po ukončení liečby a následne každé 2 mesiace.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola superiorita OS pre porovnanie IMFINZI podávaného v kombinácii s jednou dávkou tremelimumabu oproti sorafenibu. Kľúčovými sekundárnymi cieľmi boli non-inferiorita OS nasledovaná superioritou pre porovnanie IMFINZI oproti sorafenibu. Ďalšie sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali PFS, ORR a DoR na základe hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST verzie 1.1.

Demografické charakteristiky a východiskové charakteristiky ochorenia boli v rámci skupín štúdie rovnomerne vyvážené. Východiskové demografické charakteristiky celkovej populácie štúdie boli nasledovné: muži (83,7 %), vek < 65 rokov (50,4 %), biela rasa (44,6 %), ázijská rasa (50,7 %), čierna alebo afroamerická rasa (1,7 %), iná rasa (2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %); Childovo-Pughovo skóre A (99,5 %), makrovaskulárna invázia (25,2 %), extrahepatálne šírenie (53,4 %), východisková hodnota AFP < 400 ng/ml (63,7 %), východiskové AFP ≥ 400 ng/ml (34,5 %), vírusová etiológia: hepatitída B (30,6 %), hepatitída C (27,2 %), neinfikovaní (42,2 %), hodnotiteľné údaje PD-L1 (86,3 %), pozitivita TAP (Tumour area positivity) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [analýza Ventana PD-L1 (SP263)].

Výsledky sú uvedené v tabuľke 9, na obrázkoch 14 a 15.

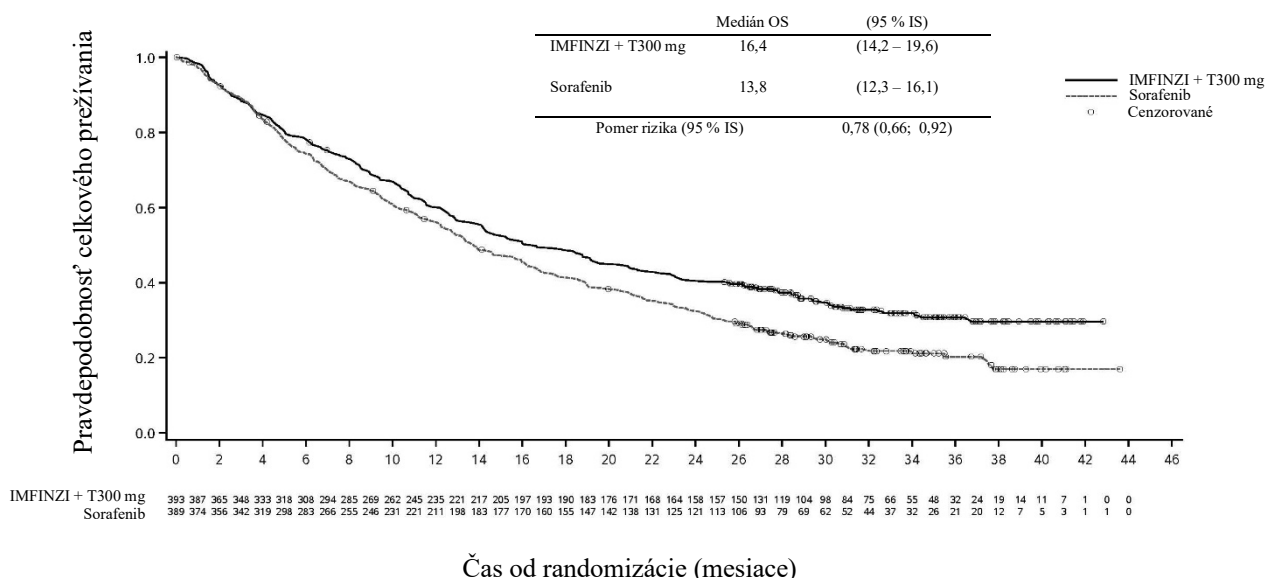
Tabuľka 9: Výsledky účinnosti IMFINZI podávaného v kombinácii s jednorazovou dávkou tremelimumabu 300 mg a IMFINZI podávaného ako monoterapia oproti sorafenibu v štúdiu HIMALAYA

	IMFINZI v kombinácii s 300 mg tremelimumabu (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Dĺžka trvania sledovania			
Medián dĺžky sledovania (mesiace) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Počet úmrtí (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)	16,6 (14,1; 19,1)
HR (95 % IS) ^{b,c}	0,78 (0,66; 0,92)		-
p-hodnota ^d	0,0035		-
HR (95 % IS) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Počet udalostí (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
HR (95 % IS)	0,90 (0,77; 1,05)		-
HR (95 % IS)	-	1,02 (0,88; 1,19)	

