

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg durvalumaba.

Ena viala z 2,4 ml koncentrata vsebuje 120 mg durvalumaba.

Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 500 mg durvalumaba.

Durvalumab je pridobljen v celicah sesalcev (jajčnik kitajskega hrčka) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina brez vidnih delcev. Raztopina ima pH približno 6,0 in osmolalnost približno 400 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC)

Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano kot neoadjuvantno zdravljenje in nato kot samostojno adjuvantno zdravljenje pri odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non-small cell lung cancer), ki imajo veliko tveganje za ponovitev in nimajo mutacij EGFR ali preureditev ALK (za merila za izbiro glejte poglavje 5.1).

Zdravilo IMFINZI je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje lokalno napredujelega, neoperabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC – non-small cell lung cancer) pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 % izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah in pri katerih bolezen ni napredovala po kemoradioterapiji na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z metastatskim NSCLC brez senzibilizirajočih mutacij EGFR ali pozitivnih mutacij ALK.

Drobnocelični pljučni rak (SCLC)

Zdravilo IMFINZI je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom v omejenem stadiju (LS-SCLC - limited-stage small cell lung cancer), pri katerih bolezen ni napredovala po kemoradioterapiji na osnovi platine.

Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji z etopozidom in bodisi karboplatinom bodisi cisplatinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom (ES-SCLC – extensive-stage small cell lung cancer).

Rak biliarnega trakta (RBT)

Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim ali metastatskim rakom biliarnega trakta (RBT).

Hepatocelularni karcinom (HCK)

Zdravilo IMFINZI je kot samostojno zdravljenje indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim ali neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCK).

Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s tremelimumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim ali neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCK).

Rak endometrija

Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje, kateremu sledi vzdrževalno zdravljenje z:

- zdravilom IMFINZI kot monoterapijo pri raku endometrija z okvaro MMR v tumorju (dMMR - Mismatch Repair Deficient)
- zdravilom IMFINZI v kombinaciji z olaparibom pri raku endometrija brez okvare MMR v tumorju (pMMR - Mismatch Repair Proficient)

Mišično invazivni rak sečnega mehurja (MIBC – Muscle Invasive Bladder Cancer)

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom kot neoadjuvantno zdravljenje, ki mu po radikalni cistektomiji sledi zdravilo IMFINZI kot adjuvantno zdravljenje v monoterapiji, je indicirano za zdravljenje odraslih z operabilnim mišično invazivnim rakom sečnega mehurja (MIBC).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje na področju zdravljenja raka.

Testiranje na prisotnost PD-L1 pri bolnikih z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom
Bolnike z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom je treba za zdravljenje izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, ugotovljene z validirano testno metodo (glejte poglavje 5.1).

Testiranje MMR pri bolnicah z rakom endometrija.

Primernost bolnic z rakom endometrija za zdravljenje je treba oceniti na podlagi stanja MMR v tumorju, potrjenega z validiranim testom (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila IMFINZI pri samostojnem zdravljenju in pri kombiniranem zdravljenju je prikazan v preglednici 1. Zdravilo IMFINZI se uporablja v intravenski infuziji, ki traja 1 uro.

Če se zdravilo IMFINZI daje v kombinaciji z drugimi zdravili, morate za dodatne informacije gledati tudi povzetek glavnih značilnosti (SmPC) teh zdravil.

Preglednica 1. Priporočeni odmerek zdravila IMFINZI pri samostojnem zdravljenju in pri kombiniranem zdravljenju

Indikacija	Priporočeni odmerek zdravila IMFINZI	Trajanje zdravljenja
Samostojno zdravljenje		
lokalno napredovali NSCLC	10 mg/kg na 2 tedna ali 1500 mg na 4 tedne ^a	do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 12 mesecev ^b
LS-SCLC	1500 mg na 4 tedne ^a	do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev
HCK	1500 mg na 4 tedne ^a	do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov
Kombinirano zdravljenje		

operabilni NSCLC	1500 mg^c v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne do 4 cikle pred operacijo nato samostojno zdravljenje s 1500 mg na 4 tedne do 12 ciklov po operaciji	neoadjuvantna faza: do napredovanja bolezni, ki onemogoča definitivno operacijo ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov adjuvantna faza: do ponovitve bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 12 ciklov po operaciji
metastatski NSCLC	med kemoterapijo s platino: 1500 mg^d v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba^d in kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne (21 dni) 4 cikle (12 tednov) po kemoterapiji s platino: 1500 mg na 4 tedne kot monoterapija in vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom (na podlagi histologije)^e na 4 tedne peti odmerek 75 mg tremelimumaba^{f,g} je treba dati 16. teden skupaj z zdravilom IMFINZI	do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov
ES-SCLC	1500 mg^h v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne (21 dni) 4 cikle in nato 1500 mg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje	do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov
RBT	1500 mgⁱ v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne (21 dni) do 8 ciklov, nato po 1500 mg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje	do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov
HCK	1500 mg^j zdravila IMFINZI v kombinaciji s 300 mg^j tremelimumaba v enem odmerku 1. dan 1. cikla, nato zdravilo IMFINZI kot monoterapija na 4 tedne	do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov
rak endometrija	1120 mg v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom na 3 tedne (21 dni) minimalno 4 cikle in največ 6 ciklov, nato pa 1500 mg^k zdravila IMFINZI na 4 tedne kot monoterapija (bolnice z	do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov

	dMMR) ali v kombinaciji s 300 mg olapariba dvakrat na dan (bolnice s pMMR)	
MIBC	1500 mg ^l v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne v 4 ciklih pred operacijo, nato pa 1500 mg ^l na 4 tedne kot monoterapija do 8 ciklov po operaciji	neoadjuvantna faza: do napredovanja bolezni, ki onemogoča definitivno operacijo ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov adjuvantna faza: do ponovitve bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 8 ciklov po operaciji

^a Bolniki s telesno maso 30 kg ali manj morajo prejemati odmerke na podlagi telesne mase, in sicer 10 mg/kg zdravila IMFINZI na 2 tedna ali 20 mg/kg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 30 kg.

^b Pri klinično stabilnih bolnikih z začetnimi znaki napredovanja bolezni je priporočeno z zdravljenjem nadaljevati, dokler napredovanje bolezni ni potrjeno.

^c Bolniki z operabilnim NSCLC in telesno maso 30 kg ali manj morajo prejemati odmerke zdravila IMFINZI na podlagi telesne mase, in sicer v odmerku 20 mg/kg. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine v odmerku 20 mg/kg na 3 tedne (21 dni) pred operacijo, nato samostojno zdravljenje z odmerkom 20 mg/kg na 4 tedne po operaciji, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 30 kg.

^d Bolnikom z NSCLC in telesno maso 30 kg ali manj je treba odmerek določiti glede na telesno maso, in sicer 20 mg/kg zdravila IMFINZI, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 30 kg. Bolnikom s telesno maso 34 kg ali manj je treba odmerek določiti glede na telesno maso, in sicer 1 mg/kg tremelimumaba, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 34 kg.

^e Pri bolnikih z neploščatoceličnimi tumorji, ki so med obdobjem kemoterapije na osnovi platine prejeli pemetreksed in karboplatin/cisplatin, razmislite o vzdrževalni uporabi pemetrekseda.

^f V primeru odloga/odlogov odmerka je mogoče peti odmerek tremelimumaba dati po 16. tednu obenem z zdravilom IMFINZI.

^g Če bolnik prejme manj kot 4 cikle kemoterapije na osnovi platine, je treba preostale cikle tremelimumaba (do skupno 5) ob zdravilu IMFINZI dati med obdobjem po kemoterapiji na osnovi platine.

^h Bolniki z ES-SCLC in telesno maso 30 kg ali manj morajo prejemati odmerke na podlagi telesne mase, in sicer 20 mg/kg zdravila IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne (21 dni) 4 cikle in nato 20 mg/kg na 4 tedne pri samostojnem zdravljenju, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 30 kg.

ⁱ Bolniki z RBT in telesno maso 36 kg ali manj morajo prejemati odmerke zdravila IMFINZI na podlagi telesne mase, in sicer v odmerku 20 mg/kg. V kombinaciji z odmerkom kemoterapije na 3 tedne (21 dni), nato 20 mg/kg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 36 kg.

^j Bolnikom s HCK in telesno maso 30 kg ali manj je treba odmerek določiti glede na telesno maso, in sicer 20 mg/kg zdravila IMFINZI, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 30 kg. Bolnikom s telesno maso 40 kg ali manj je treba odmerek določiti glede na telesno maso, in sicer 4 mg/kg tremelimumaba, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 40 kg.

^k Bolnice z rakom endometrija s telesno maso 30 kg ali manj morajo med vzdrževalno fazo prejemati odmerke na podlagi telesne mase, ki ustrezajo 20 mg/kg zdravila IMFINZI, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 30 kg.

^l Bolniki z MIBC in telesno maso 30 kg ali manj morajo odmerek zdravila IMFINZI prejemati na podlagi telesne mase, in sicer 20 mg zdravila IMFINZI na kilogram telesne mase.

Povečevanje ali zmanjševanje odmerka ni priporočljivo. Glede na individualno varnost in prenašanje je lahko potrebna odložitev zdravljenja ali prenehanje uporabe zdravila (glejte preglednica 2).

Smernice za obvladovanje imunsko pogojenih in neimunsko pogojenih neželenih učinkov so opisane v preglednici 2 (glejte poglavje 4.4 za dodatna priporočila za obvladovanje, spremljane in vrednotenje).

Preglednica 2. Prilagoditve zdravljenja za zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji z drugimi zdravili

Neželeni učinki	Izrazitost ^a	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni neželeni učinki		
Imunsko pogojeni pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč	2. stopnja	odložite uporabo odmerka
	3. ali 4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni hepatitis	AST ali ALT > 3-≤ 5 x ZNM ali celokupni bilirubin > 1,5-≤ 3 x ZNM	odložite uporabo odmerka
	ALT ali AST > 5-≤ 10 x ZNM	odložite uporabo zdravila IMFINZI in trajno prenehajte uporabljati tremelimumab (kjer to pride v poštev)
	sočasno ALT ali AST > 3 x ZNM in celokupni bilirubin > 2 x ZNM ^b	trajno prenehajte uporabljati
	ALT ali AST > 10 x ZNM in celokupni bilirubin > 3 x ZNM	
Imunsko pogojeni hepatitis pri HCK (ali prizadetost jeter s sekundarnim tumorjem ter nenormalne izhodiščne vrednosti) ^c	ALT ali AST > 2,5-≤ 5 x IZV in ≤ 20 x ZNM	odložite uporabo odmerka
	ALT ali AST > 5-7 x IZV in ≤ 20 x ZNM ali sočasno ALT ali AST 2,5- 5 x IZV in ≤ 20 x ZNM in celokupni bilirubin > 1,5- < 2 x ZNM ^b	odložite uporabo zdravila IMFINZI in trajno prenehajte uporabljati tremelimumab (kjer to pride v poštev).
	ALT ali AST > 7 x IZV ali > 20 x ZNM, kar od tega se pojavi prej ali bilirubin > 3 x ZNM	trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni kolitis ali driska	2. stopnja	odložite uporabo odmerka
	3. stopnja za samostojno zdravljenje z IMFINZI	odložite uporabo odmerka
	3. stopnja za IMFINZI + tremelimumab	trajno prenehajte uporabljati tremelimumab ^d
	4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Perforacija črevesa ^e	katera koli stopnja	trajno prenehajte uporabljati

Neželeni učinki	Izrazitost ^a	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni hipertiroidizem, tiroiditis	2.-4. stopnja	odložite uporabo odmerka, dokler stanje ni klinično stabilno
Imunsko pogojeni hipotiroidizem	2.-4. stopnja	brez sprememb
Imunsko pogojena adrenalna insuficienca ali hipofizitis/hipopituitarizem	2.-4. stopnja	odložite uporabo odmerka, dokler stanje ni klinično stabilno
Imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1	2.-4. stopnja	brez sprememb
Imunsko pogojeni nefritis	2. stopnja s kreatininom v serumu > 1,5-3 x (ZNM ali izhodiščno)	odložite uporabo odmerka
	3. stopnja s kreatininom v serumu > 3 x izhodiščno ali > 3-6 x ZNM; 4. stopnja s kreatininom v serumu > 6 x ZNM	trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni izpuščaj ali dermatitis (vključno s pemfigoidom)	2. stopnja > 1 teden	odložite uporabo odmerka
	3. stopnja	
	4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni miokarditis	2.-4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni miozitis/polimiozitis/rabdomioliza	2. ali 3. stopnja	odložite uporabo odmerka ^f
	4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Z infundiranjem povezane reakcije	1. ali 2. stopnja	infundiranje prekinite ali upočasnite hitrost
	3. ali 4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Okužba	3. ali 4. stopnja	odložite uporabo odmerka, dokler stanje ni klinično stabilno

Neželeni učinki	Izrazitost ^a	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojena miastenija gravis	2. ali 3. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni transverzni mielititis	katera koli stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni meningitis	2. stopnja	odložite uporabo odmerka
	3. ali 4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni encefalitis	2.-4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni Guillain-Barréjev sindrom	2.-4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki ^g	2. ali 3. stopnja	odložite uporabo odmerka
	4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Neželeni učinki, ki niso imunsko pogojeni		
Čista aplazija rdečih krvnih celic (PRCA) ^h	katera koli stopnja	trajno prenehajte uporabljati
Drugi neželeni učinki, ki niso imunsko pogojeni	2. in 3. stopnja	odložite uporabo odmerka do zmanjšanja na ≤ 1 . stopnjo ali vrnitev na izhodišče
	4. stopnja	trajno prenehajte uporabljati ⁱ

^a Enotna razvrstitvi meril neželenih učinkov (Common Terminology Criteria for Adverse Event), različica 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartataminotransferaza; ZNM: zgornja meja normalne vrednosti; IZV = izhodiščna vrednost.

^b Pri bolnikih, ki imajo kakšen drug vzrok, upoštevajte priporočila za zvišanje AST ali ALT brez sočasnega zvišanja bilirubina.

^c Če sta AST in ALT pri bolnikih s prizadetostjo jeter izhodiščno manjša ali enaka ZNM, odložite uporabo durvalumaba ali durvalumab trajno prenehajte uporabljati v skladu s priporočili za hepatitis brez prizadetosti jeter.

^d Pri 3. stopnji trajno prenehajte uporabljati tremelimumab; zdravljenje z durvalumabom pa lahko nadaljujete, potem ko dogodek izzveni.

^e Neželeni učinek je povezan le z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom.

^f Če se neželeni učinek v 30 dneh ne izboljša na ≤ 1 . stopnjo ali če so prisotni znaki respiratorne insuficience, zdravilo IMFINZI dokončno ukinite.

^g Vključuje imunsko trombocitopenijo, pankreatitis, imunsko pogojeni artritis, uveitis, neinfekcijski cistitis in revmatično polimialgijo.

^h Neželeni učinek je povezan le pri vzdrževalnem zdravljenju z olaparibom v kombinaciji z zdravilom IMFINZI, po zdravljenju z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine.

ⁱ Z izjemo laboratorijskih nepravilnosti 4. stopnje, pri katerih se je treba o prenehanju odločiti na podlagi spremljajočih kliničnih znakov/simptomov in klinične presoje.

Glede na resnost neželenega učinka je treba prenehati uporabljati zdravilo IMFINZI in/ali tremelimumab in pričeti z dajanjem kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Po odložitvi uporabe je mogoče zdravilo IMFINZI in/ali tremelimumab znova začeti uporabljati v času 12 tednov, če se neželeni učinki izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo in je odmerek kortikosteroida zmanjšan na ≤ 10 mg

prednizona ali ekvivalenta na dan. Zdravilo IMFINZI in tremelimumab je treba dokončno ukiniti, če se imunsko pogojeni neželeni učinki 3. stopnje (močno izraženi) ponavljajo in pri katerih koli imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje (življenjsko nevarni), razen pri endokrinopatijah, ki jih nadziramo z nadomestnimi hormoni.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Starejšim bolnikom (starost ≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka zdravila IMFINZI ni treba prilagoditi. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic je premalo, da bi lahko sklepali o tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka zdravila IMFINZI ni treba prilagoditi. Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter je premalo, da bi omogočali sklepanje o tej populaciji (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila IMFINZI za NSCLC, SCLC, RBT in HCK pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Izven odobrenih indikacij so zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom proučevali pri otrocih, starih od 1 do 17 let, z nevroblastomom, solidnim tumorjem in sarkomom, vendar rezultati študije niso omogočili zaključka, da koristi takšne uporabe odtehtajo tveganja. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Zdravilo IMFINZI je namenjeno za intravensko uporabo. Dati ga je treba kot raztopino za intravensko infundiranje v obdobju 1 ure (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo

Če je zdravilo IMFINZI uporabljeno v kombinaciji s kemoterapijo, je treba dati zdravilo IMFINZI pred kemoterapijo na isti dan.

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine

Če je zdravilo IMFINZI uporabljeno v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je treba najprej dati tremelimumab, ki mu v istem dnevu sledita zdravilo IMFINZI in nato kemoterapija na osnovi platine.

Če je zdravilo IMFINZI uporabljeno v kombinaciji s petim odmerkom tremelimumaba in vzdrževalnim zdravljenjem s pemetreksedom 16. teden, je treba najprej dati tremelimumab, ki mu v istem dnevu sledita zdravilo IMFINZI in potem vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom.

Zdravilo IMFINZI, tremelimumab in kemoterapijo na osnovi platine je treba dati v ločenih intravenskih infuzijah. Dajanje zdravila IMFINZI in tremelimumaba vsako traja po 1 uro. Za informacije o dajanju kemoterapije na osnovi platine glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC). Za informacije o dajanju vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za vsako infundiranje je treba uporabiti ločene infuzijske vrečke in filtre.

V 1. ciklu mora tremelimumabu slediti zdravilo IMFINZI, in sicer z začetkom približno 1 uro (največ 2 uri) po koncu infundiranja tremelimumaba. Infundiranje kemoterapije na osnovi platine se mora začeti približno 1 uro (največ 2 uri) po koncu infundiranja zdravila IMFINZI. Če med 1. ciklom ni klinično pomembnih težav, je mogoče naslednje cikle zdravila IMFINZI po zdravnikovi presoji dati

takoj po tremelimumabu, čas med koncem infundiranja zdravila IMFINZI in začetkom kemoterapije pa je mogoče skrajšati na 30 minut.

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom

Če je zdravilo IMFINZI uporabljeno v kombinaciji s tremelimumabom, je treba za neoperabilni HCK dati tremelimumab pred zdravilom IMFINZI na isti dan. Zdravilo IMFINZI in tremelimumab je treba dati v ločenih intravenskih infuzijah. Za informacije o odmerjanju glejte SmPC za tremelimumab.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za priporočene spremembe zdravljenja glejte preglednico 2 v poglavju 4.2.

Za domnevne imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti ustrezno ovrednotenje za potrditev etiologije ali izključitev drugih etiologij. Glede na resnost neželenega učinka je treba uporabo zdravila IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom prekiniti ali trajno ukiniti. Začeti je treba zdravljenje s kortikosteroidi ali endokrino terapijo. Pri dogodkih, ki zahtevajo zdravljenje s kortikosteroidi, in po izboljšanju na ≤ 1 . stopnjo, je treba začeti z zmanjševanjem kortikosteroida in ga zmanjševati v obdobju vsaj 1 meseca. Če pride do poslabšanja ali pa če ni izboljšanja, je treba razmisliti o povečanju odmerka kortikosteroidov in/ali o dodatni uporabi sistemskih imunosupresivov.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI, zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom, zdravilo IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu sledi zdravilo IMFINZI v kombinaciji z olaparibom ali v kombinaciji s kemoterapijo, sta se pojavila imunsko pogojeni pnevmonitis ali intersticijska bolezen pljuč, opredeljeno kot potreba po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Pri dogodkih 2. stopnje je treba uvesti začetni odmerek 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka. Pri dogodkih 3. ali 4. stopnje je treba uvesti začetni odmerek 2 - 4 mg/kg/dan metilprednizolona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka.

Pnevmonitis in radiacijski pnevmonitis

Pri bolnikih, zdravljenih z radioterapijo pljuč, je pogost radiacijski pnevmonitis in klinična slika pnevmonitisa in radiacijskega pnevmonitisa je zelo podobna. V študiji PACIFIC sta se pri bolnikih, ki so opravili zdravljenje z najmanj 2 cikloma sočasne kemoradioterapije od 1 do 42 dni pred začetkom raziskovalnega zdravljenja, pnevmonitis ali radiacijski pnevmonitis pojavila pri 161 (33,9 %) bolnikih v skupini z zdravilom IMFINZI in pri 58 (24,8 %) bolnikih v skupini s placebom, vključno s 3. stopnjo (3,4 % in 3,0 %) in 5. stopnjo (1,1 % in 1,7 %). V študiji AEGEAN sta se pri bolnikih, ki so prejeli pooperativno radioterapijo (PORT), pnevmonitis ali radiacijski pnevmonitis pojavila pri 10 (33,3 %) bolnikih v skupini z zdravilom IMFINZI in pri 3 (11,1 %) bolnikih v skupini s placebom, vključno z 2 bolnikoma (6,7 %) z največ 3. stopnjo v skupini z zdravilom IMFINZI.