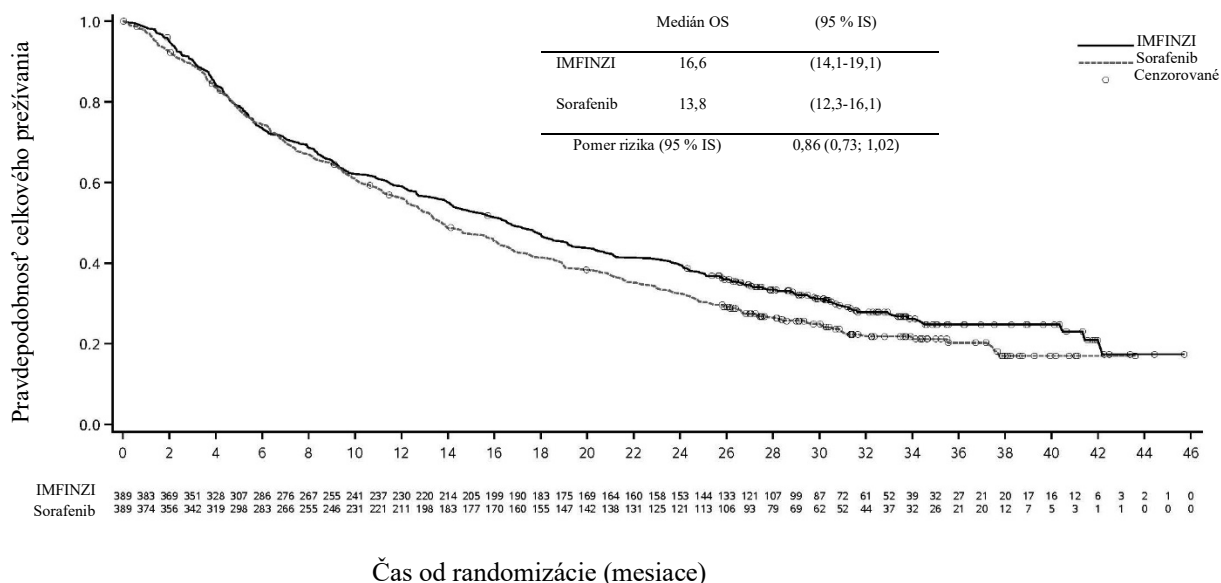
	IMFINZI v kombinácii s 300 mg tremelimumabu (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
ORR			
ORR n (%)^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Úplná odpoveď n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Čiastočná odpoveď n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Medián DoR (mesiace)	22,3	18,4	16,8

- ^a Vypočítané pomocou reverznej Kaplanovej-Meierovej metódy (s reverzným cenzorovacím indikátorom).
- ^b Na základe Coxovho modelu stratifikovaného podľa liečby, etiológie ochorenia pečene (HBV oproti HCV oproti iné), ECOG (0 oproti 1).
- ^c Vypočítané pomocou log-rank testu stratifikovaného podľa liečby, etiológie ochorenia pečene (HBV oproti HCV oproti iné), ECOG (0 oproti 1) a makrovaskulárnej invázie (áno oproti nie).
- ^d Na základe alfa spotrebnej funkcie podľa Lana-DeMetsa (Lan-DeMets alpha spending function) s hraničným testom podľa O'Brien-Fleminga (O'Brien Fleming type boundary) a skutočným počtom pozorovaných udalostí bola hranica pre dosiahnutie štatistickej významnosti pre IMFINZI + 300 mg tremelimumabu oproti sorafenibu 0,0398 (Lan a DeMets, 1983).
- ^e Hranica non-inferiority pre HR (IMFINZI oproti sorafenibu) je 1,08 použitím 95,67 % intervalu spoľahlivosti na základe alfa spotrebnej funkcie podľa Lana-DeMetsa (Lan-DeMets alpha spending function) s hraničným testom podľa O'Brien-Fleminga (O'Brien Fleming type boundary) a skutočným počtom pozorovaných udalostí (Lan a DeMets, 1983). P-hodnota založená na testovaní superiority IMFINZI oproti sorafenibu bola 0,0674 a nedosiahla štatistický význam.
- ^f Potvrdená úplná odpoveď.
- IS = interval spoľahlivosti

Obrázok 14: Kaplanova-Meierova krivka OS IMFINZI podávaného v kombinácii s jednorazovou dávkou 300 mg tremelimumabu



Obrázok 15. Kaplanova-Meierova krivka OS IMFINZI podávaného v monoterapii



Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Štúdia D419EC00001 bola multicentrická, otvorená štúdia na zistenie dávky a rozšírenie dávky na vyhodnotenie bezpečnosti, predbežnej účinnosti a farmakokinetiky IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom, po ktorej nasledovala monoterapia IMFINZI u pediatrických pacientov s pokročilými malígnymi solídnymi nádormi (s výnimkou primárnych nádorov centrálného nervového systému) s progresiou ochorenia, pre ktorých neexistuje štandardná liečba. Do štúdie bolo zaradených 50 pediatrických pacientov vo veku od 1 do 17 rokov s kategóriami primárnych nádorov: neuroblastóm, solídny nádor a sarkóm. Pacienti dostávali 20 mg/kg IMFINZI v kombinácii s 1 mg/kg tremelimumabu alebo 30 mg/kg IMFINZI v kombinácii s 1 mg/kg tremelimumabu intravenózne každé 4 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledovalo IMFINZI ako monoterapia každé 4 týždne. Vo fáze zisťovania dávky kombinovanej liečbe IMFINZI + tremelimumab predchádzal jeden cyklus monoterapie IMFINZI; 8 pacientov však v tejto fáze pred podaním tremelimumabu prerušilo liečbu. Z toho dôvodu spomedzi 50 pacientov zaradených do štúdie dostávalo IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom 42 pacientov a 8 dostávalo len IMFINZI. Vo fáze rozšírenia dávky bola hlásená ORR 5,0 % (1/20 pacientov) v analyzovanom súbore s hodnotiteľnou odpoveďou. Nepozorovali sa žiadne nové bezpečnostné signály v porovnaní so známymi bezpečnostnými profilmi IMFINZI a tremelimumabu u dospelých. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) durvalumabu sa hodnotila pre IMFINZI ako samotného liečiva, v kombinácii s chemoterapiou, v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny a v kombinácii s tremelimumabom.

FK durvalumabu sa skúmala u 2 903 pacientov so solídnymi nádormi pri dávkach v rozsahu od 0,1 do 20 mg/kg podávaných intravenózne jedenkrát každé dva, tri alebo štyri týždne ako monoterapia. FK expozícia sa pri dávkach < 3 mg/kg zvýšila viac ako úmerne dávke (nelineárna FK) a pri dávkach ≥ 3 mg/kg sa zvýšila úmerne dávke (lineárna FK). Rovnovážny stav sa dosiahol približne v 16. týždni. Na základe populačnej FK analýzy, ktorá zahŕňala 1 878 pacientov liečených durvalumabom v monoterapii s rozsahom dávky ≥ 10 mg/kg každé 2 týždne, bol geometrický priemer distribučného objemu v rovnovážnom stave (V_{ss}) 5,64 l. Klírens (clearance, CL) durvalumabu sa v priebehu času znížil, čo viedlo ku geometrickému priemeru klírnsu v rovnovážnom stave (CL_{ss}) v hodnote 8,16 ml/h v 365. deň; zníženie CL_{ss} nebolo považované za klinicky významné. Terminálny biologický polčas ($t_{1/2}$) bol na základe východiskového CL približne 18 dní. Medzi FK durvalumabu ako samotného liečiva, jeho kombináciou s chemoterapiou, kombináciou s tremelimumabom

a chemoterapiou na báze platiny a kombináciou s tremelimumabom sa nepozoroval žiadny klinicky významný rozdiel. Primárnymi eliminačnými dráhami durvalumabu sú proteínový katabolizmus sprostredkovaný retikuloendoteliálnym systémom alebo cieľovo sprostredkovaná dispozícia.

Osobitné skupiny pacientov

Vek (19-96 rokov), telesná hmotnosť (31-149 kg), pohlavie, pozitívny stav protilátok proti liečivu (ADA), hladiny albumínu, hladiny LDH, hladiny kreatinínu, solubilný PD-L1, typ nádoru, rasa alebo výkonnostný stav podľa ECOG nemali žiadny klinicky významný vplyv na FK durvalumabu.

Porucha funkcie obličiek

Mierna (klírens kreatinínu (creatinine clearance, CrCL) 60 až 89 ml/min) a stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCL) 30 až 59 ml/min) nemali žiadny klinicky významný vplyv na FK durvalumabu. Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek (CrCL 15 až 29 ml/min) na FK durvalumabu nie je známy; keďže sa však monoklonálne protilátky IgG primárne nevyučujú prostredníctvom obličiek, neočakáva sa, že by zmena funkcie obličiek ovplyvnila expozíciu durvalumabu.

Porucha funkcie pečene

Mierna porucha funkcie pečene (hladina bilirubínu \leq ULN a hladina AST $>$ ULN alebo hladina bilirubínu $>$ 1,0- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) alebo stredne závažná porucha funkcie pečene (alebo hladina bilirubínu $>$ 1,5- až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) nemala žiadny klinicky významný vplyv na FK durvalumabu. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene (hladina bilirubínu $>$ 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) na farmakokinetiku durvalumabu nie je známy. Avšak, keďže monoklonálne protilátky IgG nie sú eliminované primárne prostredníctvom hepatálnych dráh, neočakáva sa, že zmena funkcie pečene ovplyvní expozíciu durvalumabu.

Pediatrická populácia

FK durvalumabu v kombinácii s tremelimumabom sa hodnotila v štúdií D419EC00001 s 50 pediatrickými pacientmi vo veku od 1 do 17 rokov. Pacienti dostávali 20 mg/kg durvalumabu v kombinácii s 1 mg/kg tremelimumabu alebo 30 mg/kg durvalumabu v kombinácii s 1 mg/kg tremelimumabu intravenózne každé 4 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledoval durvalumab ako monoterapia každé 4 týždne. Na základe populačnej FK analýzy bola systémová expozícia durvalumabu u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou \geq 35 kg, ktorí dostávali 20 mg/kg durvalumabu každé 4 týždne, podobná ako expozícia u dospelých, ktorí dostávali 20 mg/kg durvalumabu každé 4 týždne, zatiaľ čo u pediatrických pacientov (\geq 35 kg) dostávajúcich 30 mg/kg durvalumabu každé 4 týždne bola expozícia približne 1,5-krát vyššia ako expozícia u dospelých, ktorí dostávali 20 mg/kg durvalumabu každé 4 týždne. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou $<$ 35 kg, ktorí dostávali 30 mg/kg durvalumabu každé 4 týždne, bola systémová expozícia podobná expozícii u dospelých, ktorí dostávali 20 mg/kg durvalumabu každé 4 týždne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

Karcinogénny a genotoxický potenciál durvalumabu sa neskúmal.

Reprodukčná toxikológia

Podľa hlásení v literatúre zohrávajú dráhy PD-1/PD-L1 ústrednú úlohu v udržaní gravidity tým, že zachovávajú imunitnú znášanlivosť matky voči plodu a v alogénnych modeloch gravidity u myši sa preukázalo, že narušenie signalizácie PD-L1 vedie k zvýšenej miere potratu plodu. V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa podávanie durvalumabu gravidným opiciam *Cynomolgus* od potvrdenia gravidity až do pôrodu pri hladinách expozície približne 18-násobne vyšších ako sú hladiny pozorované pri klinickej dávke durvalumabu 10 mg/kg (na základe AUC) spájalo s prestupom cez placentu, ale nie s maternálnou toxicitou alebo s účinkami na embryonálno-fetálny vývin, výsledok gravidity alebo postnatálny vývin. V 28. deň po pôrode sa v materskom mlieku opíc *Cynomolgus* zistili zanedbateľné hladiny durvalumabu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
monohydrát histidínium-chloridu
dihydrát trehalózy
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 30 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a počas 24 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C) od prípravy.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti počas používania a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok nemajú prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 12 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C), pokiaľ sa riedenie vykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dostupné sú dve balenia lieku IMFINZI:

2,4 ml (celkovo 120 mg durvalumabu) koncentráta v injekčnej liekovke zo skla typu 1 so zátkou z elastoméru a sivým odklápacím hliníkovým tesnením. Veľkosť balenia s 1 injekčnou liekovkou.