V študiji ADRIATIC se je pri bolnikih, ki so dokončali kemoradioterapijo v 1 do 42 dneh pred uvedbo raziskovanega zdravljenja, pnevmonitis ali radiacijski pnevmonitis pojavil pri 100 (38,2 %) bolnikih v skupini z zdravilom IMFINZI in pri 80 (30,2 %) bolnikih, ki so prejeli placebo, vključno s 3. stopnjo (3,1 % in 2,3 %) in 5. stopnjo (0,4 % in 0,0 %).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ali radiacijskega pnevmonitisa. Pnevmonitis je treba potrditi z radiografskim slikanjem in izključiti druge infekcijske in z boleznijo povezane etiologije ter ukrepati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni hepatitis, opredeljen kot potreba po sistemskih kortikosteroidih in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Alanin-aminotransferazo, aspartat-aminotransferazo, celokupni bilirubin in alkalno fosfatazo kontrolirajte pred začetkom zdravljenja in pred vsako nadaljnjo infuzijo. Dodaten nadzor pride v poštev na podlagi klinične ocene. Imunsko pogojeni hepatitis je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za vse stopnje je treba kortikosteroide dajati z začetnim odmerkom 1 - 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka.

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, sta se pojavila imunsko pogojeni kolitis ali driska, opredeljeno kot potreba po sistemskih kortikosteroidih in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom, so poročali o neželenih učinkih perforacije črevesa in perforacije debelega črevesa. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa/driske in perforacije črevesa ter ukrepati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za 2. - 4. stopnjo je treba kortikosteroide dajati v začetnem odmerku 1 - 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu nato sledi zmanjševanje odmerka. Takoj se posvetujte s kirurgom, če sumite na perforacijo črevesa KATERE KOLI stopnje.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Imunsko pogojeni hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, so se pojavili imunsko pogojeni hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis; hipertiroidizmu lahko sledi hipotiroidizem (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede nenormalnih izvidov delovanje ščitnice pred zdravljenjem in redno med zdravljenjem ter kot je potrebno glede na klinično oceno. Imunsko pogojeni hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Pri imunsko pogojenem hipotiroidizmu začnite z nadomeščanjem ščitničnega hormona, kot je klinično indicirano za stopnje 2 - 4. Pri imunsko pogojenem hipertiroidizmu/tiroiditisu je mogoče izvajati simptomatsko zdravljenje za stopnje 2 - 4.

Imunsko pogojena adrenalna insuficienca

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavila imunsko pogojena adrenalna insuficienca (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov adrenalne insuficience. Bolnike s simptomatsko adrenalno insuficienco je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Kortikosteroide je treba dajati z začetnim odmerkom 1 -2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka in nadomestno hormonsko zdravljenje, kot je klinično indicirano za stopnje 2 - 4.

Imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavila imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1, ki se lahko najprej kaže kot diabetična ketoacidoza, ki je lahko smrtno nevarna, če je dovolj zgodaj ne odkrijemo (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov sladkorne bolezni tipa 1. Bolnike s simptomatsko sladkorno bolezen tipa 1 je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Zdravljenje z insulinom se lahko začne, kot je klinično indicirano za stopnje 2 - 4.

Imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, sta se pojavila imunska pogojena hipofizitis ali hipopituitarizem (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov hipofizitisa ali hipopituitarizma. Bolnike s simptomatskim hipofizitisom ali hipopituitarizmom je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Kortikosteroide je treba dati z začetnim odmerkom 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka in nadomestno hormonsko zdravljenje, kot je klinično indicirano za stopnje 2 – 4.

Imunsko pogojeni nefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunska pogojeni nefritis, opredeljen kot potreba po sistemskih kortikosteroidih in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede nenormalnih izvidov delovanje ledvic pred zdravljenjem in redno med zdravljenjem z zdravilom IMFINZI ali zdravilom IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ter jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za stopnje 2 - 4 je treba kortikosteroide dajati z začetnim odmerkom 1 - 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka.

Imunsko pogojeni izpuščaj

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunska pogojeni izpuščaj ali dermatitis (vključno s pemfigoidom), opredeljen kot potreba po sistemskih kortikosteroidih in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci PD-1, so poročali o pojavljanju Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolize. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov izpuščaja ali dermatitisa ter jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za stopnjo 2, ki traja več kot 1 teden ali stopnje 3 in 4 je treba kortikosteroide dajati z začetnim odmerkom 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka.

Imunsko pogojeni miokarditis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunska pogojeni miokarditis, ki je lahko usoden (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunske pogojenega miokarditisa in jih zdraviti, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za stopnje 2 – 4 je treba kortikosteroide dajati z začetnim odmerkom 2 - 4 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka. Če kljub kortikosteroidom v 2 do 3 dneh ni izboljšanja, nemudoma začnite dodatno imunosupresivno zdravljenje. Po izboljšanju (stopnja 0) je treba začeti z zmanjševanjem kortikosteroidov in nadaljevati vsaj 1 mesec.

Imunsko pogojeni pankreatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunska pogojeni pankreatitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunske pogojenega pankreatitisa in jih zdraviti, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Drugi imunska pogojeni neželeni učinki

Glede na mehanizem delovanja zdravila IMFINZI ali zdravila IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom se lahko pojavijo še drugi morebitno imunska pogojeni učinki. Naslednji imunska pogojeni neželeni učinki so bili opaženi pri bolnikih, ki so prejeli samostojno zdravljenje z zdravilom IMFINZI ali zdravilom IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo: miastenija gravis, transverzni mielit, miozitis, polimiozitis, rabdomioliza, meningitis, encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, imunska trombocitopenija, imunska pogojeni artritis, uveitis, neinfektivni cistitis in revmatična polimialgija (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov in ukrepati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za stopnje 2 - 4 je treba kortikosteroide dajati z začetnim odmerkom 1 - 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka.

Z infundiranjem povezane reakcije

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, so bile opisane hude z infundiranjem povezane reakcije (glejte poglavje 4.8). V primerih z infundiranjem povezanih reakcij je treba ukrepati po priporočilih v poglavju 4.2. Pri stopnjah resnosti 1 ali 2 se lahko razmisli o predhodnem zdravljenju za preprečevanje kasnejših z infundiranjem povezanih reakcij. Pri 3. ali 4. stopnji obvladujte hude z infundiranjem povezane reakcije, v skladu z institucionalnim standardom, ustreznimi priporočili klinične prakse in/ali družbenimi smernicami.

Bolniki z že obstoječo avtoimunsko boleznijo

Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo podatki iz opazovalnih študij kažejo na povečano tveganje za imunske pogojene neželene učinke po terapiji z zaviralci imunske kontrolne točke v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so bili pogosti izbruhi osnovne obstoječe avtoimunske bolezni, vendar je bila večina blagih in obvladljivih.

Za bolezen specifični previdnostni ukrepi (RBT)

Holangitis in okužbe biliarnega trakta

Holangitis in okužbe biliarnega trakta pri bolnikih z napredovalim RBT niso redke. V študiji TOPAZ-1 so o primerih holangitisa poročali v obeh terapevtskih skupinah (14,5 % v skupini z zdravilom IMFINZI + kemoterapijo, 8,2 % v skupini s placebom + kemoterapijo); ti primeri so bili večinoma povezani z biliarnimi opornicami in niso imeli imunske posredovane etiologije. Bolnike z RBT (zlasti tiste z biliarno opornico) je treba natančno nadzorovati glede holangitisa ali okužb biliarnega trakta tako pred uvedbo zdravljenja kot redno med zdravljenjem.

Za zdravljenje specifičen previdnostni ukrep (zdravilo IMFINZI v kombinaciji z olaparibom pri raku endometrija)

Hematotoksičnost

Med vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom v kombinaciji z zdravilom IMFINZI, po zdravljenju z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine so poročali o čisti aplaziji rdečih krvnih celic (PRCA – Pure Red Cell Aplasia) (glejte poglavje 4.8). Če je PRCA potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom IMFINZI in olaparibom prenehati.

Med vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom v kombinaciji z zdravilom IMFINZI, po zdravljenju z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine so poročali o avtoimunski hemolitični anemiji (AIHA - Autoimmune Haemolytic Anemia). Če je AIHA potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom IMFINZI in olaparibom prenehati.

Metastatski NSCLC

Podatkov o starejših bolnikih (≥ 75 let), zdravljenih z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je malo (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Morebitno korist/tveganje te sheme je priporočljivo skrbno pretehtati za vsakega bolnika posebej.

Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije

V klinične študije niso bili vključeni bolniki z naslednjimi značilnostmi: izhodiščno oceno zmogljivosti ECOG ≥ 2 ; aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko boleznijo v 2 letih pred začetkom študije; anamnezo imunske pomanjkljivosti; anamnezo hudih imunske pogojenih neželenih učinkov; boleznimi, ki so zahtevale sistemsko imunosupresijo, razen fiziološkega odmerka sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg na dan prednizona ali ekvivalenta); neobvladanimi sočasnimi boleznimi; aktivno tuberkulozo ali okužbo s hepatitisom B ali C ali HIV; bolniki, ki so prejeli živo oslajeno cepivo v 30 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom IMFINZI ali v 30 dneh po začetku. Dokler takšnih podatkov ni, je treba durvalumab v teh skupinah bolnikov uporabljati previdno ter po skrbnem individualnem pretehtanju možnih koristi in tveganj za posameznega bolnika. Varnost sočasnega profilaktičnega kranialnega obsevanja obenem z zdravilom IMFINZI pri bolnikih z ES-SCLC ni znana.

Za več informacij o merilih za ne vključitev posamezne študije glejte poglavje 5.1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg na dan prednizona ali ekvivalenta) pred uvedbo durvalumaba ni priporočljivo uporabljati sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost durvalumaba. Vendar pa je mogoče kortikosteroide ali druge imunosupresive uporabiti po začetku zdravljenja z durvalumabom za zdravljenje imunske pogojenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Z durvalumabom niso izvedli formalnih farmakokinetičnih (PK) študij medsebojnega delovanja zdravil. Primarni poti odstranjevanja durvalumaba sta katabolizem beljakovin preko retikuloendotelijskega sistema oziroma tarčno posredovano odstranjevanje, zato ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Farmakokinetična medsebojna delovanja med durvalumabom in kemoterapijo so ocenjevali v študiji CASPIAN; izkazalo se je, da sočasno zdravljenje z durvalumabom ne vpliva na farmakokinetiko etopozida, karboplatina ali cisplatina. Poleg tega populacijska farmakokinetična analiza kaže, da sočasno zdravljenje s kemoterapijo ne vpliva pomembno na farmakokinetiko durvalumaba. Farmakokinetična medsebojna delovanja med durvalumabom v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine so ocenili v študiji POSEIDON. Izkazalo se je, da med sočasnim zdravljenjem ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med tremelimumabom, durvalumabom, nab-paklitakselom, gemcitabinom, pemetreksedom, karboplatinom ali cisplatinom. Poleg tega je bila v študiji DUO-E izpostavljenost durvalumabu v obeh terapevtskih skupinah podobna. To kaže, da med durvalumabom in olaparibom ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj, čeprav izpostavljenosti olaparibu med študijo niso merili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z durvalumabom in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku durvalumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi durvalumaba pri nosečnicah ni. Glede na mehanizem delovanja durvalumab lahko vpliva na vzdrževanje nosečnosti; v alogenskem modelu nosečnosti pri miših je bilo ugotovljeno, da moteno signaliziranje PD-L1 poveča izgubo plodov. Študije z durvalumabom na živalih ne nakazujejo vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Znano je, da človeški IgG1 prehajajo skozi placentno pregrado in prehajanje durvalumaba skozi placento so potrdili s študijami na živalih. Pri nosečnici uporabljeni durvalumab lahko škoduje plodu in ga ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku.

Dojenje

Ni znano, ali se durvalumab pri človeku izloča v materinem mleku. Razpoložljivi toksikološki podatki pri opicah cynomolgus so pokazali nizko koncentracijo durvalumaba v materinem mleku 28. dan po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Pri človeku protitelesa lahko prehajajo v materino mleko, a možnost absorpcije in škode za novorojenčka ni znana. Toda možnega tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali naj ženska prekine z dojenjem ali naj prekine zdravljenje z durvalumabom oziroma sploh ne začne zdravljenja z njim, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o možnih vplivih durvalumaba na plodnost pri človeku ali živalih ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Durvalumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

IMFINZI kot samostojno zdravljenje

Ugotovitve o varnosti zdravila IMFINZI pri samostojnem zdravljenju temeljijo na kumulativnih podatkih 4642 bolnikov z več vrstami tumorjev. Zdravilo IMFINZI so uporabljali v odmerku 10 mg/kg na 2 tedna, 20 mg/kg na 4 tedne ali 1500 mg/kg na 4 tedne. Najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili kašelj/produktiven kašelj (18,1 %), driska (15,1 %), izpuščaj (15,0 %), artralgijska (12,4 %), zvišana telesna temperatura (12,5 %), bolečine v trebuhu (11,8 %), okužbe zgornjih dihal (11,8 %), srbenje (11,1 %) in hipotiroidizem (11,6 %). Najpogostejša (> 2 %) neželena učinka ≥ 3 . stopnje po enotni razvrstitvi meril neželenih dogodkov Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event) sta bila pljučnica (3,4 %) in zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (2,5 %).

Zaradi neželenih učinkov so zdravilo IMFINZI prenehali uporabljati pri 3,9 % bolnikov.

Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila prenehanje zdravljenja, sta bila pnevmonitis (1,1 %) in pljučnica (0,8 %).

Zaradi neželenih učinkov so uporabo zdravila IMFINZI odložili ali prekinili pri 13,1 % bolnikov.

Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila odložitev odmerka ali prekinitve zdravljenja, sta bila pljučnica (2,3 %) in zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (2,0 %).

Ugotovitve o varnosti zdravila IMFINZI pri samostojnem zdravljenju pri bolnikih, zdravljenih zaradi HCK, temeljijo na podatkih 492 bolnikov in so bile skladne s splošnim varnostnim profilom v skupini samostojno zdravljenih bolnikov z zdravilom IMFINZI (N = 4642). Najpogostejši (> 10 %) neželeni učinki so bili zvišana AST/zvišana ALT (20,3 %), bolečine v trebuhu (17,9 %), driska (15,9 %), srbenje (15,4 %) in izpuščaj (15,2 %). Najpogostejša (> 2 %) neželena učinka ≥ 3 . stopnje sta bila zvišana AST/zvišana ALT (8,1 %) in bolečine v trebuhu (2,2 %).

Zaradi neželenih učinkov so zdravilo IMFINZI prenehali uporabljati pri 3,7 % bolnikov.

Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila prenehanje zdravljenja, sta bila zvišana AST/zvišana ALT (0,8 %) in hepatitis (0,6 %).

Zaradi neželenih učinkov so uporabo zdravila IMFINZI odložili ali prekinili pri 11,6 % bolnikov.

Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil odložitev odmerka ali prekinitve zdravljenja, je bil zvišana AST/zvišana ALT (5,9 %).

IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo

Podatki o varnosti zdravila IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo temeljijo na kumulativnih podatkih 1769 bolnikov iz 5 študij (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN in NIAGARA). Najpogostejši (> 10 %) neželeni učinki so bili nevtropenija (41,7 %), anemija (40,8 %), navzea (40,1 %), utrujenost (39,6 %), zaprtje (29,7 %), zmanjšanje apetita (22,2 %), trombocitopenija (21,5 %), alopecija (19,7 %), izpuščaj (19,7 %), driska (18,2 %), bruhanje (16,8 %), bolečine v trebuhu (16,7 %), periferna nevropatija (16,3 %), levkopenija (14,8 %), zvišana telesna temperatura (14,0 %), pruritus (13,0 %), hipotiroidizem (11,9 %), artralgijska (11,5 %), kašelj/produktiven kašelj (11,0 %) in zvišana aspartat-aminotransferaza/alanin-aminotransferaza (10,7 %). Najpogostejši (> 2 %) neželeni učinki ≥ 3 . stopnje po NCI CTCAE so bili nevtropenija (25,2 %), anemija (13,7 %), trombocitopenija (6,9 %), levkopenija (4,5 %), utrujenost (2,8 %), pljučnica (2,4 %) in febrilna nevtropenija (2,1 %).

Zaradi neželenih učinkov so zdravilo IMFINZI prenehali uporabljati pri 6,2 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prenehanje zdravljenja, so bili izpuščaj (0,7 %), pnevmonitis (0,7 %) in utrujenost (0,6 %).

Zaradi neželenih učinkov so uporabo zdravila IMFINZI odložili ali prekinili pri 29,2 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili odložitev odmerka ali prekinitev zdravljenja, so bili nevtropenija (12,6 %), trombocitopenija (4,5 %), anemija (3,9 %) in levkopenija (2,1 %).

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo na osnovi platine

Izsledki o varnosti zdravila IMFINZI v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo temeljijo na podatkih 330 bolnikov z metastatskim NSCLC. Najpogostejši (> 20 %) neželeni učinki so bili anemija (49,7 %), navzea (41,5 %), nevtropenija (41,2 %), utrujenost (36,1 %), izpuščaj (25,8 %), trombocitopenija (24,5 %) in driska (21,5 %). Najpogostejši (> 2 %) neželeni učinki $\geq$ 3. stopnje po NCI CTCAE so bili nevtropenija (23,9 %), anemija (20,6 %), pljučnica (9,4 %), trombocitopenija (8,2 %), levkopenija (5,5 %), utrujenost (5,2 %), zvišana lipaza (3,9 %), zvišana amilaza (3,6 %), febrilna nevtropenija (2,4 %), kolitis (2,1 %) in zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (2,1 %).

Zaradi neželenih učinkov so zdravilo IMFINZI prenehali uporabljati pri 8,5 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila prenehanje zdravljenja, sta bila pljučnica (2,1 %) in kolitis (1,2 %).

Zaradi neželenih učinkov so uporabo zdravila IMFINZI prekinili pri 49,4 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili odložitev odmerka ali prekinitev zdravljenja, so bili nevtropenija (16,1 %), anemija (10,3 %), trombocitopenija (7,3 %), levkopenija (5,8 %), pljučnica (5,2 %), zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (4,8 %), kolitis (3,3 %) in pnevmonitis (3,3 %).

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s 300 mg tremelimumaba

Izsledki o varnosti zdravila IMFINZI v kombinaciji z enkratnim odmerkom 300 mg tremelimumaba temeljijo na združenih podatkih 462 bolnikov s HCK ("skupina s HCK") iz študije HIMALAYA in še ene študije pri bolnikih s HCK, študija 22. Najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili izpuščaj (32,5 %), srbenje (25,5 %), driska (25,3 %), bolečine v trebuhu (19,7 %), zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (18,0 %), zvišana telesna temperatura (13,9 %), hipotiroidizem (13,0 %), kašelj/produktiven kašelj (10,8 %), periferni edemi (10,4 %) in zvišana lipaza (10,0 %) (glej preglednico 4). Najpogostejši hudi neželeni učinki ($\geq$ 3. stopnje po NCI CTCAE) so bili zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (8,9 %), zvišana lipaza (7,1 %), zvišana amilaza (4,3 %) in driska (3,9 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili kolitis (2,6 %), driska (2,4 %), pljučnica (2,2 %) in hepatitis (1,7 %).

Pogostnost prenehanj zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 6,5 %. Neželena učinka, ki sta najpogosteje povzročila prenehanje zdravljenja, sta bila hepatitis (1,5 %) in zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (1,3 %).

Izrazitost neželenih učinkov zdravila je bila ocenjena po CTCAE, in sicer 1. stopnja = blaga, 2. stopnja = zmerna, 3. stopnja = huda, 4. stopnja = smrtno nevarna in 5. stopnja = smrt.

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki ji sledi zdravilo IMFINZI v kombinaciji s 300 mg olapariba dvakrat na dan

Varnost zdravila IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki ji sledi zdravilo IMFINZI v kombinaciji s 300 mg olapariba dvakrat na dan, temelji na podatkih 238 bolnic z rakom endometrija. Najpogostejši (> 20 %) neželeni učinki so bili anemija (61,8 %), navzea (54,6 %), utrujenost (54,2 %), periferna nevropatija (51,7 %), alopecija (50,8 %), nevtropenija (39,5 %), zaprtje (32,8 %), trombocitopenija (29,8 %), driska (28,2 %), bruhanje (25,6 %), artralgijska (24,4 %), izpuščaj (23,5 %), bolečine v trebuhu (23,5 %), zmanjšan apetit (23,1 %) in levkopenija (20,2 %).

Najpogostejši (> 2 %) neželeni učinki $\geq$ 3. stopnje po NCI CTCAE so bili nevtropenija (25,2 %), anemija (23,5 %), levkopenija (6,7 %), trombocitopenija (5,9 %), utrujenost (5,5 %), febrilna

nevtropenija (3,4 %), navzea (2,9 %), zvišana aspartat-aminotransferaza/alanin-aminotransferaza (2,9 %) in periferna nevropatija (2,5 %).

Zdravilo IMFINZI so prenehali uporabljati pri 4,6 % bolnic. Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prenehanje zdravljenja, je bil pnevmonitis (1,7 %).

Uporabo zdravila IMFINZI so prekinili pri 38,2 % bolnic. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev odmerjanja, so bili anemija (13,4 %), trombocitopenija (11,8 %), nevtropenija (10,1 %), levkopenija (2,9 %), hipotiroidizem (2,1 %) in okužba zgornjih dihal (2,1 %).

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 3 prikazuje pojavnost neželenih učinkov v združenem naboru varnostnih podatkov o monoterapiji z zdravilom IMFINZI (N = 4642), pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo (N = 1769) in bolnicah, zdravljenih z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki ji sledi zdravilo IMFINZI v kombinaciji z olaparibom (kemoterapija na osnovi platine + zdravilo IMFINZI + olaparib) (N = 238). Če ni navedeno drugače, preglednica 4 prikazuje pojavnost neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo na osnovi platine v študiji POSEIDON (N = 330), in bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMFINZI v kombinaciji z enkratnim odmerkom 300 mg tremelimumaba v skupini s HCK (N = 462). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči pogostnosti. Ustrezne kategorije pogostnosti za vsak neželeni učinek so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake razvrstitve pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMFINZI

	Zdravilo IMFINZI pri samostojnem zdravljenju	Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo	Kemoterapija na osnovi platine + zdravilo IMFINZI + olaparib*
Infekcijske in parazitske bolezni			
Zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal ^a		okužba zgornjih dihal ^a
Pogosti	pljučnica ^{b,c} , gripa, oralna kandidoza, zobne okužbe in okužbe ustnih mehkih tkiv ^d	pljučnica ^{b,c} , okužbe zgornjih dihal ^a , zobne okužbe in okužbe mehkih tkiv v ustih ^d	pljučnica, oralna kandidoza, zobne okužbe in okužbe mehkih tkiv v ustih ^d
Občasni		oralna kandidoza, gripa	gripa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Zelo pogosti		anemija, levkopenija ^e , nevtropenija ^f , trombocitopenija ^g	anemija ^h , levkopenija ^h , nevtropenija ^h , trombocitopenija ^h
Pogosti		febrilna nevtropenija	čista aplazija rdečih celic, febrilna nevtropenija ^h , limfopenija ⁱ
Občasni	imunska trombocitopenija ^c	pancitopenija ^c	pancitopenija ^h
Redki		imunska trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema			
Pogosti			preobčutljivost ^{i,j}
Bolezni endokrinega sistema			
Zelo pogosti	hipotiroidizem ^k	hipotiroidizem ^k	hipotiroidizem
Pogosti	hipertiroidizem ^l	hipertiroidizem ^l	hipertiroidizem, tiroiditis

Občasni	tiroiditis ^m , adrenalna insuficienca, hipofizitis/hipopituitarizem, sladkorna bolezen tipa 1	adrenalna insuficienca, sladkorna bolezen tipa 1, hipofizitis/hipopituitarizem, tiroiditis ^m	
Redki	diabetes insipidus		
Očesne bolezni			
Občasni		uveitis	uveitis
Redki	uveitis		
Presnovne in prehranske motnje			
Zelo pogosti		zmanjšan apetit	zmanjšan apetit ^h
Bolezni živčevja			
Zelo pogosti		periferna nevropatija ⁿ	periferna nevropatija, omotica ⁱ , glavobol ⁱ , dizgevizija ^{i,o}
Občasni	miastenija gravis, encefalitis ^{c,p}	miastenija gravis	
Redki	meningitis	encefalitis ^p	
Ni znano	Guillain-Barréjev sindrom, transverzni mielitis ^q		
Žilne bolezni			
Pogosti			venske tromboembolije ^{i,r}
Srčne bolezni			
Občasni	miokarditis	miokarditis ^c	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Zelo pogosti	kašelj/produktiven kašelj	kašelj/produktiven kašelj	kašelj/produktiven kašelj, dispneja ^{i,s}
Pogosti	pnevmonitis ^{c,t} , disfonija	pnevmonitis ^{c,t} , disfonija	pnevmonitis, disfonija
Občasni	intersticijska bolezen pljuč	intersticijska bolezen pljuč ^c	intersticijska bolezen pljuč
Bolezni prebavil			
Zelo pogosti	driska, bolečine v trebuhu ^u	driska, bolečine v trebuhu ^u , zaprtje, navzea, bruhanje	driska, bolečine v trebuhu ^u , zaprtje ^h , navzea ^h , bruhanje ^h , stomatitis ^h
Pogosti		stomatitis ^v , kolitis ^w	dispepsija ⁱ , kolitis ^w
Občasni	kolitis ^{c,w} , pankreatitis ^x	pankreatitis ^x	
Redki	celiakija ^q , eksokrina insuficienca trebušne slinavke	celiakija ^q , eksokrina insuficienca trebušne slinavke	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Zelo pogosti		zvišana aspartat-aminotransferaza ali zvišana alanin-aminotransferaza ^y	zvišana aspartat-aminotransferaza ali zvišana alanin-aminotransferaza
Pogosti	hepatitis ^{c,z} , zvišana aspartat-aminotransferaza ali zvišana alanin-aminotransferaza ^{c,y}	hepatitis ^{c,z}	
Občasni			hepatitis ^z
Bolezni kože in podkožja			
Zelo pogosti	izpuščaj ^{aa} , srbenje	izpuščaj ^{aa} , alopecija, srbenje	izpuščaj ^{aa} , alopecija ^h , srbenje
Pogosti	nočno znojenje	dermatitis	dermatitis ^{bb}

Občasni	dermatitis, psoriza, pemfigoid ^{cc}	pemfigoid ^{cc} , nočno znojenje, psoriza	nočno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Zelo pogosti	artralgija	artralgija	artralgija ^h , mialgija
Pogosti	mialgija	mialgija	
Občasni	miozitis ^{dd} , imunske pogojeni artritis ^{ee}	imunske pogojeni artritis ^{ee} , miozitis ^{dd}	miozitis
Redki	polimiozitis ^{ff} , revmatična polimialgija	revmatična polimialgija ^{gg}	revmatična polimialgija ^{gg}
Bolezni sečil			
Zelo pogosti			zvišan kreatinin v krvi
Pogosti	zvišan kreatinin v krvi, dizurija	zvišan kreatinin v krvi, dizurija	dizurija
Občasni	nefritis ^{hh} , neinfekcijski cistitis	neinfekcijski cistitis, nefritis ^{hh}	neinfekcijski cistitis ^h
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura	zvišana telesna temperatura, utrujenost ⁱⁱ	zvišana telesna temperatura, utrujenost ^h , periferni edemi ^{jj}
Pogosti	periferni edemi ^{jj}	periferni edemi ^{jj}	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			
Pogosti	z infundiranjem povezana reakcija ^{kk}	z infundiranjem povezana reakcija ^{kk}	z infundiranjem povezana reakcija

Pogostnosti neželenih učinkov morda ni mogoče v celoti pripisati samo durvalumabu, temveč so lahko vpleteni tudi osnovna bolezen ali druga zdravila, uporabljena v kombinaciji.

* celotna študija zdravljenja z do šestimi 21-dnevnimi cikli kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z zdravilom IMFINZI, ki ji sledi zdravilo IMFINZI v kombinaciji z olaparibom.

^a Vključuje laringitis, nazofaringitis, peritonizilarni absces, faringitis, rinitis, sinuzitis, tonzilitis, traheobronhitis in okužbo zgornjih dihal.

^b Vključuje pljučnico zaradi *Pneumocystis jirovecii*, pljučnico, adenovirusno pljučnico, bakterijsko pljučnico, citomegalovirusno pljučnico, hemofilusno pljučnico, pnevmokokno pljučnico, streptokokno pljučnico, pljučnico zaradi kandidate, pljučnico zaradi klebsielle in pljučnico zaradi legionele.

^c Vključno s smrtnim primerom.

^d Vključuje gingivitis, oralno okužbo, parodontitis, zobni pulpitis, zobni absces in okužbo zoba.

^e Vključuje levkopenijo in zmanjšano število belih krvnih celic.

^f Vključuje nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev.

^g Vključuje trombocitopenijo in zmanjšano število trombocitov.

^h Velja le za neželene učinke kemoterapije v študiji DUO-E.

ⁱ Velja le za neželene učinke olapariba v študiji DUO-E.

^j Vključuje preobčutljivost na zdravilo in preobčutljivost.

^k Vključuje avtoimunski hipotiroidizem, hipotiroidizem, imunske pogojeni hipotiroidizem, zvišanje tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi.

^l Vključuje hipertiroidizem, Gravesovo bolezen, imunske pogojeni hipertiroidizem in znižanje tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi.

^m Vključuje avtoimunski tiroiditis, imunske pogojeni tiroiditis, tiroiditis in subakutni tiroiditis.

ⁿ Vključuje periferno nevropatijo, parestezijo in periferno senzorično nevropatijo.

^o Vključuje dizgevizijo in motnje okusa.

^p Vključuje encefalitis, avtoimunski encefalitis, imunske pogojeni encefalitis in neinfektivni encefalitis.

^q O dogodkih so poročali iz podatkov v obdobju trženja.

^r Vključuje globoko vensko trombozo, embolijo, vensko embolijo, medenično vensko trombozo, trombozo povrhnjih ven in trombozo.

^s Vključuje dispnejo in dispnejo ob naporu.

^t Vključuje pljučnico in imunske pogojeno pljučno bolezen.

^u Vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v ledjih.

- ^v Vključuje stomatitis in vnetje sluznice.
- ^w Vključuje kolitis, enteritis, enterokolitis, imunsko pogojeni enterokolitis in proktitis.
- ^x Vključuje pankreatitis, akutni pankreatitis in imunsko pogojeni pankreatitis.
- ^y Vključuje zvišano alanin-aminotransferazo, zvišano aspartat-aminotransferazo, zvišane jetrne encime in zvišane transaminaze.
- ^z Vključuje hepatitis, avtoimunski hepatitis, toksični hepatitis, akutni hepatitis, hepatotoksičnost, imunsko pogojen hepatitis in jetrno citolizo.
- ^{aa} Vključuje eritematozen izpuščaj, makularen izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, pustularen izpuščaj, eritem, ekcem in izpuščaj.
- ^{bb} Vključuje dermatitis in imunsko posredovan dermatitis.
- ^{cc} Vključuje pemfigoid, bulozni dermatitis in pemfigus. Pogostnost, o kateri so poročali v končanih in potekajočih študijah, je občasna.
- ^{dd} Vključuje miozitis in rabdomiolizo.
- ^{ee} Vključuje avtoimunski artritis, imunsko pogojeni artritis, poliartritis in revmatoidni artritis.
- ^{ff} Polimiozitis (s smrtnim izidom) se je pojavil pri bolniku, zdravljemem z zdravilom IMFINZI, v potekajoči sponzorirani klinični študiji zunaj kumulativnega nabora podatkov.
- ^{gg} Niso opazili v skupini podatkov za zdravilo IMFINZI+kemoterapija ali naboru podatkov za kemoterapijo na osnovi platine+zdravilo IMFINZI+olaparib, opazili pa so jih v drugih kliničnih študijah, ki jih sponzorira AstraZeneca.
- ^{hh} Vključuje avtoimunski nefritis, tubulointersticijski nefritis, nefritis, glomerulonefritis, membranski glomerulonefritis in imunsko pogojeni nefritis.
- ⁱⁱ Vključuje utrujenost in astenijo.
- ^{jj} Vključuje periferne edeme in periferne otekline.
- ^{kk} Vključuje z infundiranjem povezano reakcijo in urtikarijo, ki se je začela na dan odmerjanja ali 1 dan po njem.

Preglednica 4. Neželeni učinek pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom

	Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo na osnovi platine	Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s 300 mg tremelimumaba
Infekcijske in parazitske bolezni		
Zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal ^a , pljučnica ^b	
Pogosti	gripa, oralna kandidoza	okužbe zgornjih dihal ^a , pljučnica ^b , gripa, zobne okužbe in okužbe ustnih mehkih tkiv ^c
Občasni	zobne okužbe in okužbe ustnih mehkih tkiv ^c	oralna kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Zelo pogosti	anemija ^d , nevtropenija ^{d,e} , trombocitopenija ^{d,f} , levkopenija ^{d,g}	
Pogosti	febrilna nevtropenija ^d , pancitopenija ^d	
Občasni	imunska trombocitopenija	
Ni znano		imunska trombocitopenija ^h
Bolezni endokrinega sistema		
Zelo pogosti	hipotiroidizem ⁱ	hipotiroidizem ⁱ
Pogosti	hipertiroidizem ^j , nadledvična insuficienca, hipopituitarizem/hipofizitis, tiroiditis ^k	hipertiroidizem ^j , tiroiditis ^k , nadledvična insuficienca
Občasni	diabetes insipidus, sladkorna bolezen tipa 1	hipopituitarizem/hipofizitis
Ni znano		diabetes insipidus ^h , sladkorna bolezen tipa 1 ^h
Očesne bolezni		

	Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo na osnovi platine	Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s 300 mg tremelimumaba
Občasni	uveitis	
Redki		uveitis ^h
Presnovne in prehranske motnje		
Zelo pogosti	zmanjšan apetit ^d	
Bolezni živčevja		
Pogosti	periferna nevropatija ^{d,l}	
Občasni	encefalitis ^m	miastenija gravis, meningitis
Ni znano	miastenija gravis ⁿ , Guillain-Barréjev sindrom ⁿ , meningitis ⁿ , transverzni mielitis ^o	Guillain-Barréjev sindrom ^h , encefalitis ^h , transverzni mielitis ^o
Srčne bolezni		
Občasni	miokarditis ^p	miokarditis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Zelo pogosti	kašelj/produktiven kašelj	kašelj/produktiven kašelj
Pogosti	pnevmonitis ^q , disfonija	pnevmonitis ^q
Občasni	intersticijska bolezen pljuč	disfonija, intersticijska bolezen pljuč
Bolezni prebavil		
Zelo pogosti	navzea ^d , driska, zaprtje ^d , bruhanje ^d	driska, bolečine v trebuhu ^r
Pogosti	stomatitis ^{d,s} , zvišana amilaza, bolečine v trebuhu ^r , zvišana lipaza, kolitis ^t , pankreatitis ^u	zvišana lipaza, zvišana amilaza, kolitis ^t , pankreatitis ^u
Redki	celiakija ⁿ	celiakija ^h
Ni znano	perforacija črevesa ⁿ , perforacija debelega črevesa ⁿ	perforacija črevesa ^h , perforacija debelega črevesa ^h
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
Zelo pogosti	zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza ^v	zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza ^v
Pogosti	hepatitis ^w	hepatitis ^w
Bolezni kože in podkožja		
Zelo pogosti	alopecija ^d , izpuščaj ^x , srbenje	izpuščaj ^x , srbenje
Pogosti		dermatitis ^y , nočno znojenje
Občasni	dermatitis, nočno znojenje, pemfigoid	pemfigoid
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Zelo pogosti	artralgija	
Pogosti	mialgija	mialgija
Občasni	miozitis ^z , polimiozitis ^z , imunsko pogojeni artritis ⁿ	miozitis ^z , polimiozitis ^z , imunsko pogojeni artritis, revmatična polimialgija
Ni znano	revmatična polimialgija ⁿ	
Bolezni sečil		
Pogosti	zvišan kreatinin v krvi, dizurija	zvišan kreatinin v krvi, dizurija
Občasni	nefritis, neinfekcijski cistitis	nefritis ^{aa}
Ni znano		neinfekcijski cistitis ^h
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Zelo pogosti	utrujenost ^d , zvišana telesna temperatura	zvišana telesna temperatura, periferni edemi ^{bb}
Pogosti	periferni edemi ^{bb}	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		
Pogosti	z infundiranjem povezana reakcija ^{cc}	z infundiranjem povezana reakcija ^{cc}

- ^a Vključuje laringitis, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinuzitis, tonzilitis, traheobronhitis in okužbo zgornjih dihal.
- ^b Vključuje pljučnico zaradi *Pneumocystis jirovecii*, pljučnico in bakterijsko pljučnico.
- ^c Vključuje parodontitis, zobni pulpitis, zobni absces in okužbo zoba.
- ^d Neželeni učinek se nanaša le na NU kemoterapije v študiji POSEIDON.
- ^e Vključuje nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev.
- ^f Vključuje zmanjšano število trombocitov in trombocitopenijo.
- ^g Vključuje levkopenijo in zmanjšano število belih krvnih celic.
- ^h Neželenega učinka niso opazili v skupini s HCK, so pa o njem poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI ali kombinacijo zdravila IMFINZI in tremelimumaba v kliničnih študijah, ki jih je sponzorirala družba AstraZeneca.
- ⁱ Vključuje zvišan tiroideo-stimulirajoči hormon v krvi, hipotiroidizem in imunsko pogojeni hipotiroidizem.
- ^j Vključuje znižan tiroideo-stimulirajoči hormon v krvi in hipertiroidizem.
- ^k Vključuje avtoimunski tiroiditis, imunsko pogojeni tiroiditis, tiroiditis in subakutni tiroiditis.
- ^l Vključuje periferno nevropatijo, parestezijo in periferno senzorično nevropatijo.
- ^m Vključuje encefalitis in avtoimunski encefalitis.
- ⁿ Neželenega učinka v študiji POSEIDON niso opazili, so pa o njem poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMFINZI ali kombinacijo zdravila IMFINZI in tremelimumaba zunaj študije POSEIDON.
- ^o Zabeleženo v študijah zunaj študije POSEIDON in skupine HCK.
- ^p Vključuje avtoimunski miokarditis.
- ^q Vključuje imunsko pogojeni pnevmonitis in pnevmonitis.
- ^r Vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v ledjih.
- ^s Vključuje vnetje sluznice in stomatitis.
- ^t Vključuje kolitis, enteritis in enterokolitis.
- ^u Vključuje avtoimunski pankreatitis, pankreatitis in akutni pankreatitis.
- ^v Vključuje zvišano alanina-aminotransferazo, zvišano aspartat-aminotransferazo, zvišane jetrne encime in zvišane transaminaze.
- ^w Vključuje avtoimunski hepatitis, hepatitis, poškodbo jetrnih celic, hepatotoksičnost, akutni hepatitis in imunsko pogojeni hepatitis.
- ^x Vključuje ekcem, eritem, izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, papularen izpuščaj, pruritičen izpuščaj in pustulozen izpuščaj.
- ^y Vključuje dermatitis in imunsko pogojeni dermatitis.
- ^z Vključuje rabdomiolizo, miozitis in polimiozitis.
- ^{aa} Vključuje avtoimunski nefritis in imunsko pogojeni nefritis.
- ^{bb} Vključuje periferne edeme in periferne otekline.
- ^{cc} Vključuje z infundiranjem povezano reakcijo in urtikarijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravilo IMFINZI je povezano z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Večina teh, učinkov vključno s hudimi, je izzvenela po uvedbi ustreznega zdravljenja in/ali prilagoditvah zdravljenja. Podatki za naslednje imunsko pogojene neželene učinke odražajo podatke za IMFINZI monoterapijo iz kombinirane podatkovne baze o varnosti za 4642 bolnikov, ki vključuje podatke iz študij PACIFIC, HIMALAYA in ADRIATIC in dodatne študije pri bolnikih z različnimi solidnimi tumorji za indikacije, za katere durvalumab ni odobren. V vseh študijah so zdravilo IMFINZI uporabljali v odmerku 10 mg/kg na 2 tedna, 20 mg/kg na 4 tedne ali 1500 mg na 3 ali 4 tedne. Podrobnosti o pomembnih neželenih učinkih zdravila IMFINZI, če je uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, so prikazane, če so bile ugotovljene klinično pomembne razlike v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z zdravilom IMFINZI.

Izsledki o naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih prav tako temeljijo na podatkih 2280 bolnikov, ki so prejeli 20 mg/kg zdravila IMFINZI na 4 tedne v kombinaciji z 1 mg/kg tremelimumaba ali 1500 mg zdravila IMFINZI v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba na 4 tedne. Podrobnosti o pomembnih neželenih učinkih zdravila IMFINZI, uporabljenega v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, so prikazani, če so bile ugotovljene klinično pomembne razlike v primerjavi z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom.

Izsledki o naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih prav tako temeljijo na kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s 300 mg tremelimumaba pri 462 bolnikih s HCK (skupina s HCK). V teh dveh študijah so zdravilo IMFINZI dajali v odmerku 1500 mg v kombinaciji s 300 mg tremelimumaba na 4 tedne.