10 ml (celkovo 500 mg durvalumabu) koncentráta v injekčnej liekovke zo skla typu 1 so zátkou z elastoméru a bielym odklápacím hliníkovým tesnením. Veľkosť balenia s 1 injekčnou liekovkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava roztoku

IMFINZI sa dodáva v jednodávkovej injekčnej liekovke a neobsahuje žiadne konzervačné látky, musí sa preto dodržiavať aseptický postup.

- Liek vizuálne skontrolujte pre prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. IMFINZI je číry až opalescencný, bezfarebný až svetložltý roztok. Injekčnú liekovku vyradíte, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo spozorujete viditeľné častice. Injekčnú liekovku nepretrepávajte.
- Z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) IMFINZI odoberte požadovaný objem a preneste ho do intravenózneho (i.v.) vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Zriedený roztok premiešajte opatrným prevrátením. Konečná koncentrácia zriedeného roztoku má byť v rozsahu 1 mg/ml až 15 mg/ml. Roztok neuchovávajte v mrazničke ani nepretrepávajte.
- Zlikvidujte akýkoľvek nepoužitý podiel, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

Podávanie

- Infúzny roztok podajte intravenózne počas 1 hodiny cez intravenóznú súpravu obsahujúcu sterilný, proteíny málo viažuci, zaradený filter s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov.
- Nepodávajte súbežne s inými liekmi cez rovnakú infúznú súpravu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1322/002 120 mg injekčná liekovka
EU/1/18/1322/001 500 mg injekčná liekovka

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. september 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríl 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Kórejská republika

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku

dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

IMFINZI 50 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
durvalumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml koncentrátu obsahuje 50 mg durvalumabu.
Jedna injekčná liekovka s 2,4 ml koncentrátu obsahuje 120 mg durvalumabu.
Jedna injekčná liekovka s 10 ml koncentrátu obsahuje 500 mg durvalumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: histidín, monohydrát histidínium-chloridu, dihydrát trehalózy, polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

koncentrát na infúzny roztok

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1322/002 120 mg injekčná liekovka
EU/1/18/1322/001 500 mg injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

IMFINZI 50 mg/ml sterilný koncentrát
durvalumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

AstraZeneca AB

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

IMFINZI 50 mg/ml koncentrát na infúzny roztok durvalumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je IMFINZI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú IMFINZI
3. Ako sa IMFINZI podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IMFINZI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IMFINZI a na čo sa používa

IMFINZI obsahuje liečivo durvalumab, ktoré je monoklonálnou protilátkou, typom bielkoviny navrhnutým tak, aby v tele rozpoznal špecifickú cieľovú látku. IMFINZI účinkuje tým, že pomáha vášmu imunitnému systému bojovať s rakovinou.

IMFINZI sa používa na liečbu typu rakoviny pľúc nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) u dospelých. Používa sa samostatne, keď sa váš NSCLC:

- rozšíril v rámci vašich pľúc a nie je možné ho odstrániť chirurgickým zákrokom, a
- odpovedal alebo sa stabilizoval po úvodnej liečbe chemoterapiou a rádioterapiou (ožarovaním).

Používa sa v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou, keď sa váš NSCLC:

- rozšíril do oboch pľúcnych lalokov (a/alebo do iných častí tela), nedá sa odstrániť chirurgicky a
- nevykazuje žiadne zmeny (mutácie) v génoch nazývaných EGFR (receptor epidermálneho rastového faktora) alebo ALK (kináza anaplastického lymfómu).

IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou sa používa na liečbu typu rakoviny pľúc nazývanej malobunkový karcinóm pľúc (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) v pokročilom štádiu u dospelých. Používa sa, keď sa váš SCLC:

- rozšíril v rámci vašich pľúc (alebo do iných častí tela) a
- nebol v minulosti liečený.

IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou sa používa u dospelých na liečbu typu rakoviny žlčových ciest (cholangiokarcinómu) a žlčníka, ktoré sa spoločne označujú ako karcinóm žlčových ciest (biliary tract cancers, BTC). Používa sa, keď sa váš BTC:

- rozšíril vo vašich žlčovodoch a žlčníku (alebo do iných častí tela).

IMFINZI sa používa samostatne alebo v kombinácii s tremelimumabom u dospelých na liečbu typu rakoviny pečene nazývanej pokročilý alebo neresekovateľný hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma, HCC). Používa sa, keď váš HCC:

- nie je možné odstrániť chirurgickým zákrokom (neresekovateľný), a
- rozšíril sa v rámci vašej pečene alebo do iných častí tela.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako IMFINZI účinkuje alebo prečo vám lekár predpísal tento liek, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Keď sa IMFINZI podáva v kombinácii s inými liekmi na liečbu rakoviny, je dôležité, aby ste si prečítali aj písomnú informáciu týchto liekov. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú IMFINZI

IMFINZI vám nesmú podať

- ak ste alergický na durvalumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“). Ak si nie ste ničím istý, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú IMFINZI, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte autoimunitné ochorenie (ochorenie, pri ktorom imunitný systém tela napáda vlastné bunky);
- ak ste podstúpili transplantáciu orgánu;
- ak máte problémy s pľúcami alebo problémy s dýchaním;
- ak máte problémy s pečeňou.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste ničím istý), porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako vám podajú IMFINZI.