Smernice za obravnavo teh neželenih učinkov so opisane v poglavjih 4.2 in 4.4.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI (n = 4642, več tipov tumorjev) je do imunsko pogojenega pnevmonitisa prišlo pri 147 bolnikih (3,2 %) kar vključuje pnevmonitis 3. stopnje pri 37 bolnikih (0,8 %), 4. stopnje pri 2 bolnikih (< 0,1 %) in 5. stopnje pri 10 bolnikih (0,2 %). Mediani čas do pojava je bil 56 dni (razpon od 1 do 1308 dni). Stoštirinajst od 147 bolnikov je prejelo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan), 4 bolniki pa so prejeli tudi druge imunosupresive, vključno z infliksimabom in ciklosporinom. Zdravilo IMFINZI so prenehali uporabljati pri 60 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 85 bolnikih.

Imunsko pogojeni pnevmonitis se je pogosteje pojavil pri bolnikih v študiji PACIFIC, ki so dokončali zdravljenje s sočasno kemoradiacijo od 1 do 42 dni pred začetkom raziskovalnega zdravljenja (10,7 %), kot pri drugih bolnikih v kombinirani podatkovni bazi varnosti (1,0 %).

V študiji PACIFIC (n = 475 v skupini z zdravilom IMFINZI in n = 234 v skupini s placebom) se je imunsko pogojeni pnevmonitis pojavil pri 47 (9,9 %) prejemnikih zdravila IMFINZI in pri 14 (6,0 %) prejemnikih placeba, vključno s 3. stopnjo pri 9 (1,9 %) prejemnikih zdravila IMFINZI in 6 (2,6 %) prejemnikih placeba ter s 5. stopnjo (smrtni izid) pri 4 (0,8 %) prejemnikih zdravila IMFINZI in 3 (1,3 %) prejemnikih placeba. Mediani časa do pojava je bil v skupini z zdravilom IMFINZI 46 dni (razpon od 2 do 342 dni) in v skupini s placebom 57 dni (razpon od 26 do 253 dni). V skupini z zdravilom IMFINZI so vsi bolniki prejeli sistemske kortikosteroide, vključno s 30 bolniki, ki so prejeli visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan), 2 bolnika pa sta prejela tudi infliksimab. V skupini s placebom so vsi bolniki prejeli sistemske kortikosteroide, vključno z 12 bolniki, ki so prejeli visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi, 1 bolnik pa je prejel tudi ciklofosfamid in takrolimus. Do izzvenenja je prišlo pri 29 bolnikih v skupini z zdravilom IMFINZI in pri 6 bolnikih v skupini s placebom.

V študiji ADRIATIC se je pri bolnikih z LS-SCLC (n = 262 v skupini z zdravilom IMFINZI in n = 265 v skupini s placebom) imunsko pogojeni pnevmonitis pojavil pri 31 (11,8 %) bolnikih v skupini z zdravilom IMFINZI in pri 8 (3,0 %) bolnikih v skupini s placebom, vključno s 3. stopnjo pri 5 (1,9 %) bolnikih v skupini z zdravilom IMFINZI in pri 1 (0,4 %) bolniku v skupini s placebom, ter 5. stopnje (s smrtnim izidom) pri 1 (0,4 %) bolniku v skupini z zdravilom IMFINZI. Mediani čas do pojava je bil v skupini z zdravilom IMFINZI 55 dni (razpon od 1 do 375 dni) in v skupini s placebom 65,5 dneva (razpon od 24 do 124 dni). V skupini z zdravilom IMFINZI so vsi bolniki prejeli sistemske kortikosteroide, vključno s 25 bolniki, ki so prejeli visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan), 1 bolnik pa je prejel tudi infliksimab. V skupini s placebom so vsi bolniki prejeli sistemske kortikosteroide, vključno s 7 bolniki, ki so prejeli visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi. Do izzvenenja je prišlo pri 18 bolnikih v skupini z zdravilom IMFINZI in pri 3 bolnikih v skupini s placebom.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni pnevmonitis zabeležen pri 86 (3,8 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 30 (1,3 %) bolnikih, 4. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku in 5. stopnjo (s smrtnim izidom) pri 7 (0,3 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 57 dni (razpon: od 8 do 912 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 79 od 86 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan), sedem bolnikov je prejelo še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 39 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 51 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni pnevmonitis pojavil pri 6 (1,3 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 1 (0,2 %) bolniku in 5. stopnje (s smrtnim izidom) pri 1 (0,2 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 29 dni (razpon: od 5 do 774 dni). Šest bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide in 5 od 6 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). En bolnik je prejel še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 2 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 3 bolnikih.

V študiji DUO-E se je med 238 bolnicami, ki so prejele kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji z zdravilom IMFINZI in nato zdravilo IMFINZI v kombinaciji z olaparibom (skupina s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI + olaparibom), imunsko posredovani pnevmonitis pojavil pri 5 (2,1 %) bolnicah, vključno s 3. stopnjo pri 3 (1,3 %) bolnicah. Mediani čas do pojava je bil 85 dni (razpon: od 65 do 321 dni). Pet bolnic je prejelo sistemske kortikosteroide, med njimi 4 bolnice, ki so prejele visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali enakovredno na dan). Minil je pri vseh 5 bolnicah.

Imunsko pogojeni hepatitis

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI se je imunsko pogojeni hepatitis pojavil pri 120 (2,6 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 70 (1,5 %) bolnikih, s 4. stopnjo pri 9 bolnikih (0,2 %) in s 5. stopnjo (smrtni izid) pri 6 (0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 36 dni (razpon od 1 do 644 dni). Štiriindevetdeset od 120 bolnikov je prejelo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Devet bolnikov je prejelo tudi druge imunosupresive, vključno z zdravljenjem z mikofenolatom. Zdravilo IMFINZI so prenehali uporabljati pri 30 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 56 bolnikih.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni hepatitis zabeležen pri 80 (3,5 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 48 (2,1 %) bolnikih, 4. stopnjo pri 8 (0,4 %) bolnikih in 5. stopnjo (s smrtnim izidom) pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 36 dni (razpon: od 1 do 533 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 68 od 80 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan), osem bolnikov je prejelo še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 27 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 47 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni hepatitis pojavil pri 34 (7,4 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 20 (4,3 %) bolnikih, 4. stopnje pri 1 (0,2 %) bolniku in 5. stopnje (s smrtnim izidom) pri 3 (0,6 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 29 dni (razpon: od 13 do 313 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 32 od 34 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan), devet bolnikov je prejelo še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 10 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 13 bolnikih.

Imunsko pogojeni kolitis

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI sta se imunsko pogojeni kolitis ali driska pojavila pri 79 (1,7 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 15 (0,3 %) bolnikih in s 4. stopnjo pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 72 dni (razpon od 1 do 920 dni). Petinpetdeset od 79 bolnikov je prejelo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Pet bolnikov je prejelo tudi druge imunosupresive, vključno z zdravljenjem z infliksimabom in mikofenolatom. Zdravilo IMFINZI so prenehali uporabljati pri 15 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 54 bolnikih.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) sta bila imunsko pogojeni kolitis ali driska zabeležena pri 167 (7,3 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 76 (3,3 %) bolnikih in 4. stopnjo pri 3 (0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 57 dni (razpon: od 3 do 906 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 151 od 167 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Dvaindvajset bolnikov je prejelo tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 54 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 141 bolnikih.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom, so občasno poročali o perforaciji črevesa in perforaciji debelega črevesa.

V skupini s HCK (n = 462) sta se imunsko pogojeni kolitis ali driska pojavila pri 31 (6,7 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 17 (3,7 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 23 dni (razpon: od 2 do 479 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 28 od 31 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Štirje bolniki so prejeli tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 5 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 29 bolnikih.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom, so v študijah zunaj skupine s HCK opažali perforacijo črevesa (redko).

Imunsko pogojene endokrinopatije

Imunsko pogojeni hipotiroidizem

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI se je imunsko pogojeni hipotiroidizem pojavil pri 384 (8,3 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 7 (0,2 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 90,5 dni (razpon od 1 do 951 dni). Od 384 bolnikov je 379 bolnikov za imunsko pogojeni hipotiroidizem prejelo hormonsko nadomestno zdravljenje, 7 bolnikov pa je prejelo visokoodmerne kortikosteroide (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). En bolnik je zaradi imunsko pogojenega hipotiroidizma prenehal uporabljati zdravilo IMFINZI. Do izzvenenja je prišlo pri 79 bolnikih.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni hipotiroidizem zabeležen pri 209 (9,2 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 6 (0,3 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 85 dni (razpon: od 1 do 624 dni). Trinajst bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide, 8 od 13 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 3 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 52 bolnikih. Pri 25 bolnikih se je pred imunsko pogojenim hipotiroidizmom pojavil imunsko pogojeni hipertiroidizem, pri 2 bolnikih pa imunsko pogojeni tiroiditis.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni hipotiroidizem pojavil pri 46 (10,0 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 85 dni (razpon: od 26 do 763 dni). En bolnik je prejel visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Vsi bolniki so potrebovali še druga zdravila, vključno z nadomestnim hormonskim zdravljenjem. Do izzvenenja je prišlo pri 6 bolnikih. Pri 4 bolnikih se je pred imunsko pogojenim hipotiroidizmom pojavil imunsko pogojeni hipertiroidizem.

Imunsko pogojeni hipertiroidizem

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI se je imunsko pogojeni hipertiroidizem pojavil pri 76 (1,6 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 43 dni (razpon od 1 do 253 dni). Eninsedemdeset od 76 bolnikov je prejelo zdravila (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, zaviralec kalcijevih kanalčkov ali blokator beta), 15 bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide in 8 od teh 15 bolnikov je prejelo visokoodmerno sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). En bolnik je zaradi imunsko pogojenega hipertiroidizma prenehal uporabljati zdravilo IMFINZI. Do izzvenenja je prišlo pri 62 bolnikih. Enaintrideset bolnikom se je po hipertiroidizmu pojavil hipotiroidizem.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni hipertiroidizem zabeležen pri 62 (2,7 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 5 (0,2 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 33 dni (razpon: od 4 do 176 dni). Osemnajst bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide, 11 od 18 bolnikov je prejelo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Triinpetdeset bolnikov je potrebovalo druga zdravila (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat,

blokator kalcijevih kanalčkov ali blokator beta). En bolnik je zaradi hipertiroidizma prenehal zdravljenje. Do izzvenenja je prišlo pri 47 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni hipertiroidizem pojavil pri 21 (4,5 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 1 (0,2 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 30 dni (razpon: od 13 do 60 dni). Štirje bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in vsi štirje bolniki so prejeli visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Dvajset bolnikov je potrebovalo druga zdravila (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanalčkov ali blokator beta). En bolnik je zaradi hipertiroidizma prenehal zdravljenje. Do izzvenenja je prišlo pri 17 bolnikih.

Imunsko pogojeni tiroiditis

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI se je imunsko pogojeni tiroiditis pojavil pri 21 (0,5 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 57 dni (razpon od 14 do 217 dni). Od 21 bolnikov, je 18 bolnikov prejelo hormonsko nadomestno zdravljenje; 3 bolniki pa so prejeli visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). En bolnik je zaradi imunsko pogojenega tiroiditisa prenehal uporabljati zdravilo IMFINZI. Do izzvenenja je prišlo pri 8 bolnikih. Petim bolnikom se je po tiroiditisu pojavil hipotiroidizem.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni tiroiditis zabeležen pri 15 (0,7 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 57 dni (razpon: od 22 do 141 dni). Pet bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide, 2 od 5 bolnikov sta prejela visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Trinajst bolnikov je potrebovalo druga zdravila, vključno s hormonskim nadomestnim zdravljenjem, tiamazolom, karbimazolom, propiltiouracilom, perkloratom, blokatorjem kalcijevih kanalčkov ali blokatorjem beta. Zaradi imunsko pogojenega tiroiditisa ni zdravljenja prenehal noben bolnik. Do izzvenenja je prišlo pri 5 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni tiroiditis pojavil pri 6 (1,3 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 56 dni (razpon: od 7 do 84 dni). Dva bolnika sta prejela sistemske kortikosteroide, 1 od 2 bolnikov je prejel visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Vsi bolniki so potrebovali še druga zdravila, vključno z nadomestnim hormonskim zdravljenjem. Do izzvenenja je prišlo pri 2 bolnikih.

Imunsko pogojena adrenalna insuficienca

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI se je imunsko pogojena adrenalna insuficienca pojavila pri 24 (0,5 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 8 (0,2 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 157,5 dni (razpon od 20 do 547 dni). Vseh 24 bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide in 8 od teh 24 bolnikov je prejelo visokoodmerno sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). En bolnik je zaradi imunsko pogojene adrenalne insuficience prenehal uporabljati zdravilo IMFINZI. Do izzvenenja je prišlo pri 6 bolnikih.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) je bila imunsko pogojena nadledvična insuficienca zabeležena pri 33 (1,4 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 16 (0,7 %) bolnikih in 4. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 105 dni (razpon: od 20 do 428 dni). Dvaintrideset bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide in 10 od 32 bolnikov je prejelo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri enem bolniku. Do izzvenenja je prišlo pri 11 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojena nadledvična insuficienca pojavila pri 6 (1,3 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 1 (0,2 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 64 dni (razpon: od 43 do 504 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 1 od 6 bolnikov je prejel

visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Do izzvenenja je prišlo pri 2 bolnikih.

Imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI se je imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1 pojavila pri 5 (0,1 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 3 (0,1%) bolnikih in 4. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Čas do pojava je bil 43 dni (razpon: od 29 do 631 dni). Vseh pet bolnikov je potrebovalo zdravljenje z insulinom. Zdravilo IMFINZI je bilo trajno ukinjeno pri 1 bolniku. En bolnik je okreval, en bolnik pa je okreval s posledicami.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) je bila imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1 zabeležena pri 6 (0,3 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku in 4. stopnjo pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 58 dni (razpon: od 7 do 220 dni). Vsi bolniki so potrebovali insulin. Zdravljenje so prenehali pri 1 bolniku. Do izzvenenja je prišlo pri 1 bolniku.

Imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI se je imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem pojavil pri 6 (0,1 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 5 (0,1 %) bolnikih. Čas do pojava je bil 85 dni (razpon: od 44 do 225 dni). Trije bolniki so prejeli visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan), trije bolniki so zaradi imunsko pogojenega hipofizitisa/hipopituitarizma prenehali uporabljati zdravilo IMFINZI, do izzvenenja pa je prišlo pri 1 bolniku.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2.280) je bil imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem zabeležen pri 16 (0,7 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 8 (0,4 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 123 dni (razpon: od 63 do 388 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 8 od 16 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Štirje bolniki so potrebovali tudi endokrinološko zdravljenje. Zdravljenje so prenehali pri 2 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 7 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem pojavil pri 5 (1,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava dogodkov je bil 149 dni (razpon: od 27 do 242 dni). Štirje bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 1 od 4 bolnikov je prejel visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Trije bolniki so potrebovali tudi endokrinološko zdravljenje. Do izzvenenja je prišlo pri 2 bolnikih.

Imunsko pogojeni nefritis

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI se je imunsko pogojeni nefritis pojavil pri 17 (0,4 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 4 (0,1 %) bolnikih in 4. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 84 dni (razpon: od 4 do 393 dni). Dvanajst bolnikov je prejelo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan) in 1 bolnik je prejel tudi zdravljenje z mikofenolatom. Zdravilo IMFINZI so prenehali uporabljati pri 7 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 8 bolnikih.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni nefritis zabeležen pri 9 (0,4 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 79 dni (razpon: od 39 do 183 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 7 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 3 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 5 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni nefritis pojavil pri 4 (0,9 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 2 (0,4 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 53 dni (razpon: od 26 do 242 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 3 od 4 bolnikov so prejeli visokoodmerno

kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 2 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 3 bolnikih.

Imunsko pogojeni izpuščaji

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI sta se imunsko pogojeni izpuščaji ali dermatitis (vključno s pemfigoidom) pojavila pri 74 (1,6 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 20 (0,4 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 56 dni (razpon: od 4 do 600 dni). Sedemintrideset od 74 bolnikov je prejelo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravilo IMFINZI so prenehali uporabljati pri 5 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 46 bolnikih.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) sta bila imunsko pogojeni izpuščaji ali dermatitis (vključno s pemfigoidom) zabeležena pri 112 (4,9 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 17 (0,7 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 35 dni (razpon: od 1 do 778 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 57 od 112 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 10 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 65 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni izpuščaji ali dermatitis (vključno s pemfigoidom) pojavil pri 26 (5,6 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 9 (1,9 %) bolnikih in 4. stopnje pri 1 (0,2 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 25 dni (razpon: od 2 do 933 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide, 14 od 26 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). En bolnik je prejel še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 3 bolnikih. Do izzvenenja je prišlo pri 19 bolnikih.

V študiji DUO-E se je med 238 bolnicami, ki so prejemale kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji z zdravilom IMFINZI in nato zdravilo IMFINZI v kombinaciji z olaparibom (skupina s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI + olaparibom), imunsko posredovani izpuščaji pojavili pri 8 (3,4 %) bolnicah, vključno s 3. stopnjo pri 2 (0,8 %) bolnicah. Mediani čas do pojava je bil 155 dni (razpon: od 2 do 308 dni). Vse bolnice so prejemale visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali enakovredno na dan). Minil je pri vseh 8 bolnicah.

Z infundiranjem povezane reakcije

V kombinirani podatkovni bazi o varnosti pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI so se z infundiranjem povezane reakcije pojavile pri 70 (1,5 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 6 (0,1 %) bolnikih. Bolnikov 4. ali 5. stopnje ni bilo.

V kombinirani podatkovni zbirki o varnosti za zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) so bile z infundiranjem povezane reakcije zabeležene pri 45 (2,0 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Učinkov 4. ali 5. stopnje ni bilo.

V študiji DUO-E so se med 238 bolnicami, ki so prejemale kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji z zdravilom IMFINZI in nato zdravilo IMFINZI v kombinaciji z olaparibom (skupina s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI + olaparibom), z infundiranjem povezane reakcije pojavile pri 13 (5,5 %) bolnicah, vključno s 3. stopnjo pri 1 (0,4 %) bolnici. Dogodkov 4. ali 5. stopnje ni bilo.

Čista aplazija rdečih krvnih celic

O čisti aplaziji rdečih krvnih celic (PRCA – Pure Red Cell Aplasia) so poročali, če je bilo zdravilo IMFINZI uporabljeno v kombinaciji z olaparibom. V klinični študiji pri bolnicah z rakom endometrija, zdravljenih z zdravilom IMFINZI v kombinaciji z olaparibom, je bila pojavnost (incidenca) PRCA 1,6 %. Vsi dogodki so bili 3. ali 4. stopnje po CTCAE. Obvladati jih je bilo mogoče po prenehanju obeh, zdravila IMFINZI in olapariba. Večino dogodkov so obvladali s transfuzijo krvi in imunosupresijo in bolnice so okrevale; smrtnih primerov ni bilo. Za obvladovanje glejte poglavje 4.4.

Laboratorijske nepravilnosti

Pri samostojnem zdravljenju z zdravilom IMFINZI so bili deleži bolnikov s poslabšanjem laboratorijskih nepravilnosti od izhodišča na 3. ali 4. stopnjo: 3,7 % za zvišanje alanin-aminotransferaze, 5,7 % za zvišanje aspartat-aminotransferaze, 0,9 % za zvišanje kreatinina v krvi, 4,8 % za zvišanje amilaze in 8,2 % za zvišanje lipaze. Delež bolnikov, ki se jim je TSH od izhodiščne vrednosti $\leq$ ZNM spremenil na katero koli stopnjo $>$ ZNM, je bil 20 %, delež bolnikov, ki se jim je TSH spremenil od izhodiščne vrednosti $\geq$ SNM na katero koli stopnjo $<$ SNM, pa 18,2 %.

Deleži bolnikov, zdravljenih z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo, ki so se jim laboratorijske nepravilnosti od izhodišča povečale na 3. ali 4. stopnjo, so bili: 4,6 % za zvišano alanin-aminotransferazo, 3,9 % za zvišano aspartat-aminotransferazo, 4,6 % za zvišan kreatinin v krvi, 5,7 % za zvišano amilazo in 10,2 % za zvišano lipazo in 3,0 % za zvišan bilirubin. Delež bolnikov, ki se jim je TSH od izhodiščne vrednosti $\leq$ ZNM spremenil na katero koli stopnjo $>$ ZNM, je bil 23,1 %, delež bolnikov, ki se jim je TSH spremenil od izhodiščne vrednosti $\geq$ SNM na katero koli stopnjo $<$ SNM, pa 21,6 %.

Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, so bili deleži bolnikov, ki so se jim laboratorijski izvidi od izhodišča spremenili do nepravilnosti 3. ali 4. stopnje, naslednji: 6,2 % z zvišano alanin-aminotransferazo, 5,2 % z zvišano aspartat-aminotransferazo, 4,0 % z zvišanim kreatininom v krvi, 9,4 % z zvišano amilazo in 13,6 % z zvišano lipazo. Delež bolnikov, ki se jim je TSH od izhodišča spremenil z $\leq$ ZNM do $>$ ZNM, je bil 24,8 %, tistih, ki se jim je TSH od izhodišča spremenil z $\geq$ SNM do $<$ SNM, pa je bil 32,9 %.

Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom, so bili deleži bolnikov, ki so se jim laboratorijski izvidi od izhodišča spremenili do nepravilnosti 3. ali 4. stopnje, naslednji: 5,1 % z zvišano alanin-aminotransferazo, 5,8 % z zvišano aspartat-aminotransferazo, 1,0 % z zvišanim kreatininom v krvi, 5,9 % z zvišano amilazo in 11,3 % z zvišano lipazo. Delež bolnikov, ki se jim je TSH od izhodišča spremenil z $\leq$ ZNM do $>$ ZNM, je bil 4,2 %, tistih, ki se jim je TSH od izhodišča spremenil z $\geq$ SNM do $<$ SNM, pa je bil 17,2 %.

Med bolnicami, zdravljenimi s kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji z zdravilom IMFINZI, čemur je sledilo zdravljenje z zdravilom IMFINZI v kombinaciji z olaparibom (skupina s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI + olaparibom), so bili deleži bolnic, ki so se jim laboratorijski izvidi od izhodišča spremenili do nepravilnosti 3. ali 4. stopnje: 3,8 % za zvišano alanin-aminotransferazo, 3,4 % za zvišano aspartat-aminotransferazo in 1,7 % za zvišan kreatinin v krvi. Delež bolnic, ki se jim je TSH od izhodišča spremenil z $\leq$ ZNM do $>$ ZNM, je bil 28,6 %, tistih, ki se jim je TSH od izhodišča spremenil z $\geq$ SNM do $<$ SNM pa je bil 20,1 %.

Imunogenost

Ugotovitve o imunogenosti zdravila IMFINZI pri samostojnem zdravljenju temeljijo na kumulativnih podatkih 3069 bolnikov, zdravljenih z zdravilom IMFINZI 10 mg/kg na 2 tedna ali 20 mg/kg na 4 tedne, ki so to zdravilo prejeli kot samostojno zdravljenje in so bili ocenljivi za prisotnost protiteles proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies). Štirinosemdeset bolnikov (2,7 %) je bilo pozitivnih na ADA, nastala med zdravljenjem. Nevtralizirajoča protitelesa (nAb – neutralizing antibodies) proti durvalumabu so ugotovili pri 0,5 % (16/3069) bolnikov. Prisotnost ADA ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko ali varnost. Število bolnikov je premajhno, da bi ugotovili, kakšen vpliv imajo ADA na učinkovitost.

V več študijah III. faze so se med zdravljenjem nastala ADA pojavila pri 0 % do 10,1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji z drugimi terapevtiki. Nevtralizirajoča protitelesa proti durvalumabu so ugotovili pri 0 % do 1,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji z drugimi terapevtiki. Prisotnost ADA ni opazno vplivala na farmakokinetiko ali varnost.

Starejši

Glede varnosti niso poročali o razlikah med starejšimi (starejši 65 let ali več) in mlajšimi bolniki v celoti.

V študijah PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA in NIAGARA je bilo podatkov o varnosti pri bolnikih v starosti 75 let ali več premalo, da bi omogočali sklepanje o tej populaciji.

V prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim NSCLC v študiji POSEIDON so poročali o nekaterih razlikah v varnosti med starejšimi osebami (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki. Podatki o varnosti pri bolnikih, starih 75 let ali več, so omejeni na skupno 74 bolnikov. Pogostost resnih neželenih učinkov in prenehanj zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila pri 35 bolnikih v starosti 75 let ali več, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, večja (45,7 % oziroma 28,6 %) kot pri 39 bolnikih v starosti 75 let ali več, ki so prejeli samo kemoterapijo na osnovi platine (35,9 % oziroma 20,5 %).

Pri bolnikih z operabilnim NSCLC so v študiji AEGEAN poročali o nekaterih razlikah glede varnosti med starejšimi (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki. Podatki o varnosti pri bolnikih, starih 75 let ali več, so omejeni na skupno 86 bolnikov v obeh terapevtskih skupinah. Pogostnost resnih neželenih učinkov je bila večja pri bolnikih, starih 75 let ali več, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo, kot pri bolnikih, ki so prejeli le kemoterapijo (26,5 % v primerjavi z 10,8 %). Pogostnost prenehanja uporabe katerega koli raziskovanega zdravila zaradi neželenih učinkov je bila večja pri bolnikih, starih 75 let ali več, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo, kot pri bolnikih, ki so prejeli le kemoterapijo (16,3 % v primerjavi z 8,1 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Informacij o prevelikem odmerjanju durvalumaba ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, zaviralci PD-1/PDL-1 (receptor programirane celične smrti 1/ligand 1). Oznaka ATC: L01FF03.

Mehanizem delovanja

Ekspresija liganda za programirano celično smrt 1 (PD-L1 – programmed cell death ligand-1) je adaptiven imunski odziv, ki se tumorjem pomaga izogniti, da bi jih imunski sistem zaznal in odstranil. PD-L1 lahko inducirajo vnetni signali (npr. IFN-gama) in je lahko izražen tako na tumorskih celicah kot na imunskih celicah v mikrookolju tumorja. PD-L1 blokira delovanje in aktivacijo celic T z medsebojnim delovanjem s PD-1 in CD80 (B7.1). Z vezavo na svoje receptorje PD-L1 zmanjša citotoksično aktivnost celic T, njihovo proliferacijo in nastajanje citokinov.

Durvalumab je popolnoma človeško imunoglobulinsko monoklonsko protitelo G1-kapa (IgG1 κ), ki selektivno blokira medsebojno delovanje PD-L1 s PD-1 in CD80 (B7.1). Durvalumab ne inducira od protiteles odvisne celično posredovane citotoksičnosti (ADCC – antibody dependent cell-mediated cytotoxicity). Selektivna blokada medsebojnih delovanj PD-L1/PD-1 in PD-L1/CD80 izboljša protitumorske imunske odzive in poveča aktivacijo celic T.

Kombinacija tremelimumaba, zaviralca CTLA-4, in durvalumaba, zaviralca PD-L1, izboljša aktivacijo in delovanje protitumorskih celic T na več stopnjah imunskega odziva in tako izboljša odzive proti tumorju. V modelih mišjih singenskih tumorjev je dvojna blokada PD-L1 in CTLA-4 povečala protitumorsko aktivnost.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih študijah pri NSCLC, ES-SCLC in raku endometrija so ocenili odmerka durvalumaba 10 mg/kg na 2 tedna, 1120 mg na 3 tedne ali 1500 mg na 4 tedne. Na podlagi primerjav podatkov modeliranja in simulacije izpostavljenosti ter razmerja med izpostavljenostjo in varnostjo ter izpostavljenostjo in učinkovitostjo med odmerkoma durvalumaba 10 mg/kg na 2 tedna, 1120 mg na 3 tedne ali 1500 mg na 4 tedne ni pričakovati klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti.

Operabilni NSCLC – študija AEGEAN

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana, multicentrična študija III. faze AEGEAN je ocenjevala učinkovitost zdravila IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine kot neoadjuvantnega zdravljenja z nadaljnjim samostojnim zdravljenjem z zdravilom IMFINZI po operaciji pri bolnikih z operabilnim NSCLC.

Naslednja merila za izbiro opredeljujejo bolnike z velikim tveganjem za ponovitev, ki so zajeti v terapevtsko indikacijo in odražajo populacijo bolnikov z boleznijo v stadijih od IIA do izbranega stadija IIIB po sistemu za določanje stadijev AJCC/UICC, 8. izdaja:

- bolniki z velikostjo tumorja ≥ 4 cm;
- bolniki z boleznijo N1 ali N2 (ne glede na velikost primarnega tumorja), vključno z večmestno boleznijo N2,
- bolniki z več tumorskimi noduli v istem lobusu ali tumorji, ki zajemajo glavni bronh, ali tumorji, ki vdirajo v visceralno plevro, steno prsnega koša (vključno s parietalno plevro in tumorji zgornjega sulkusa), frenični živec ali parietalni perikard, ali s tumorji, povezanimi z atelektazo ali obstruktivnim pnevmonitisom, ki se širi v predel hilusa ali zajema del pljuč ali vsa pljuča.

V študijo so bili vključeni predhodno nezdravljeni bolniki s potrjenim ploščatoceličnim ali neploščatoceličnim NSCLC, ki predhodno še niso prejeli imunskega zdravljenja in so imeli stanje zmogljivosti 0 ali 1 po SZO/ECOG ter vsaj eno ciljno lezijo po merilih RECIST 1.1. Pred randomizacijo so stanje ekspresije tumorskega PD-L1 pri bolnikih potrdili s testom VENTANA PD-L1 (SP263).

V študijo niso bili vključeni bolniki z aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko boleznijo ali z uporabo imunosupresivnih zdravil v 14 dneh pred prvim odmerkom durvalumaba. V študijsko populacijo za analizo učinkovitosti (modificirana z-namenom-zdravljenja [mZNZ]) niso bili vključeni bolniki z znanimi mutacijami EGFR ali preureditvami ALK. Po spremembi protokola sta bila zahtevana lokalno testiranje ALK (razen v primeru ploščatocelične histologije) in centralno testiranje EGFR. V študijo je bilo randomiziranih in v njej zdravljenih 51 bolnikov z mutacijami EGFR in 11 bolnikov s preureditvami ALK, vendar pa ti bolniki niso bili vključeni v analizo učinkovitosti mZNZ, tako da glede bolnikov z mutacijami EGFR oziroma preureditvami ALK niso mogoči trdni sklepi.

Randomizacija je bila stratificirana glede na stadij bolezni (II. ali III. stadij) in stanje ekspresije PD-L1 (TC < 1 % ali TC $\geq$ 1 %).

Pooperativna radioterapija (PORT) je bila dovoljena pri bolnikih, pri katerih je bila indicirana v skladu z lokalnimi smernicami. PORT se je morala začeti v 8 tednih po operaciji, adjuvantno zdravljenje z durvalumabom/placebom pa se je moralo začeti v 3 tednih po dokončanju PORT.

V študiji AEGEAN so 802 bolnika v razmerju 1:1 randomizirali na perioperativno prejemanje zdravila IMFINZI (1. skupina) ali placebo (2. skupina) v kombinaciji z neoadjuvantno kemoterapijo. Navzkrižno prehajanje med študijskima skupinama ni bilo dovoljeno.

- 1. skupina: 1500 mg zdravila IMFINZI in kemoterapija na 3 tedne do 4 cikle pred operacijo, nato pa 1500 mg zdravila IMFINZI na 4 tedne do 12 ciklov po operaciji.
- 2. skupina: placebo in kemoterapija na 3 tedne do 4 cikle pred operacijo, nato pa placebo na 4 tedne do 12 ciklov po operaciji.

V dveh terapevtskih skupinah so bolniki prejemali eno od naslednjih shem kemoterapije na podlagi histološkega izvida:

- ploščatocelični NSCLC
 - karboplatin + paklitaksel: karboplatin AUC 6 in paklitaksel 200 mg/m² v intravenski infuziji 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla 4 cikle.
- ploščatocelični NSCLC
 - cisplatin + gemcitabin: cisplatin 75 mg/m² v intravenski infuziji 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla 4 cikle in gemcitabin 1250 mg/m² v intravenski infuziji 1. in 8. dan vsakega 3-tedenskega cikla 4 cikle.
- neploščatocelični NSCLC
 - pemetreksed + cisplatin: pemetreksed 500 mg/m² in cisplatin 75 mg/m² v intravenski infuziji 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla 4 cikle.
- neploščatocelični NSCLC
 - pemetreksed + karboplatin: pemetreksed 500 mg/m² in karboplatin AUC 5 v intravenski infuziji 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla 4 cikle.

V primeru slabega prenašanja so bolniki lahko kadar koli prešli s cisplatina na karboplatin, pri bolnikih s sočasnimi boleznimi in bolnikih, ki po raziskovalčevi presoji ne prenašajo cisplatina, pa je bilo mogoče karboplatin AUC 5 uporabljati od 1. cikla.

Ocena tumorja po RECIST 1.1 je bila izvedena na začetku ter po zaključku neoadjuvantnega obdobja (pred operacijo). Prvo pooperativno CT/MR slikanje prsnega koša in trebuha (vključno s celotnimi jetri in obema nadledvičnima žlezama) je bilo opravljeno 5 tednov $\pm$ 2 tedna po operaciji ter pred, a čim bližje začetku adjuvantne terapije. Ocena tumorja je bila izvedena na 12 tednov (od datuma operacije) do 48. tedna, na 24 tednov (od datuma operacije) do 192. tedna (približno 4 leta), potem pa na 48 tednov (od datuma operacije) do radiološkega PD po merilih RECIST 1.1, umika soglasja ali smrti. Preživetje je bilo ocenjeno na 2, 3 in 4 mesece po prenehanju zdravljenja, potem na 2 meseca do 12. meseca in nato na 3 mesece.

Primarna opazovana dogodka v študiji sta bila patološki popolni odziv (pCR) po oceni slepljenega centralnega patološkega pregleda in preživetje brez dogodka (EFS; event-free survival) po oceni slepljenega neodvisnega centralnega pregleda (BICR; blinded independent central review). Celokupno preživetje (OS; overall survival) je bilo ključni sekundarni opazovani dogodek.

Analiza učinkovitosti je bila opravljena na podlagi 740 bolnikov v populaciji mZNZ: 366 bolnikov v 1. skupini in 374 bolnikov v 2. skupini. Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni v populaciji so bile: moški (71,6 %), ženske (28,4 %), starost $\geq$ 65 let (51,6 %), mediana starost 65 let (razpon: od 30 do 88), stanje zmogljivosti po SZO/ECOG 0 (68,4 %) in 1 (31,6 %), belci (53,6 %), Azijci (41,5 %), črnci ali Afroameričani (0,9 %), ameriški Indijanci ali aljaški staroselci (1,4 %), druge rase (2,6 %), hispani ali latini (16,1 %), ne-hispani ali latini (83,9 %), sedanji in nekdanji kadilci (85,5 %), nikoli kadilci (14,5 %), ploščatocelična histologija (48,6 %) in neploščatocelična histologija (50,7 %), II. stadij (28,4 %), III. stadij (71,6 %), stanje ekspresije PD-L1 TC $\geq$ 1 % (66,6 %) in TC < 1 % (33,4 %).

V populaciji mZNZ je imelo operacijo s kurativnim namenom opravljeno 295 (80,6 %) bolnikov v 1. skupini in 302 (80,7 %) bolnika v 2. skupini. PORT je opravilo 26 (7,1 %) bolnikov v 1. skupini in 24 (6,4 %) v 2. skupini.

Primarna (vnaprej določena) analiza EFS (datum zamejitve podatkov: 10. november 2022) z 31,9-odstotno dozorelostjo in medianim trajanjem spremljanja EFS pri krnjenih bolnikih 11,7 mesece

v tej študiji je pokazala statistično značilno izboljšanje v skupini z zdravilom IMFINZI kot v skupini s placebom [ROg = 0,68 (95 % IZ: 0,53; 0,88), p = 0,003902].

Pri posodobljeni (vnaprej določeni) analizi EFS (datum zamejitve podatkov: 10. maj 2024) je bilo mediano trajanje spremljanja EFS pri izbranih bolnikih 25,9 meseca. Pri tej analizi niso formalno testirali statistične značilnosti OS; ROg za OS je bilo 0,89 (95 % IZ: 0,70; 1,14) za skupino z zdravilom IMFINZI v primerjavi s skupino s placebom.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v študiji AEGEAN (mZNZ)

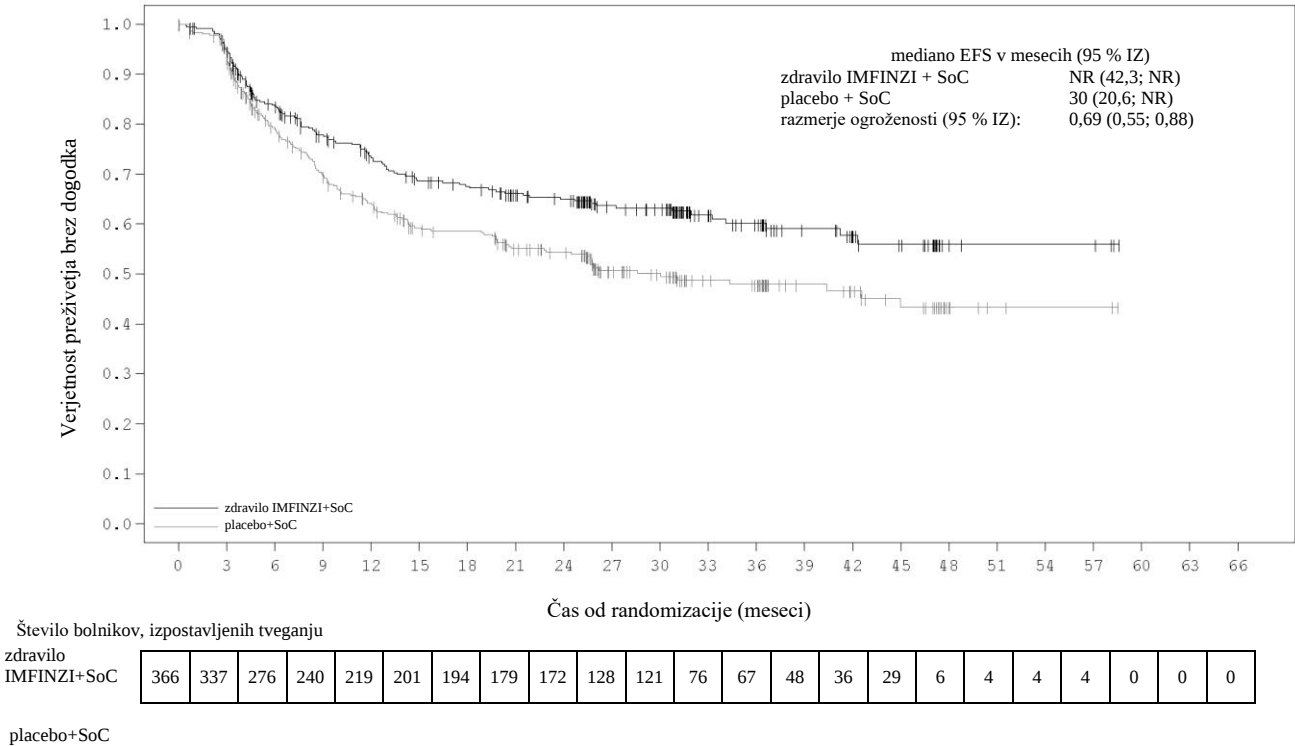
	Zdravilo IMFINZI + kemoterapija (N = 366)	Placebo + kemoterapija (N = 374)
EFS ^{a,c}		
Število dogodkov, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
Mediano EFS (95 % IZ) (meseci)	NR (42,3, NR)	30 (20,6, NR)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,69 (0,55; 0,88)	
pCR ^{a,b,c}		
Število bolnikov z odzivom	63	16
Delež odziva, % (95 % IZ)	17,21 (13,49; 21,48)	4,28 (2,46; 6,85)
Razlika v deležih, % (95 % IZ)	12,96 (8,67; 17,57)	

^a Rezultati temeljijo na posodobljeni (vnaprej določeni) analizi EFS (datum zamejitve podatkov: 10. maj 2024) in končni analizi pCR (datum zamejitve podatkov: 10. november 2022).

^b Na podlagi vnaprej določene vmesne analize pCR (datum zamejitve podatkov: 14. januar 2022) pri n = 402 je bil delež pCR statistično značilen (p = 0,000036) v primerjavi z ravno značilnosti 0,0082 %.

^c 2-stranska vrednost p za pCR je bila izračunana na podlagi stratificiranega testa CMH. 2-stranska vrednost p za EFS je bila izračunana na podlagi stratificiranega log-rang testa. Stratifikacijski faktorji so vključevali izhodiščni PD-L1 in stadij bolezni. Meja za ugotovitev statistične značilnosti za vsakega od opazovanih dogodkov učinkovitosti je bila določena na podlagi Lan-DeMetsove funkcije porabe alfa, ki je približek O'Brien Flemingove metode (EFS = 0,9899 %, pCR = 0,0082 %, 2-stransko).

Slika 1. Kaplan-Meierjevi krivulji posodobljene analize EFS (datum zamejitve podatkov: 10. maj 2024)



374	338	261	225	201	176	172	151	142	93	83	57	53	36	32	25	8	3	2	2	0	0	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---

SoC (standard of care) = standardno zdravljenje

NSCLC – študija PACIFIC

Učinkovitost zdravila IMFINZI so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani multicentrični študiji PACIFIC pri 713 bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim NSCLC. Bolniki so dokončali vsaj 2 cikla definitivne kemoterapije na osnovi platine skupaj z radioterapijo od 1 do 42 dni pred začetkom študije in so imeli stanje zmogljivosti 0 ali 1 po ECOG. 92 bolnikov je prejelo celokupni odmerek od 54 do 66 Gy obsevanja. Študija ni vključila bolnikov, ki so napredovali po kemoradiacijskem zdravljenju; bolnikov s predhodno izpostavljenostjo katerim koli protitelesom proti PD-1 ali proti PD-L1; bolnikov z aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko boleznijo v 2 letih pred začetkom študije; anamnezo imunske pomanjkljivosti; anamnezo hudih imunsko pogojenih neželenih učinkov; boleznimi, ki so zahtevale sistemsko imunosupresijo, razen fiziološkega odmerka sistemskih kortikosteroidov; aktivno tuberkulozo ali okužbo s hepatitisom B ali C ali HIV; bolnikov, ki so prejeli živo oslajeno cepivo v 30 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom IMFINZI ali v 30 dneh po začetku. Bolniki so bili v razmerju 2:1 randomizirani ali na prejemanje zdravila IMFINZI v odmerku 10 mg/kg (n = 476) ali placeba v odmerku 10 mg/kg (n = 237) v obliki intravenske infuzije na 2 tedna do 12 mesecev ali do pojava nesprejemljive toksičnosti ali potrjenega napredovanja bolezni. Randomizacija je bila stratificirana po spolu, starosti (< 65 let in ≥ 65 let) in kadilsko stanje (kadilci in nekadilci). Bolniki, pri katerih je bila bolezen po 12 mesecih obvladana, so imeli možnost ponovnega zdravljenja po napredovanju bolezni. Ocenjevanje tumorja so izvajali na 8 tednov prvih 12 mesecev, nato pa na 12 tednov.

Bolniki so bili vključeni v študijo ne glede na stopnjo ekspresije PD-L1 v njihovem tumorju. S testno metodo VENTANA PD-L1 (SP263) IHC so retrospektivno pregledali ekspresijo PD-L1 na tumorskih celicah iz arhivskih vzorcev tumorskega tkiva, ki so bili odvzeti pred kemoradiacijskim zdravljenjem, pri bolnikih, pri katerih so bili taki vzorci na voljo. Izmed 713 randomiziranih bolnikov jih je imelo 63 % na voljo tkivne vzorce zadostne kakovosti in velikosti za ugotavljanje ekspresije PD-L1, pri 37 % bolnikov pa je bil status ekspresije PD-L1 neznan.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med študijskima skupinama dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti celotne študijske populacije so bile: moški (70 %), starost ≥ 65 let (45 %), starost ≥ 75 let (8 %), belci (69 %), Azijci (27 %), drugo (4 %), trenutni kadilci (16 %), nekdanji kadilci (75 %), nikoli kadilci (9 %), stanje zmogljivosti po ECOG 0 (49 %), stanje zmogljivosti po ECOG 1 (51 %). Značilnosti bolezni so bile: stadij IIIA (53 %), stadij IIIB (45 %), histološki podskupini ploščatocelični (46 %), neploščatocelični (54 %). Izmed 451 bolnikov, za katere so bili na voljo podatki o ekspresiji PD-L1, je bila pri 67 % ta prisotna na ≥ 1 % tumorskih celic (TC) [PD-L1 TC 1-24 % (pri 32 %), PD-L1 TC ≥ 25 % (pri 35 %)], pri 33 % bolnikov pa je bila prisotna na < 1 % tumorskih celic.

Dva cilja študije sta bila preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) in celokupno preživetje (OS – overall survival) med prejemniki zdravila IMFINZI v primerjavi s prejemniki placeba. Sekundarni cilji študije učinkovitosti so obsegali PFS po 12 mesecih (PFS 12) in 18 mesecih (PFS 18) od randomizacije, in čas od randomizacije do drugega napredovanja bolezni (PFS2). PFS je bila ocenjena s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – Blinded Independent Central Review) v skladu z merili RECIST v1.1.

Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje PFS med prejemniki zdravila IMFINZI v primerjavi s skupino s placebom [razmerje ogroženosti (HR – hazard ratio) = 0,52 (95 % IZ: 0,42, 0,65), p < 0,0001]. Študija je dokazala statistično značilno izboljšanje OS v skupini z zdravilom IMFINZI v primerjavi s skupino s placebom [HR = 0,68 (95 % IZ: 0,53, 0,87), p = 0,00251].

V 5-letni analizi spremljanja, z medianim časom spremljanja 34,2 meseca, je skupina z zdravilom IMFINZI še naprej dokazovala izboljšanje OS in PFS v primerjavi s skupino s placebom. Rezultati OS in PFS iz primarne analize in analize spremljanja so povzeti v preglednici 6.

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti v študiji PACIFIC

	Primarna analiza^a		5-letna analiza spremljanja^b	
	Zdravilo IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	Zdravilo IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Število smrti (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)	264 (55,5 %)	155 (65,4 %)
Mediana (meseči) (95 % IZ)	ND (34,7; ND)	28,7 (22,9; ND)	47,5 (38,1; 52,9)	29,1 (22,1; 35,1)
HR (95 % IZ)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
2-stranska vrednost p	0,00251			
OS po 24 mesecih (%) (95 % IZ)	66,3 % (61,7 %; 70,4 %)	55,6 % (48,9 %; 61,3 %)	66,3 % (61,8 %; 70,4 %)	55,3 % (48,6 %; 61,4 %)
Vrednost p	0,005			
OS po 48 mesecih (%) (95 % IZ)			49,7 % (45,0 %; 54,2 %)	36,3 % (30,1 %; 42,6 %)
OS po 60 mesecih (%) (95 % IZ)			42,9 % (38,2 %; 47,4 %)	33,4 % (27,3 %; 39,6 %)
PFS				
Število dogodkov (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)	268 (56,3 %)	175 (73,8 %)
Mediano PFS (meseči) (95 % IZ)	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 % IZ)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
Vrednost p	p < 0,0001			
PFS po 12 mesecih (%) (95 % IZ)	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 mesecih (%) (95 % IZ)	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 mesecih (%) (95 % IZ)			35,0 % (29,9 %; 40,1 %)	19,9 % (14,4 %; 26,1 %)
PFS po 60 mesecih (%) (95 % IZ)			33,1 % (28,0 %; 38,2 %)	19,0 % (13,6 %; 25,2 %)
PFS2^c				
Mediano PFS2 (meseči) (95 % IZ)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95 % IZ)	0,58 (0,46; 0,73)			
Vrednost p	p < 0,0001			

^a Datum zamejitve podatkov za primarno analizo glede PFS je 13. februar 2017. Datum zamejitve podatkov za primarno analizo glede OS in PFS2 pa je 22. marec 2018.

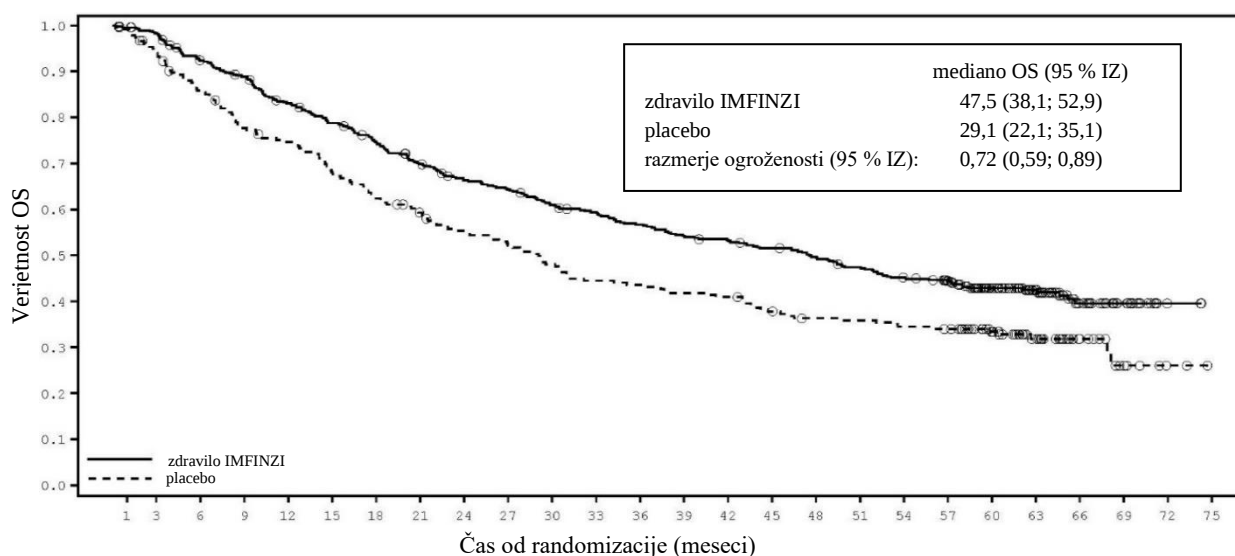
^b Datum zamejitve podatkov za analizo spremljanja glede OS in PFS je 11. januar 2021.

^c PFS2 je opredeljeno kot čas od datuma randomizacije do datuma drugega napredovanja bolezni (opredeljenega v okviru običajne lokalne klinične prakse) ali smrti.

ND: ni doseženo

Kaplan-Meierjevi krivulji OS in PFS za 5-letno analizo spremljanja sta predstavljeni na slikah 2 in 3.

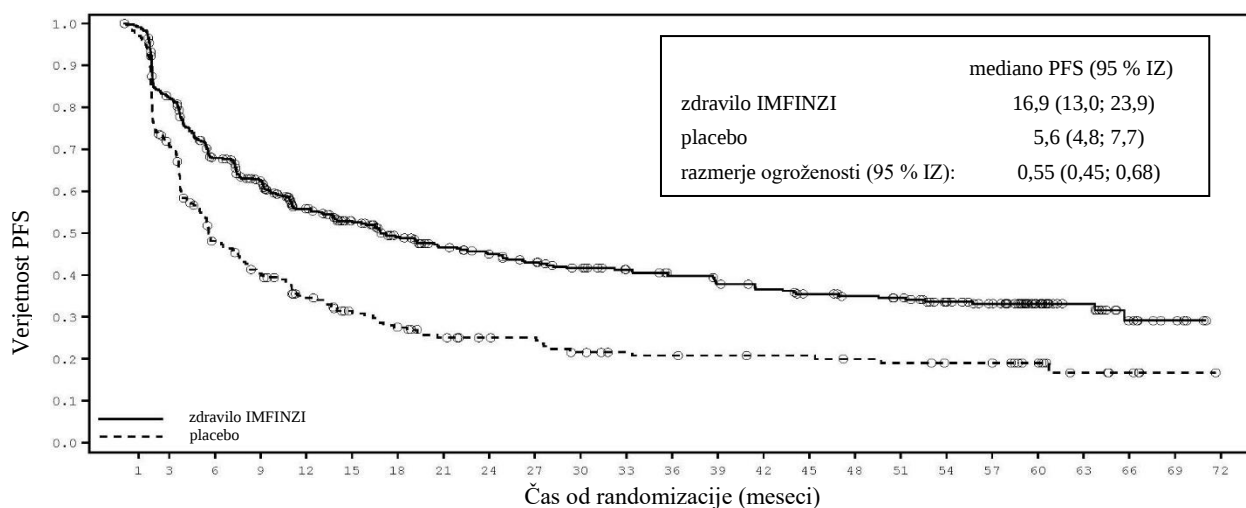
Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja OS



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

Mesec	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
Zdravilo 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

Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

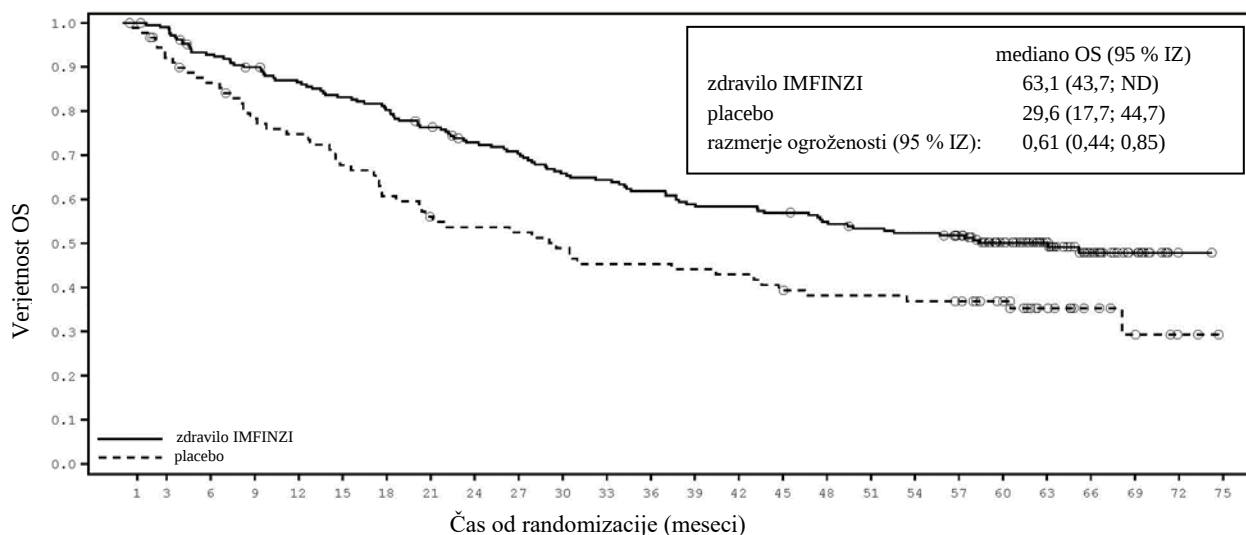
Mesec	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
Zdravilo IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

Izboljšanje PFS in OS v korist prejemnikov zdravila IMFINZI v primerjavi s prejemniki placeba so dosledno opažali v vseh vnaprej določenih analiziranih podskupinah, vključno z etnično pripadnostjo, starostjo, spolom, anamnezo kajenja, stanjem mutacij EGFR in histologijo.

Naknadna analiza podatkov po podskupinah glede na ekspresijo PD-L1

Za vrednotenje učinkovitosti glede na tumorsko ekspresijo PD-L1 so izvedli dodatno analizo podatkov po podskupinah ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) in pri bolnikih, pri katerih statusa PD-L1 ni bilo mogoče ugotoviti (neznani status PD-L1). Rezultati PFS in OS iz 5-letne analize spremljanja so prikazani na slikah 4, 5, 6 in 7.

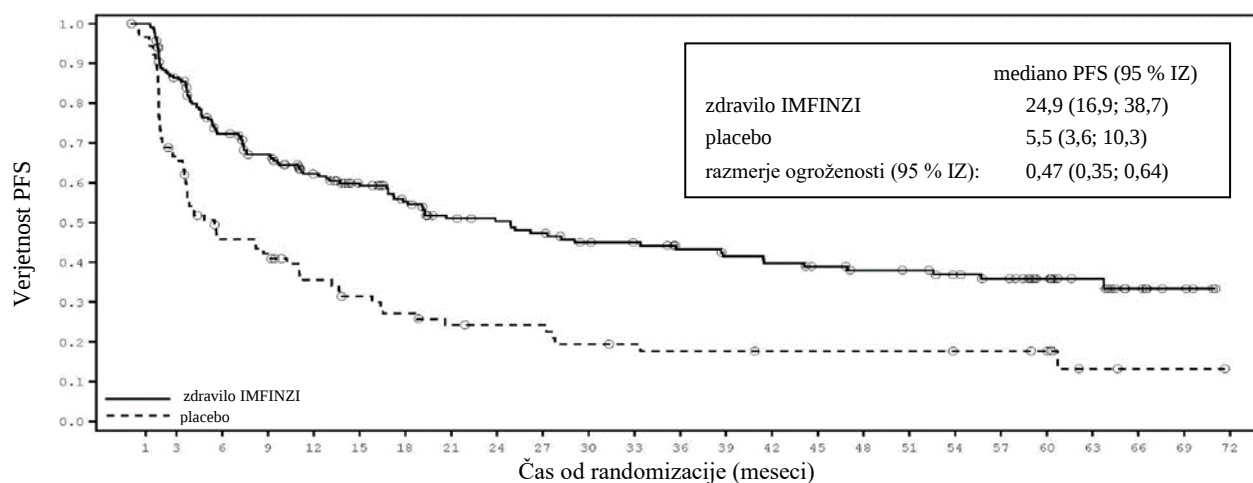
Slika 4. Kaplan-Meierjeva krivulja OS za bolnike z ekspresijo PD-L1 TC $\geq 1\%$



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

Mesec	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
Zdravilo	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
IMFINZI																										
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

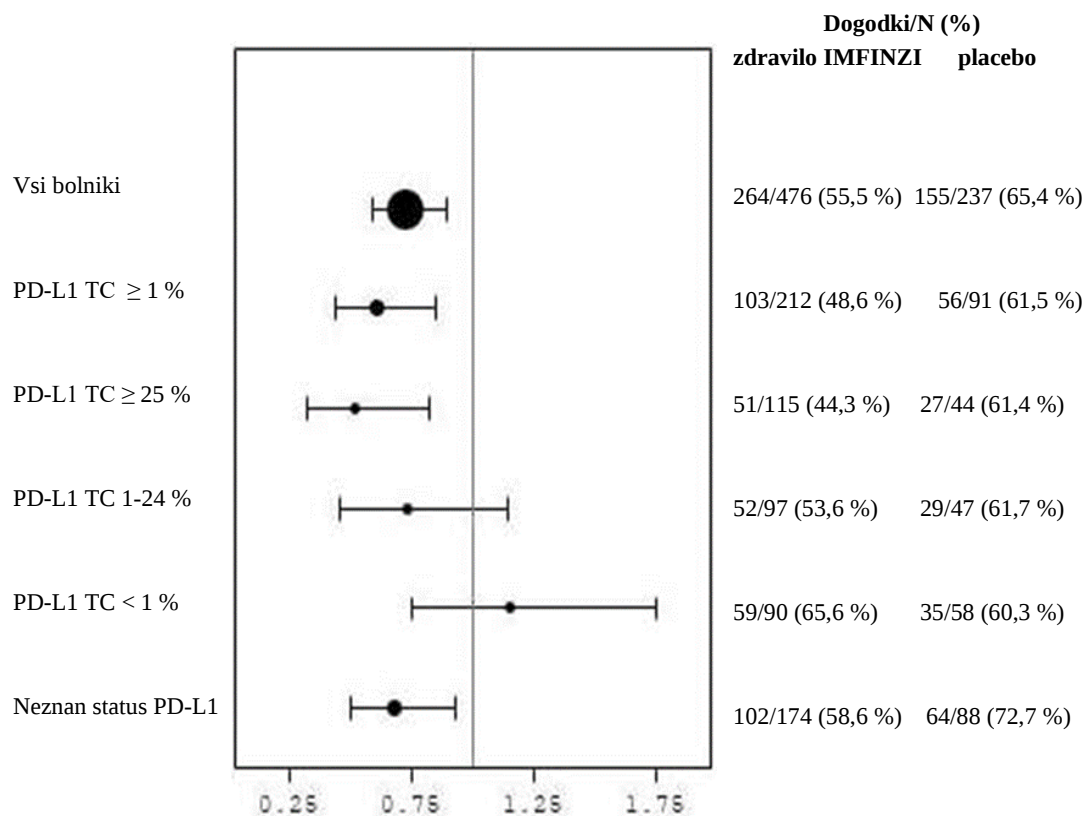
Slika 5. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS za bolnike z ekspresijo PD-L1 TC $\geq 1\%$



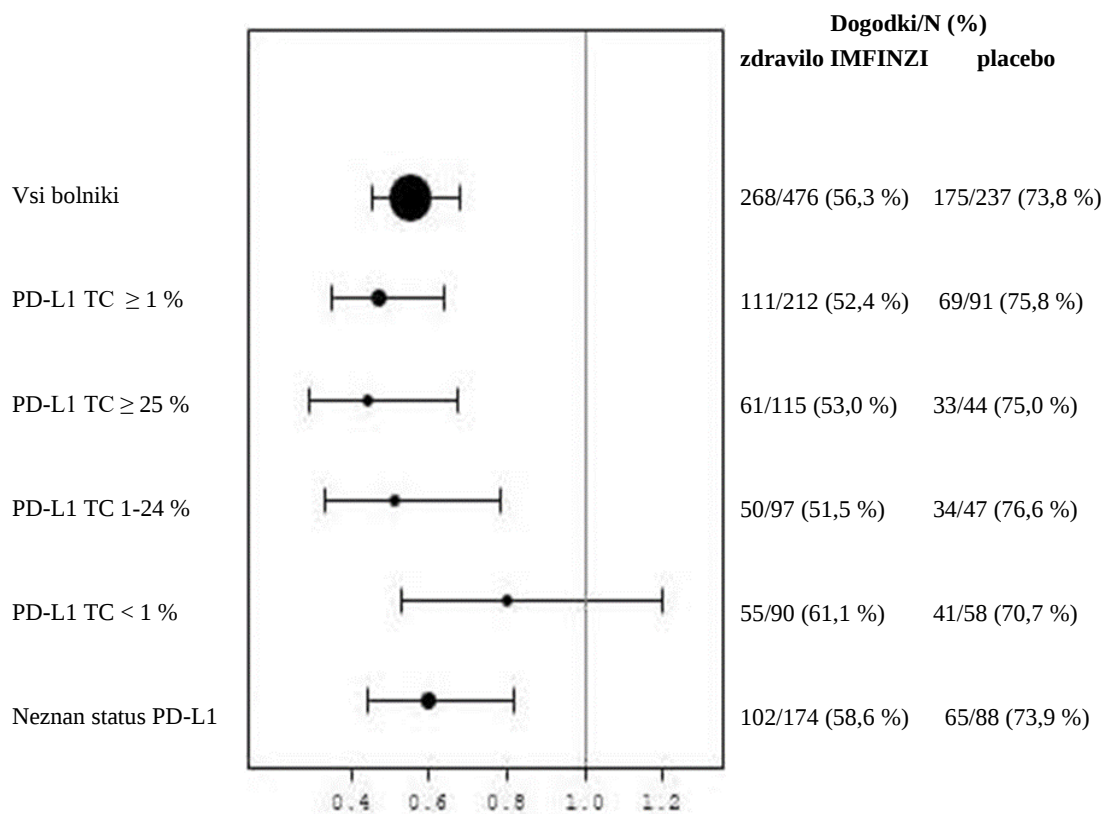
Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

Mesec	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
Zdravilo	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
IMFINZI																									
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

Slika 6. Prikaz OS z intervali zaupanja po podskupinah glede na ekspresijo PD-L1



Slika 7. Prikaz PFS z intervali zaupanja po podskupinah glede na ekspresijo PD-L1



Celokupen varnostni profil durvalumaba v podskupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 $TC \geq 1\%$ se je ujemal z varnostnim profilom populacije z namenom zdravljenja (intent to treat population), enako velja tudi za varnostni profil v podskupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 $TC < 1\%$.