Keď vám podajú IMFINZI, môžu sa u vás objaviť niektoré závažné vedľajšie účinky.

Ak sa u vás objaví ktorékoľvek z nasledujúcich, okamžite kontaktujte alebo navštívte svojho lekára. Váš lekár vám môže podať ďalšie lieky, ktoré zabránia vážnejším komplikáciám a pomôžu zmierniť vaše príznaky. Váš lekár môže oddialiť podanie ďalšej dávky IMFINZI alebo ukončiť vašu liečbu IMFINZI, ak máte:

- **zápal pľúc:** príznaky môžu zahŕňať nový alebo zhoršujúci sa kašeľ, dýchavičnosť alebo bolesť v hrudníku;
- **zápal pečene:** príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť alebo vracanie, menší pocit hladu, bolesť v pravej strane vášho žalúdka, zožltnutie kože alebo očných bielok, ospalosť, tmavý moč alebo krvácanie alebo ľahšiu tvorbu podliatin, ako je bežné;
- **zápal čriev:** príznaky môžu zahŕňať hnačku alebo častejšie vyprázdňovanie stolice, ako je bežné, alebo čiernu, dechtovitú alebo lepkavú stolicu obsahujúcu krv alebo hlien, silnú bolesť alebo citlivosť brucha, prederavenie čreva;
- **zápal žliaz** (najmä štítnej žľazy, nadobličiek, podmozgovej žľazy a podžalúdočnej žľazy): príznaky môžu zahŕňať rýchly tep srdca, extrémnu únavu, zvýšenie alebo úbytok telesnej hmotnosti, závrat alebo mdloby, vypadávanie vlasov, pocit chladu, zápchu, neustupujúcu bolesť hlavy alebo neobvyklú bolesť hlavy, bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie;
- **cukrovka 1. typu:** príznaky môžu zahŕňať vysokú hladinu cukru v krvi, väčší pocit hladu alebo smädu, ako je bežné, častejšie močenie, ako je bežné, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť alebo acetónový zápach dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo odlišný zápach moču alebo potu;
- **zápal obličiek:** príznaky môžu zahŕňať zníženie množstva moču, ktorý vymočíte;
- **zápal kože:** príznaky môžu zahŕňať vyrážku, svrbenie, tvorbu pľuzgierov na koži alebo vredov v ústach alebo na iných zvlhčených povrchoch;
- **zápal srdcového svalu:** príznaky môžu zahŕňať bolesť v hrudníku, dýchavičnosť alebo nepravidelný tlkot srdca;

- **zápal svalov alebo problémy so svalmi:** príznaky môžu zahŕňať svalovú bolesť, alebo slabosť alebo rýchlu svalovú únavu;
- **zápal miechy** (transverzálna myelitída): príznaky môžu zahŕňať bolesť, necitlivosť, trpnutie alebo slabosť rúk alebo nôh; problémy s močovým mechúrom alebo črevami vrátane potreby častejšie močiť, inkontinenciu moču, ťažkosti s močením a zápchu;
- **reakcie súvisiace s infúziou:** príznaky môžu zahŕňať triašku alebo chvenie, svrbenie alebo vyrážku, začervenanie, dýchavičnosť alebo sipot, závrat alebo horúčku;
- **zápal mozgu** (encefalitída) **alebo zápal blán obklopujúcich miechu a mozog** (meningitída): príznaky môžu zahŕňať záchvaty, stuhnutosť šije, bolesť hlavy, horúčku, zimnicu, vracanie, citlivosť očí na svetlo, zmätenosť a ospalosť;
- **zápal nervov:** príznaky môžu zahŕňať bolesť, slabosť a ochrnutie končatín (Guillainov-Barrého syndróm);
- **zápal kĺbov:** príznaky a symptómy zahŕňajú bolesť kĺbov, opuch a/alebo stuhnutosť (imunitne podmienená artritída);
- **zápal oka:** príznaky a symptómy zahŕňajú sčervenanie oka, bolesť oka, citlivosť na svetlo a/alebo zmeny videnia (uveitída);
- **nízky počet krvných doštičiek:** príznaky môžu zahŕňať krvácanie (z nosa alebo ďasien) a/alebo podliatiny.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, okamžite kontaktujte alebo navštívte svojho lekára.

IMFINZI pôsobí na váš imunitný systém. Môže spôsobiť zápal vo vašom tele. Riziko týchto vedľajších účinkov môže byť vyššie, ak už máte autoimunitné ochorenie (stav, kedy telo napáda svoje vlastné bunky). Môžu sa u vás vyskytovať časté vzplanutia vášho autoimunitného ochorenia, ktoré sú vo väčšine prípadov mierne.

Deti a dospelávajúci

IMFINZI sa nemá používať u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov, keďže sa u týchto pacientov neskúmalo.