Izidi po navedbi bolnikov (PRO - patient-reported outcomes)

Simptome, funkcijo in zdravstveno kakovost življenja po navedbi bolnikov so evidentirali z uporabo EORTC QLQ-C30 in njegovega modula za pljučnega raka (EORTC QLQ-LC13). LC13 in C30 so ocenili izhodiščno, potem na 4 tedne prvih 8 tednov in nato na 8 tednov do konca obdobja zdravljenja ali do prenehanja zdravljenja z zdravilom IMFINZI zaradi toksičnosti ali napredovanja bolezni. Sodelovalnost je bila v skupini z zdravilom IMFINZI zelo podobna kot v skupini s placebom (v celoti 83 % v prvi in 85,1 % v drugi na podlagi izpolnjenih obrazcev, ki jih je bilo mogoče oceniti).

Izhodiščno med skupino z zdravilom IMFINZI in skupino s placebom ni bilo razlik v simptomih, funkciji ali zdravstveni kakovosti življenja (HRQoL – health related quality of life) po navedbi bolnikov. Med potekom študije do 48. tedna med skupino z zdravilom IMFINZI in skupino s placebom ni bilo klinično pomembne razlike v simptomih, funkciji in zdravstveni kakovosti življenja (ocenjeno na podlagi razlike 10 točk ali več).

NSCLC – študija POSEIDON

Študija POSEIDON je bila namenjena oceni učinkovitosti zdravila IMFINZI s tremelimumabom ali brez njega v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine. Študija POSEIDON je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija na 1013 bolnikih z metastatskim NSCLC brez senzibilizirajoče mutacije receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) ali genomskih tumorskih aberacij anaplastične limfomske kinaze (ALK). Za zajetje so bili primerni bolniki s histološko ali citološko potrjenim metastatskim NSCLC. Bolniki za zdravljenje metastatskega NSCLC predhodno niso prejeli kemoterapije ali kakšnega drugega sistemskega zdravljenja. Pred randomizacijo so stanje tumorskega PD-L1 pri bolnikih potrdili s preizkusom Ventana PD-L1 (SP263). Bolniki so imeli ob zajetju stanje zmogljivosti 0 ali 1 po SZO (Svetovni zdravstveni organizaciji)/ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

V študijo niso bili vključeni bolniki z aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko boleznijo, aktivnimi in/ali nezdavljanimi metastazami v možganih, anamnezo imunske pomanjkljivosti, prejetjem sistemske imunosupresije v 14 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom IMFINZI ali tremelimumabom (razen fiziološkega odmerka sistemskih kortikosteroidov), aktivno tuberkulozo ali hepatitisom B ali C ali okužbo s HIV, ali bolniki, ki so prejeli živo oslajeno cepivo v 30 dneh pred ali po začetku zdravljenja z zdravilom IMFINZI in/ali tremelimumabom (glejte poglavje 4.4).

Randomizacija je bila stratificirana po izraženosti PD-L1 na tumorskih celicah (TC) ($TC \geq 50\%$ ali $TC < 50\%$), stadiju bolezni (stadij IVA ali stadij IVB po 8. izdaji *American Joint Committee on Cancer*) in histologiji (neploščatocelični ali ploščatocelični).

Bolnike so v razmerju 1:1:1 randomizirali na prejetje:

- 1. skupina: 1500 mg zdravila IMFINZI s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne 4 cikle, potem pa 1500 mg zdravila IMFINZI na 4 tedne kot monoterapija. Peti odmerek 75 mg tremelimumaba je bil uporabljen 16. teden, skupaj s 6. odmerkom zdravila IMFINZI.
- 2. skupina: 1500 mg zdravila IMFINZI in kemoterapija na osnovi platine na 3 tedne 4 cikle, potem pa 1500 mg zdravila IMFINZI na 4 tedne kot monoterapija.
- 3. skupina: Kemoterapija na osnovi platine na 3 tedne 4 cikle. Bolniki so lahko po raziskovalčevi presoji dobili 2 dodatna cikla (skupaj 6 ciklov po randomizaciji), kot je bilo klinično indicirano.

V 3 terapevtskih skupinah so bolniki prejeli eno od naslednjih shem kemoterapije na podlagi histološkega izvida:

- neploščatocelični NSCLC

- 500 mg/m² pemetrekseda s karboplatinom AUC 5-6 ali 75 mg/m² cisplatina na 3 tedne. Uporabljeno je bilo lahko vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom, razen če ga je raziskovalec ocenil kot kontraindiciranega.
- ploščatocelični NSCLC
 - 1000 ali 1250 mg/m² gemcitabina 1. in 8. dan s 75 mg/m² cisplatina ali karboplatin AUC 5-6 1. dan na 3 tedne.
- neploščatocelični ali ploščatocelični NSCLC
 - 100 mg/m² nab-paklitaksela 1., 8. in 15. dan s karboplatinom AUC 5-6 1. dan na 3 tedne.

Tremelimumab so uporabljali do največ 5 odmerkov, razen v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje z zdravilom IMFINZI in, na osnovi histologije, vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom (kjer je to prišlo v poštev) sta se nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Ocene tumorja so opravili 6. in 12. teden od datuma randomizacije, nato pa na 8 tednov do potrjenega objektivnega napredovanja bolezni. Preživetje so ocenjevali na 2 meseca po prenehanju zdravljenja.

Dvojna primarna opazovana dogodka študije sta bila PFS in OS v skupini z zdravilom IMFINZI in kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi s skupino, ki je prejela samo kemoterapijo na osnovi platine. Ključna sekundarna opazovana dogodka študije sta bila PFS in OS v skupini z zdravilom IMFINZI + tremelimumabom + kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi s skupino, ki je prejela samo kemoterapijo na osnovi platine. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež objektivnega odziva (ORR) in trajanje odziva (DoR- Duration of Response). PFS, ORR in DoR so bili ocenjeni s slepim neodvisnim centralnim pregledom (SNCP) po merilih RECIST v1.1.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med študijskimi skupinami dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti celotne študijske populacije so bile: moški (76,0 %), starost ≥ 65 let (47,1 %), starost ≥ 75 let (11,3 %), mediana starost 64 let (razpon: od 27 do 87 let), belci (55,9 %), Azijci (34,6 %), črnci ali Afroameričani (2,0 %), drugi (7,6 %), nehispani ali latini (84,2 %), sedanji ali nekdanji kadilci (78,0 %), stanje zmogljivosti po SZO/ECOG 0 (33,4 %), stanje zmogljivosti po SZO/ECOG 1 (66,5 %). Značilnosti bolezni so bile: stadij IVA (50,0 %), stadij IVB (49,6 %), histološki podskupini ploščatocelični (36,9 %), neploščatocelični (62,9 %), metastaze v možganih (10,5 %), izraženost PD-L1 TC ≥ 50 % (28,8 %), izraženost PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje OS z zdravilom IMFINZI + tremelimumabom + kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi s samo kemoterapijo na osnovi platine. Kombinacija zdravila IMFINZI + tremelimumaba + kemoterapije na osnovi platine je pokazala statistično značilno izboljšanje PFS v primerjavi s samo kemoterapijo na osnovi platine. Rezultati so povzeti spodaj.

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti v študiji POSEIDON

	1. skupina: Zdravilo IMFINZI + tremelimumab + kemoterapija na osnovi platine (n = 338)	3. skupina: Kemoterapija na osnovi platine (n = 337)
OS^a		
Število smrti (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediano OS (mesece) (95 % IZ)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
ROg (95 % IZ) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
Vrednost p ^c	0,00304	
PFS^a		
Število dogodkov (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediano PFS (mesece) (95 % IZ)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)

	1. skupina: Zdravilo IMFINZI + tremelimumab + kemoterapija na osnovi platine (n = 338)	3. skupina: Kemoterapija na osnovi platine (n = 337)
ROg (95 % IZ) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
Vrednost p ^c	0,00031	
ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Popoln odziv n (%)	2 (0,6)	0
Delen odziv n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Mediano DoR (mesece) (95 % IZ) ^{d,e}	9,5 (7,2; ND)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analiza podatkov o PFS ob datumu zamejitve podatkov 24. julij 2019 (mediani čas spremljanja 10,15 meseca).

Analiza podatkov o OS ob datumu zamejitve podatkov 12. marec 2021 (mediani čas spremljanja 34,86 meseca). Meji za potrditev učinkovitosti (1. skupina v primerjavi s 3. skupino: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-stransko) sta bili določeni na podlagi Lan-DeMetsove funkcije porabe alfa, ki je približek O'Brien Flemingove metode. PFS je bilo ocenjeno s SNCP po merilih RECIST v1.1.

^b Razmerja ogroženosti so izračunana na podlagi Coxovega modela sorazmernih ogroženosti s stratifikacijo po PD-L1, histologiji in stadiju bolezni.

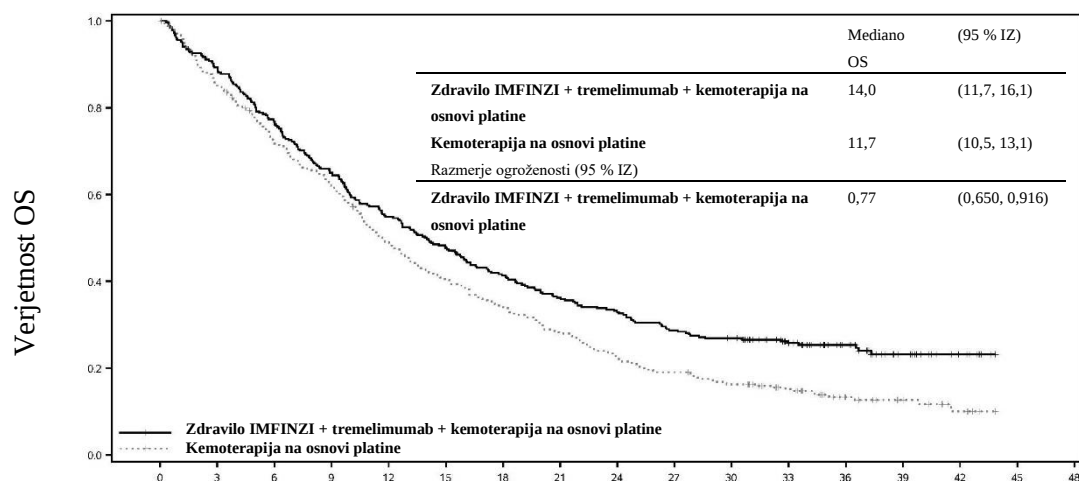
^c 2-stranska vrednost p na podlagi log-rang testa, stratificiranega po PD-L1, histologiji in stadiju bolezni.

^d Potrjen objektivni odziv.

^e Analiza post hoc.

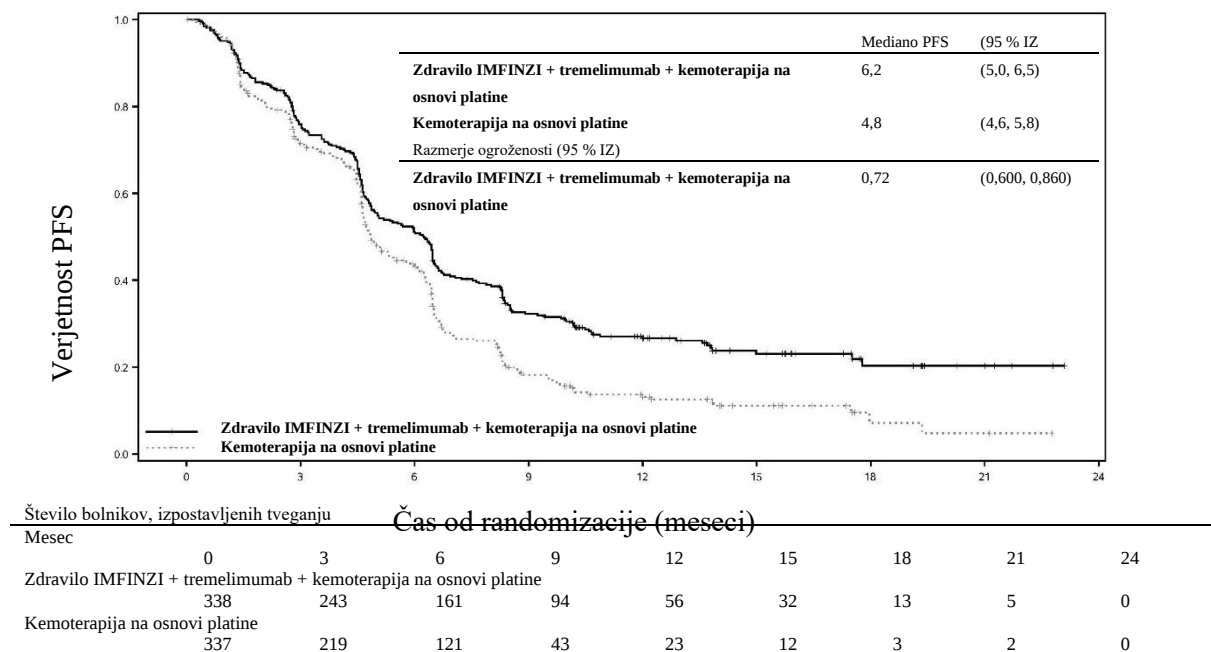
ND = ni doseženo, IZ = interval zaupanja.

Slika 8. Kaplan-Meierjeva krivulja OS



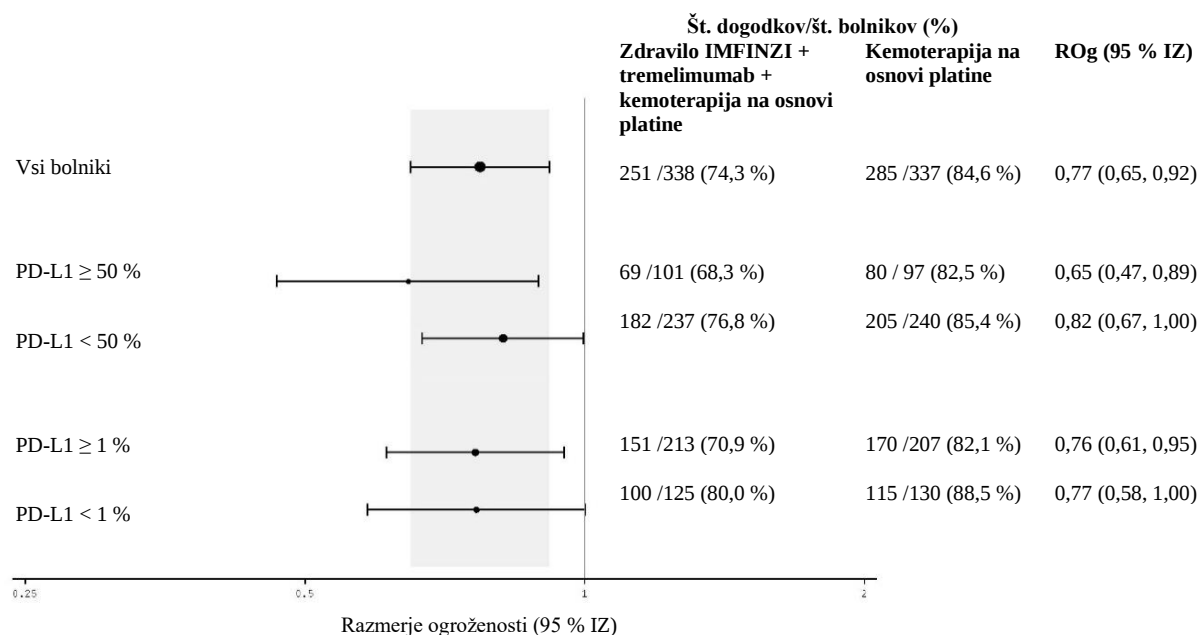
Število bolnikov, izpostavljenih tveganju					Čas od randomizacije (mesece)												
Mesec	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Zdravilo IMFINZI + tremelimumab + kemoterapija na osnovi platine	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0	
Kemoterapija na osnovi platine	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0	

Slika 9. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS



Slika 10 povzema rezultate učinkovitosti za OS glede na izraženost PD-L1 v tumorju v analizah predhodno določenih podskupin.

Slika 10. Drevesni diagram OS glede na izraženost PD-L1 za kombinacijo zdravila IMFINZI + tremelimumaba + kemoterapije na osnovi platine v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine



Starejše osebe

Študija POSEIDON je v skupini z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine ter s kemoterapijo na osnovi platine samo zajela skupaj le 75 bolnikov, starih ≥ 75 let ($n = 35$ v prvi in $n = 40$ v drugi skupini). V tej podskupini je bilo ROg za OS 1,05 (95 % IZ: 0,64; 1,71) z zdravilom IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi s samo kemoterapijo na osnovi platine. Zaradi eksplorativne narave te analize podskupin dokončni zaključki niso mogoči, a pri razmisleku o uporabi te sheme pri starejših bolnikih je priporočljiva previdnost.

SCLC – študija ADRIATIC

Študija ADRIATIC je bila namenjena ocenjevanju učinkovitosti zdravila IMFINZI s tremelimumabom ali brez njega. Študija ADRIATIC je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična študija. Zajela je 730 bolnikov s histološko ali citološko potrjenim LS-SCLC (od I. do III. stadija po 8. izdaji *American Joint Committee on Cancer*), ki jim bolezen ni napredovala po sočasni kemoradioterapiji. Bolniki v I. ali II. stadiju so morali imeti po raziskovalčevi presoji inoperabilno bolezen. Bolniki so dokončali 4 cikle definitivne kemoradioterapije na osnovi platine, 60 do 66 Gy enkrat na dan (1x/dan) v 6 tednih ali 45 Gy dvakrat na dan (2x/dan) v 3 tednih, in sicer od 1 do 42 dni pred prvim odmerkom raziskovanega zdravila. Profilaktično kranialno obsevanje (PKO) je bilo lahko izvedeno po raziskovalčevi presoji po kemoradioterapiji, in sicer od 1 do 42 dni pred prvim odmerkom raziskovanega zdravljenja. Bolniki so imeli ob vključitvi stanje zmogljivosti 0 ali 1 po SZO/ECOG.

V študijo niso bili vključeni bolniki z aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko boleznijo v obdobju 5 let pred začetkom študije, anamnezo aktivne primarne imunske pomanjkljivosti, anamnezo pnevmonitisa ≥ 2 . stopnje ali aktivne tuberkuloze, z okužbo s hepatitisom B ali C ali HIV ter bolniki z aktivno intersticijsko pljučno boleznijo. Prav tako niso bili vključeni bolniki z mešano histologijo SCLC in NSCLC.

Randomizacija je bila stratificirana glede na stadij (I./II. ali III.) in prejeto profilaktično kranialno obsevanje (da ali ne). Bolniki so bili v razmerju 1:1:1 randomizirani na:

- 1. skupina: 1500 mg zdravila IMFINZI + placebo na 4 tedne 4 cikle in nato 1500 mg zdravila IMFINZI na 4 tedne.
- 2. skupina: placebo + drugi placebo na 4 tedne 4 cikle in nato en sam placebo na 4 tedne.
- 3. skupina: 1500 mg zdravila IMFINZI + 75 mg tremelimumaba na 4 tedne 4 cikle in nato 1500 mg zdravila IMFINZI na 4 tedne.