Iné lieky a IMFINZI

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných prípravkov a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárky predpis, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo

- Tento liek sa neodporúča počas tehotenstva.
- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi.
- Ak ste žena v plodnom veku, musíte počas liečby IMFINZI a minimálne počas 3 mesiacov po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

- Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi.
- Spýtajte sa svojho lekára, či môžete dojčiť počas liečby alebo po liečbe IMFINZI.
- Nie je známe, či IMFINZI prechádza do materského mlieka u ľudí.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že IMFINZI ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ak však máte vedľajšie účinky, ktoré ovplyvňujú vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať, pri vedení vozidiel a obsluhu strojov buďte opatrný.

3. Ako sa IMFINZI podáva

IMFINZI vám podajú v nemocnici alebo na poliklinike pod dohľadom skúseného lekára.

- Odporúčaná dávka IMFINZI je 10 mg na kg vašej telesnej hmotnosti každé 2 týždne alebo 1 500 mg každé 3 alebo 4 týždne.
- Lekár vám IMFINZI podá pomocou infúzie (po kvapkách) do žily počas približne 1 hodiny.
- Váš lekár rozhodne, koľko dávok liečby je potrebných vo vašom prípade.
- V závislosti od typu rakoviny sa IMFINZI môže podávať v kombinácii s inými liekmi na liečbu rakoviny.
- Keď sa IMFINZI podáva v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na liečbu rakoviny pľúc, najprv vám podajú tremelimumab, potom IMFINZI a následne chemoterapiu.
- Keď sa IMFINZI podáva v kombinácii s chemoterapiou na liečbu rakoviny pľúc, najprv vám podajú IMFINZI a následne chemoterapiu.
- Keď sa IMFINZI podáva v kombinácii s tremelimumabom na liečbu rakoviny pečene, najprv vám podajú tremelimumab a následne IMFINZI.
- Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa ostatných liekov na rakovinu, aby ste porozumeli použitiu týchto liekov. Ak máte otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

Ak vynecháte návštevu, na ktorej ste mali dostať IMFINZI

- Okamžite kontaktujte svojho lekára, aby ste si dohodli náhradný termín návštevy.
- Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď vám podajú IMFINZI, môžu sa u vás objaviť niektoré závažné vedľajšie účinky (pozri časť 2).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ktoré boli hlásené v rámci klinických štúdií u pacientov dostávajúcich samotné IMFINZI, okamžite sa porozprávajte so svojim lekárom:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcie horných dýchacích ciest,
- znížená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu alebo zvýšenie telesnej hmotnosti,
- kašeľ,
- hnačka,
- bolesť žalúdka,
- kožná vyrážka alebo svrbenie,
- horúčka,
- bolesť kĺbov (artralgia).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- závažné infekcie pľúc (pneumónia),
- plesňová infekcia v ústach,
- infekcie zubov a mäkkých tkanív úst,
- ochorenie podobné chrípke,
- zvýšená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť rýchly tep srdca alebo úbytok telesnej hmotnosti,
- zápal pľúc (pneumonitída),
- zachrípnutý hlas (dysfónia),

- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene (zvýšená hladina aspartátaminotransferázy; zvýšená hladina alanínaminotransferázy),
- nočné potenie,
- svalová bolesť (myalgia),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie obličiek (zvýšená hladina kreatinínu v krvi),
- bolesť pri močení (dyzúria),
- opuch nôh (periférny edém),
- reakcia na infúziu lieku, ktorá môže vyvolať horúčku alebo začervenanie,
- zápal pečene, ktorý môže spôsobiť nevoľnosť alebo menší pocit hladu (hepatitída).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zápal štítnej žľazy (tyreoiditída),
- znížené vylučovanie hormónov tvorených v nadobličkách, ktoré môže spôsobiť únavu,
- tvorba jaziev v pľúcnom tkanive,
- tvorba pľuzgierov na koži,
- zápal hrubého čreva (kolitída),
- zápal svalu (myozitída),
- zápal srdca (myokarditída),
- zápal obličiek (nefritída), ktorý u vás môže znížiť množstvo moču,
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída),
- červené, svrbiace, suché, šupinaté škvrny zhrubnutej kože (lupienka).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- ochorenie vedúce k vysokým hladinám cukru v krvi (cukrovka 1. typu),
- znížená funkcia podmozgovej žľazy (hypopituitarizmus vrátane močovej úplavice), ktorá môže spôsobiť únavu, zvýšenie množstva moču,
- stav, keď svaly zoslabnú a dochádza k rýchlej svalovej únave (myasténia gravis),
- zápal blán obklopujúcich miechu a mozog (meningitída),
- nízky počet krvných doštičiek spôsobený imunitnou reakciou (imunitná trombocytopenia),
- zápal močového mechúra (cystitída). Medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha,
- zápal oka (uveitída),
- zápal kĺbov (imunitne podmienená artritída).

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené s neznámou frekvenciou (častotť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- zápal nervov (Guillainov-Barrého syndróm).

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené v rámci klinických štúdií u pacientov dostávajúcich IMFINZI v kombinácii s chemoterapiou (častotť výskytu a závažnosť vedľajších účinkov sa môže líšiť v závislosti od podávaných chemoterapeutík):

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nízky počet bielych krviniek,
- nízky počet červených krviniek,
- nízky počet krvných doštičiek,
- nevoľnosť; vracanie; zápcha, bolesť žalúdka, hnačka,
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene (zvýšená hladina aspartátaminotransferázy; zvýšená hladina alanínaminotransferázy),
- vypadávanie vlasov,
- vyrážka, červená vyvýšená vyrážka, suchá alebo svrbíaca koža, zápal kože,
- horúčka,
- znížený pocit hladu,
- pocit únavy alebo slabosti,
- kašeľ.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nízky počet bielych krviniek s prejavmi horúčky,
- znížená funkcia štítnej žľazy; zvýšená funkcia štítnej žľazy; zápal štítnej žľazy,
- nedostatok energie; celkový pocit nepohodlia alebo choroby,
- zápal nervov spôsobujúci necitlivosť, slabosť, mravčenie alebo pálivú bolesť rúk a nôh (periférna neuropatia),
- dýchavičnosť,
- závažná infekcia pľúc (pneumónia),
- infekcie zubov a mäkkých tkanív úst,
- opuch (edém),
- opuch nôh (periférny edém),
- zápal úst alebo pier,
- svalová bolesť (myalgia),
- zápal pľúc (pneumonitída),
- krvná zrazenina v pľúcach (pľúcna embólia),
- infekcia horných dýchacích ciest,
- nízky počet červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (pancytopenia),
- znížené vylučovanie hormónov tvorených v nadobličkách, ktoré môže spôsobiť únavu,
- zápal pečene, ktorý môže spôsobiť nevoľnosť alebo menší pocit hladu (hepatitída),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie obličiek (zvýšená hladina kreatinínu v krvi),
- bolesť pri močení (dyzúria),
- reakcia na infúziu lieku, ktorá môže spôsobiť horúčku alebo sčervenanie,
- plesňová infekcia v ústach,
- bolesť kĺbov (artralgia).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- ochorenie podobné chrípke,
- cukrovka 1. typu,
- zachrípnutý hlas (dysfónia),
- tvorba jaziev v pľúcnom tkanive,
- zápal hrubého čreva (kolitída),
- nočné potenie,
- červené, svrbiace, suché, šupinaté škvrny zhrubnutej kože (lupienka),
- zápal pankreasu (pankreatitída),
- pľuzgiere na koži,
- zápal kĺbov (imunitne podmienená artritída).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- zápal oka (uveitída).

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené v rámci klinických štúdií u pacientov dostávajúcich IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou obsahujúcou platínu (častotť výskytu a závažnosť vedľajších účinkov sa môže líšiť v závislosti od podávaných chemoterapeutík):

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcia horných dýchacích ciest,
- infekcia pľúc (pneumónia),
- nízky počet červených krviniek,
- nízky počet bielych krviniek,
- nízky počet krvných doštičiek,
- znížená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu alebo zvýšenie telesnej hmotnosti,
- znížená chuť do jedla,
- kašeľ,

- nevoľnosť,
- hnačka,
- zápcha,
- vracanie,
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene (zvýšená hladina aspartátaminotransferázy; zvýšená hladina alanínaminotransferázy),
- vypadávanie vlasov,
- kožná vyrážka
- svrbenie,
- bolesť kĺbov (artralgia),
- pocit únavy alebo slabosti,
- horúčka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- ochorenie podobné chrípke,
- plesňová infekcia v ústach,
- nízky počet bielych krviniek s prejavmi horúčky,
- nízky počet červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (pancytopénia),
- zvýšená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť rýchly tep srdca alebo úbytok telesnej hmotnosti,
- znížené vylučovanie hormónov tvorených v nadobličkách, ktoré môže spôsobiť únavu,
- znížená funkcia podmozgovej žľazy; zápal podmozgovej žľazy,
- zápal štítnej žľazy (tyreoiditída),
- zápal nervov spôsobujúci necitlivosť, slabosť, mravčenie alebo pálivú bolesť rúk a nôh (periférna neuropatia),
- zápal pľúc (pneumonitída),
- zachrípnutý hlas (dysfónia),
- zápal úst alebo pier,
- neobvyklé výsledky vyšetrenia funkcie podžalúdkovej žľazy
- bolesť žalúdka,
- zápal čriev (kolitída),
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída),
- zápal pečene, ktorý môže spôsobiť nevoľnosť alebo menší pocit hladu (hepatitída),
- svalová bolesť (myalgia),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie obličiek (zvýšená hladina kreatinínu v krvi),
- bolesť pri močení (dyzúria),
- opuch nôh (periférny edém),
- reakcia na infúziu lieku, ktorá môže spôsobiť horúčku alebo sčervenanie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- infekcie zubov a mäkkých tkanív úst,
- nízky počet krvných doštičiek s prejavmi nadmerného krvácania a tvory podliatin (imunitná trombocytopenia),
- močová úplavica (diabetes insipidus),
- cukrovka (diabetes mellitus) 1. typu,
- zápal mozgu (encefalitída),
- zápal srdca (myokarditída),
- tvorba jaziev v pľúcnom tkanive,
- tvorba pľuzgierov na koži,
- nočné potenie,
- zápal kože,
- zápal svalov (myozitída),
- zápal svalov a ciev,
- zápal obličiek (nefritída), ktorý môže znížiť množstvo moču,

- zápal močového mechúra (cystitída). Medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha
- zápal oka (uveitída),
- zápal kĺbov (imunitne podmienená artritída).

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené s neznámou frekvenciou (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- stav, keď svaly zoslabnú a dochádza k rýchlej svalovej únave (myasténia gravis),
- zápal nervov (Guillainov-Barrého syndróm),
- zápal blán obklopujúcich miechu a mozog (meningitída),
- prederavenie čreva (intestinálna perforácia).

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené v rámci klinických štúdií u pacientov dostávajúcich IMFINZI v kombinácii s tremelimumabom:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- znížená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu alebo zvýšenie telesnej hmotnosti,
- kašeľ,
- hnačka,
- bolesť žalúdka,
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene (zvýšená hladina aspartátaminotransferázy; zvýšená hladina alanínaminotransferázy)
- kožná vyrážka,
- svrbenie,
- horúčka,
- opuch nôh (periférny edém).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcia horných dýchacích ciest,
- infekcia pľúc (pneumónia),
- ochorenie podobné chrípke,
- infekcie zubov a mäkkých tkanív úst,
- zvýšená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť rýchly tep srdca alebo úbytok telesnej hmotnosti,
- zápal štítnej žľazy (tyreoiditída),
- znížené vylučovanie hormónov tvorených v nadobličkách, ktoré môže spôsobiť únavu,
- zápal pľúc (pneumonitída),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie podžalúdkovej žľazy,
- zápal čriev (kolitída),
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída),
- zápal pečene (hepatitída),
- zápal kože,
- nočné potenie,
- svalová bolesť (myalgia),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie obličiek (zvýšená hladina kreatinínu v krvi),
- bolesť pri močení (dyzúria),
- reakcia na infúziu lieku, ktorá môže vyvolať horúčku alebo začervenanie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- plesňová infekcia v ústach,
- znížená funkcia podmozgovej žľazy; zápal podmozgovej žľazy,
- stav, keď svaly zoslabnú a dochádza k rýchlej svalovej únave (myasténia gravis),
- zápal blán obklopujúcich miechu a mozog (meningitída),
- zápal srdca (myokarditída),
- zachrípnutý hlas (dysfónia),

- tvorba jaziev v pľúcnom tkanive,
- tvorba pľuzgierov na koži,
- zápal svalov (myozitída),
- zápal svalov a ciev,
- zápal obličiek (nefritída), ktorý môže znížiť množstvo moču,
- zápal kĺbov (imunitne podmienená artritída).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- zápal oka (uveitída).

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené s neznámou frekvenciou (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- nízky počet krvných doštičiek s príznakmi nadmerného krvácania a podliatin (imunitná trombocytopenia),
- močová úplavica (diabetes insipidus),
- cukrovka (diabetes mellitus) 1. typu,
- zápal nervov (Guillainov-Barrého syndróm),
- zápal mozgu (encefalitída),
- prederavenie čreva (intestinálna perforácia),
- zápal močového mechúra (cystitída). Medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, okamžite sa porozprávajte so svojim lekárom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať IMFINZI

IMFINZI vám podajú v nemocnici alebo na poliklinike a za jeho uchovávanie bude zodpovedný zdravotnícky pracovník. Podrobnosti týkajúce sa uchovávania sú nasledovné:

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte, ak je liek zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice.

Neuchovávať akýkoľvek nepoužitý podiel infúzneho roztoku na opätovné použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IMFINZI obsahuje

Liečivo je durvalumab.

Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 50 mg durvalumabu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg durvalumabu v 10 ml koncentrátu alebo 120 mg durvalumabu v 2,4 ml koncentrátu.

Ďalšie zložky sú: histidín, monohydrát histidínium-chloridu, dihydrát trehalózy, polysorbát 80, voda na injekcie.

Ako vyzerá IMFINZI a obsah balenia

Koncentrát na infúzny roztok IMFINZI (sterilný koncentrát) je číry až opalescencčný, bezfarebný až svetložltý roztok, bez konzervačných látok a bez viditeľných častíc.

Je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 sklenenú injekčnú liekovku obsahujúcu 2,4 ml koncentrátu alebo 1 sklenenú injekčnú liekovku obsahujúcu 10 ml koncentrátu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

Polska

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

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava a podávanie infúzie

- Parentálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať pre prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. Koncentrát je číry až opalescenný, bezfarebný až svetložltý roztok bez viditeľných častíc. Injekčnú liekovku vyraďte, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo spozorujete viditeľné častice.
- Injekčnú liekovku nepretrepávajte.
- Z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) odoberte požadovaný objem a preneste ho do intravenózneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) tak, aby ste pripravili zriedený roztok s konečnou koncentráciou v rozsahu 1 až 15 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte opatrným prevrátením.

- Liek sa má po zriedení použiť okamžite. Zriedený roztok sa nesmie uchovávať v mrazničke. Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 30 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a počas 24 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C) od prípravy.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti počas používania a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok nemajú prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 12 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C), pokiaľ sa riedenie vykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.
- Ak sa intravenózne uchovával v chladničke, pred použitím sa musí nechať dosiahnuť izbovú teplotu. Infúzny roztok podajte intravenózne počas 1 hodiny s použitím sterilného, proteíny málo viažuceho, zaradeného filtra s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov.
- Nepodávajte súbežne iné lieky cez rovnakú infúznú súpravu.
- IMFINZI sa dodáva v jednodávkovej injekčnej liekovke. Zlikvidujte akýkoľvek nepoužitý podiel, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre durvalumab dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o „uveitíde“ a „artritíde“ z klinických skúšaní, literatúry, spontánnych hlásení a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku výbor PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi durvalumabom a „uveitídou“ a „artritídou“ za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich durvalumab sa majú zodpovedajúcim spôsobom doplniť.

Vzhľadom na dostupné údaje o imunitne podmienených nežiaducich reakciách u pacientov s existujúcim autoimunitným ochorením liečených inhibítormi imunitných kontrolných bodov z literatúry a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku výbor PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi durvalumabom a zvýšeným rizikom imunitne podmienenej nežiaducej reakcie u pacientov s existujúcim autoimunitným ochorením za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich durvalumab sa majú zodpovedajúcim spôsobom doplniť.

Po preskúmaní odporúčania výboru PRAC, výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre durvalumab je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) durvalumab je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).