Ko je bilo v vseh treh skupinah randomiziranih 600 bolnikov, se je randomizacija v 3. skupino končala, nadaljnjih 130 bolnikov pa so v razmerju 1:1 randomizirali ali v 1. ali v 2. skupino in so prejeli ali 1500 mg zdravila IMFINZI na 4 tedne ali placebo na 4 tedne.

Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev. Ocenjevanje tumorja so prvih 72 tednov izvajali na 8 tednov, nato na 12 tednov do 96. tedna in pozneje na 24 tednov.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med študijskima skupinama dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile v skupini z zdravilom IMFINZI in v skupini s placebom naslednje: moški (69,1 %), starost ≥ 65 let (39,2 %), belci (50,4 %), črnci ali Afroameričani (0,8 %), Azijci (47,5 %), drugi (1,3 %), Hispani ali Latini (4,2 %), trenutni kadilci (22,3 %), nekdanji kadilci (68,5 %), nikoli kadilci (9,2 %), stanje zmogljivosti po SZO/ECOG 0 (48,7 %), stanje zmogljivosti po SZO/ECOG 1 (51,3 %), I. stadij (3,6 %), II. stadij (9,1 %), III. stadij (87,4 %).

Pred randomizacijo so vsi bolniki prejeli kemoterapijo na osnovi platine (66,2 % cisplatin-etopozid, 33,8 % karboplatin-etopozid); 72,1 % bolnikov je prejelo radioterapijo (RT) 1x/dan (od teh 92,4 % ≥ 60 – ≤ 66 Gy 1x/dan); 27,9 % RT 2x/dan (od teh 96,6 % 45 Gy 2x/dan), 53,8 % bolnikov pa je prejelo profilaktično kranialno obsevanje. Odziv na kemoradioterapijo je bil naslednji: popoln odziv (12,3 %), delni odziv (73,8 %), stabilna bolezen (14,0 %).

Dvojni primarni opazovani dogodek študije sta bila OS in PFS z zdravilom IMFINZI in s placebom. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali ORR z zdravilom IMFINZI v primerjavi s placebom. PFS in ORR sta bila ocenjena z BICR v skladu z merili RECIST v1.1.

Načrtovana vmesna analiza v študiji je pokazala statistično značilno izboljšanje OS in PFS z zdravilom IMFINZI v primerjavi s placebom. Glejte preglednico 8 ter slike 11 in 12.

Preglednica 8. Rezultati učinkovitosti v študiji ADRIATIC

	1. skupina: zdravilo IMFINZI (n = 264)	2. skupina: placebo (n = 266)
OS ^a		
Število smrti (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
Mediano OS (mesece) (95 % IZ) ^b	55,9 (37,3; ND)	33,4 (25,5; 39,9)
ROg (95 % IZ) ^c	0,73 (0,569; 0,928)	
Vrednost p ^d	0,01042	
PFS ^e		
Število dogodkov (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
Mediano PFS (mesece) (95 % IZ) ^b	16,6 (10,2; 28,2)	9,2 (7,4; 12,9)
ROg (95 % IZ) ^f	0,76 (0,606; 0,950)	
Vrednost p ^d	0,01608	

^a Pri krnjenih bolnikih je trajalo mediano spremljanje OS v skupini z zdravilom IMFINZI 37,19 meseca in v skupini s placebom 37,24 meseca.

^b Izračunano po Kaplan-Meierjevi metodi. Interval zaupanja za mediano je izračunan po Brookmeyer-Crowleyjevi metodi.

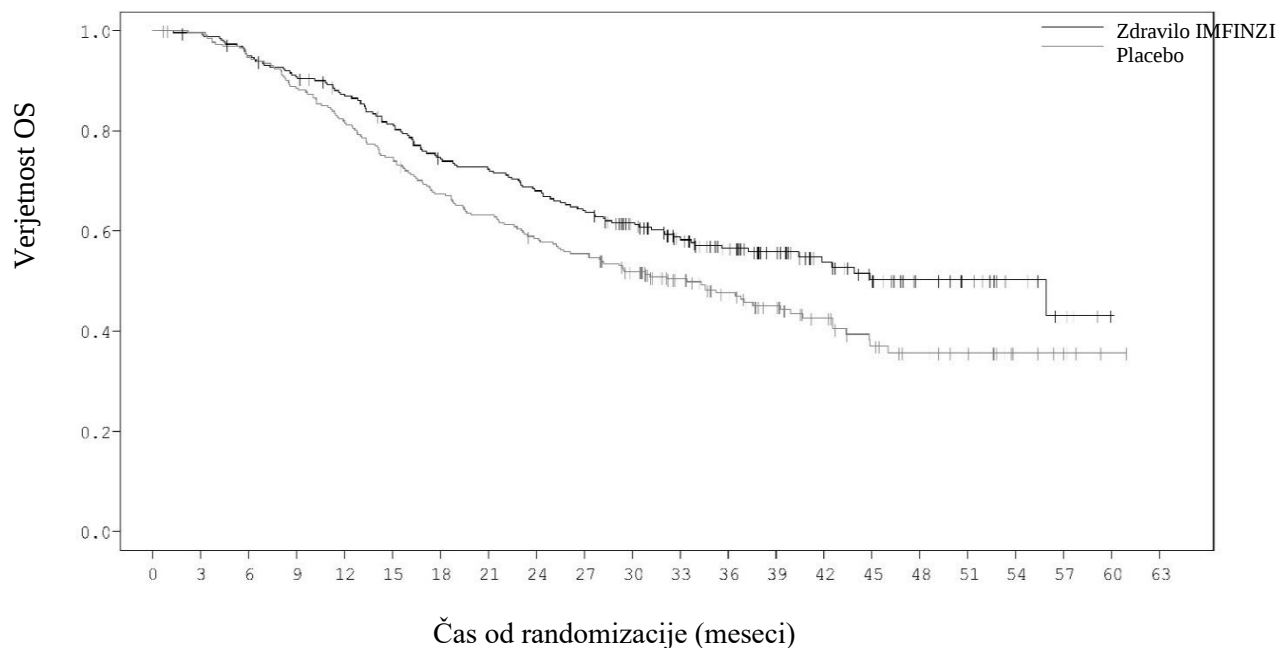
^c Analiza ROg je bila opravljena z uporabo stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti in 2-stranska vrednost p temelji na stratificiranem log-rang testu, oboje prilagojeno za prejetje PKO.

^d Vrednost p na podlagi rezultatov vnaprej načrtovane vmesne analize. Na podlagi Lan-DeMetsove funkcije porabe alfa za približek O'Brien Flemingove meje ter dejanskega števila opaženih dogodkov je bila meja za statistično značilnost za OS 0,01679 za 4,5 % celokupno vrednost alfa ter za PFS 0,02805 za 5 % celokupno vrednost alfa (Lan in DeMets 1983).

^e Ocenjeno z BICR v skladu z merili RECIST v1.1.

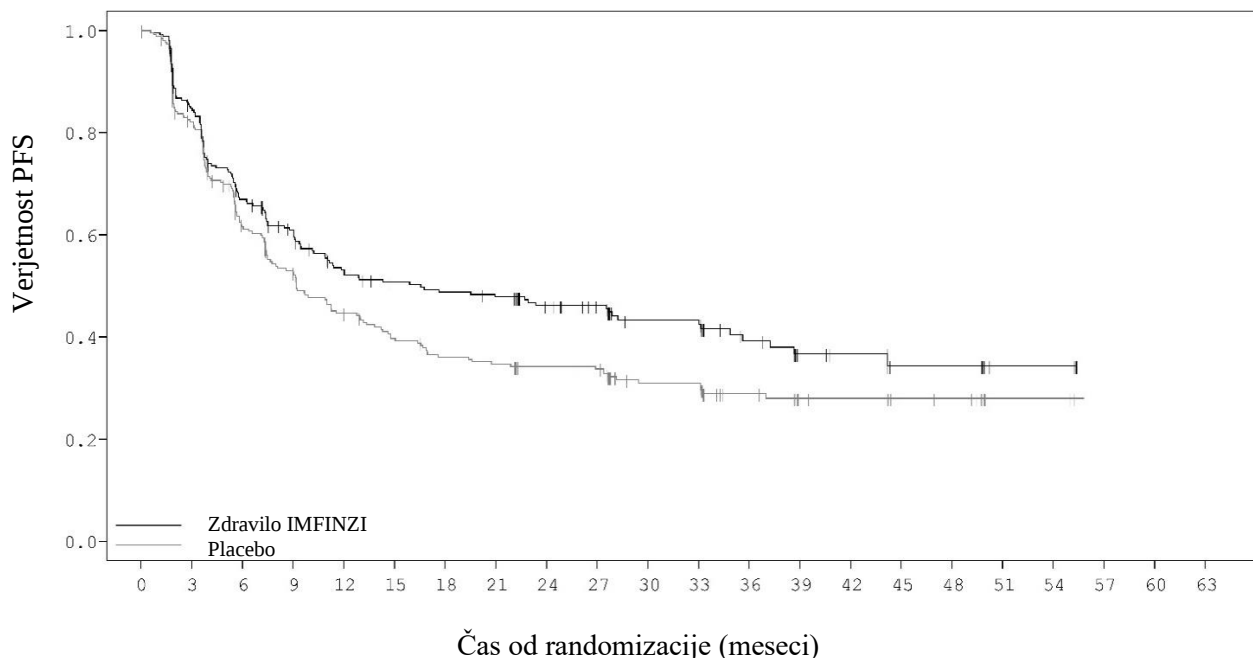
^f Analiza ROg je bila opravljena z uporabo stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti in 2-stranska vrednost p temelji na stratificiranem log-rang testu, oboje prilagojeno za stadij po TNM in za prejetje PKO.

Slika 11: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS)



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
Zdravilo	IMFINZI	264	261	248	236	223	207	189	183	172	162	141	110	90	68	51	39	27	19	11	5	1	0
Placebo		266	260	247	231	214	195	175	164	151	143	123	97	80	62	44	31	23	19	8	5	1	0

Slika 12: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (PFS)



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
Zdravilo	IMFINZI	264	212	161	135	113	105	101	98	84	78	51	51	33	21	19	10	10	4	4	0	0	0
Placebo		266	208	146	122	100	88	79	76	71	69	47	47	34	23	22	15	14	5	5	0	0	0

SCLC – študija CASPIAN

Študija CASPIAN je bila namenjena za oceno učinkovitosti zdravila IMFINZI s tremelimumabom ali brez njega v kombinaciji z etopozidom ter ali karboplatinom ali cisplatinom. Študija CASPIAN je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija pri 805 predhodno še nezdravljenih bolnikih z ES-SCLC, ki so imeli stanje zmogljivosti po SZO/ECOG 0 ali 1, telesno maso > 30 kg, so bili primerni za prejemanje kemoterapije na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja SCLC, so imeli pričakovano življenjsko dobo ≥ 12 tednov, vsaj ena ciljno lezijo po merilih RECIST 1.1 ter ustrezno delovanje organov in kostnega mozga. Bolniki z asimptomatskimi ali zdravljenimi metastazami v možganih so bili primerni za vključitev. V študijo niso bili vključeni bolniki z anamnezo obsevalnega zdravljenja prsi, anamnezo aktivne primarne imunske pomanjkljivosti, z avtoimunskimi boleznimi, vključno s paraneoplastičnim sindromom (PNS), aktivnimi ali predhodno dokumentiranimi avtoimunskimi ali vnetnimi boleznimi, uporabo sistemskih imunosupresivov v 14 dneh pred prvim odmerkom zdravljenja (razen fiziološkega odmerka sistemskih kortikosteroidov), aktivno tuberkulozo ali okužbo s hepatitisom B ali C ali HIV ter bolniki, ki so v 30 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom IMFINZI ali po njem prejeli živo oslajeno cepivo.

Randomizacija je bila stratificirana glede na načrtovano zdravljenje na osnovi platine (karboplatin ali cisplatin) v 1. ciklu.

Bolniki so bili v razmerju 1:1:1 randomizirani na:

- 1. skupina: zdravilo IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozid ter ali karboplatin ali cisplatin.
- 2. skupina: zdravilo IMFINZI 1500 mg + etopozid ter ali karboplatin ali cisplatin.
- 3. skupina: ali karboplatin (AUC 5 ali 6 mg/ml/min) ali cisplatin (75-80 mg/m²) 1. dan in etopozid (80-100 mg/m²) intravensko 1., 2. in 3. dan vsakega 21-dnevnega cikla v obdobju od 4 do 6 ciklov.

Pri bolnikih, randomiziranih v 1. in 2. skupino sta bila etopozid ter ali karboplatin ali cisplatin omejena na 4 cikle po shemi na 3 tedne po randomizaciji. Samostojno zdravljenje z zdravilom IMFINZI se je nadaljevalo na 4 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Uporaba zdravila IMFINZI pri samostojnem zdravljenju je bila dovoljena tudi po napredovanju bolezni, če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec presodil, da zdravljenje bolniku klinično koristi.

Bolniki, randomizirani v 3. skupino, so smeli prejeti skupno do 6 ciklov etopozida ter ali karboplatina ali cisplatina. Po dokončanju etopozida + platine je bilo profilaktično kranialno obsevanje dovoljeno samo v 3. skupini, po raziskovalčevi presoji.

Ocene tumorja so bile opravljene 6 in 12 tednov od datuma randomizacije, potem pa na vsakih 8 tednov do potrjenega objektivnega napredovanja bolezni. Ocene preživetja so bile opravljene na 2 meseca po prenehanju zdravljenja.

Primarna opazovana cilja študije sta bila primerjavi OS v 2. skupini (zdravilo IMFINZI + etopozid + platina) in 3. skupini (etopozid + platina) ter v 1. skupini (zdravilo IMFINZI + tremelimumab + etopozid + platina) in 3. skupini (etopozidom + platina). Ključni sekundarni cilj študije je bil PFS. Drugi sekundarni cilji študije so bili mejniki za ORR, OS in PFS ter PRO. PFS in ORR sta bila ocenjena na podlagi ocen raziskovalcev po merilih RECIST v1.1.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med dvema študijskima skupinama (268 bolnikov v 2. skupini in 269 bolnikov v 3. skupini) dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti celotne študijske populacije so bile: moški (69,6 %), starost $\geq$ 65 let (39,6 %), mediana starost 63 let (razpon: od 28 do 82 let), belci (83,8 %), Azijci (14,5 %), črnci ali Afroameričani (0,9 %), drugi (0,6 %), nehispani in Latini (96,1 %), trenutni ali bivši kadilci (93,1 %), nikoli kadilci (6,9 %), stanje zmogljivosti po SZO/ECOG 0 (35,2 %), stanje zmogljivosti po SZO/ECOG 1 (64,8 %), IV. stadij 90,3 %; 24,6 % bolnikov je prejelo cisplatin in 74,1 % bolnikov karboplatin. V 3. skupini je 56,8 % bolnikov prejelo 6 ciklov kombinacije etopozid + platina in pri 7,8 % bolnikov je bilo uporabljeno profilaktično kranialno obsevanje.

V načrtovani vmesni (primarni) analizi je študija pokazala statistično značilno izboljšanje OS s kombinacijo zdravila IMFINZI + etopozida + platine (2. skupina) v primerjavi s kombinacijo samo etopozida + platine (3. skupina) [HR = 0,73 (95 % IZ: 0,591; 0,909), p = 0,0047]. Za PFS formalnega testiranja značilnosti sicer niso izvedli, vendar je kombinacija zdravila IMFINZI + etopozida + platine pokazala njegovo izboljšanje v primerjavi s kombinacijo samo etopozida + platine [HR = 0,78 (95 % IZ: 0,645; 0,936)].

Rezultati PFS, ORR in DoR iz načrtovane končne analize (datum zamejitve podatkov: 27. januar 2020) so povzeti v preglednici 9. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS je prikazana na sliki 14.

Rezultati OS z načrtovano dolgoročno analizo spremljanja OS (datum zamejitve podatkov: 22. marec 2021) (mediana: 39,3 mesece) so prikazani v preglednici 9. Kombinacija zdravila IMFINZI + etopozid + platina (2. skupina) je v primerjavi z etopozidom + platino (3. skupina) še naprej ohranjala trajno izboljšanje OS. Kaplan-Meierjeva krivulja OS je prikazana na sliki 13.

Preglednica 9. Rezultati učinkovitosti v študiji CASPIAN

	Končna analiza ^a		Analiza dolgoročnega spremljanja ^b	
	2. skupina: Zdravilo IMFINZI + etopozid ter ali karboplatin ali cisplatin (n = 268)	3. skupina: etopozid + ali karboplatin ali cisplatin (n = 269)	2. skupina: Zdravilo IMFINZI + etopozid ter ali karboplatin ali cisplatin (n = 268)	3. skupina: etopozid + ali karboplatin ali cisplatin (n = 269)
OS				
Število smrti (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Mediano OS (mesece) (95 % IZ)	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 % IZ) ^{b,c}	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
Vrednost p ^d	0,0032		0,0003	
OS po 18 mesecih (%) (95 % IZ)	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 mesecih (%) (95 % IZ)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Število dogodkov (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Mediano PFS (mesece) (95 % IZ)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95 % IZ) ^c	0,80 (0,665; 0,959)			
PFS po 6 mesecih (%) (95 % IZ)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
PFS po 12 mesecih (%) (95 % IZ)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
ORR n (%) (95 % IZ)^e	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Popoln odziv, n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Delen odziv n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Mediano DoR (mesece) (95 % IZ)^{e,f}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

^a Končna analiza PFS, ORR in DoR OS na datum zamejitve podatkov 27. januar 2020.

^b Analiza dolgoročnega spremljanja OS na datum zamejitve podatkov 22. marec 2021.

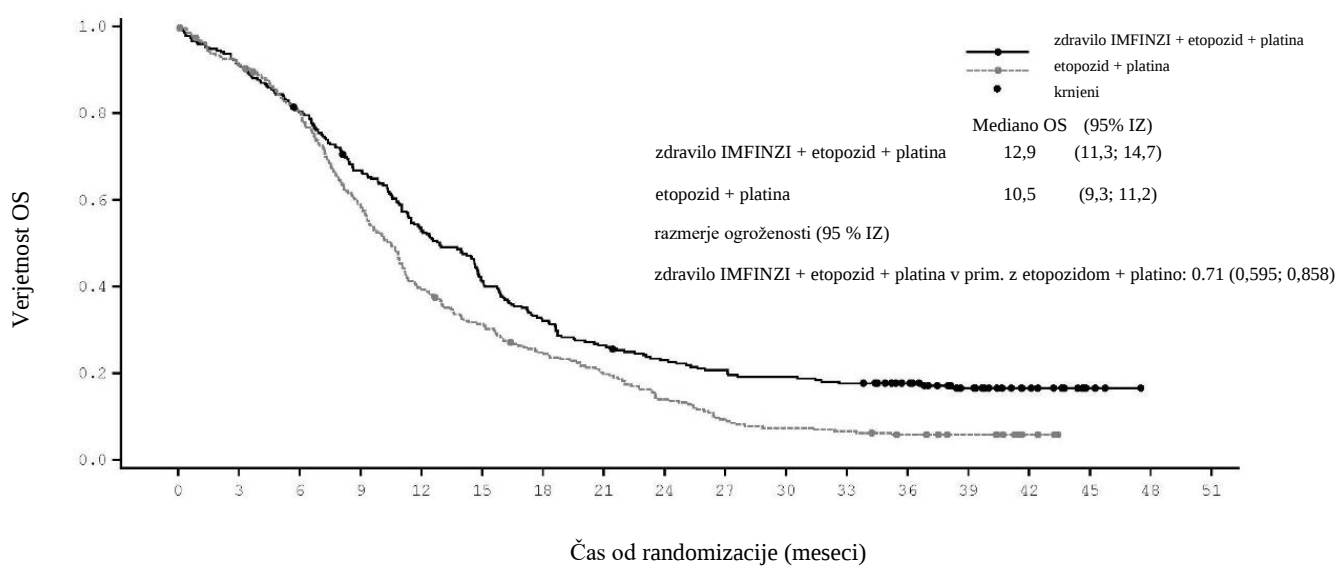
^c Analiza je bila izvedena s stratificiranim log-rang testom s prilagoditvijo za načrtovano zdravljenje s platino v 1. ciklu (karboplatin ali cisplatin) in s testi rangov povezovalnega pristopa.

^d Opravljena vmesna analiza (datum zamejitve podatkov 11. marec 2019) je pokazala vrednost p za celokupno preživetje 0,0047; to ustreza meji za ugotovitev statistične značilnosti 0,0178 za celotno 2-stransko vrednost alfa 4 % na podlagi Lan-Demetsove funkcije porabe alfa z O'Brien-Flemingovim tipom meje in dejanskim številom opaženih dogodkov.

^e Potrjen objektivni odziv.

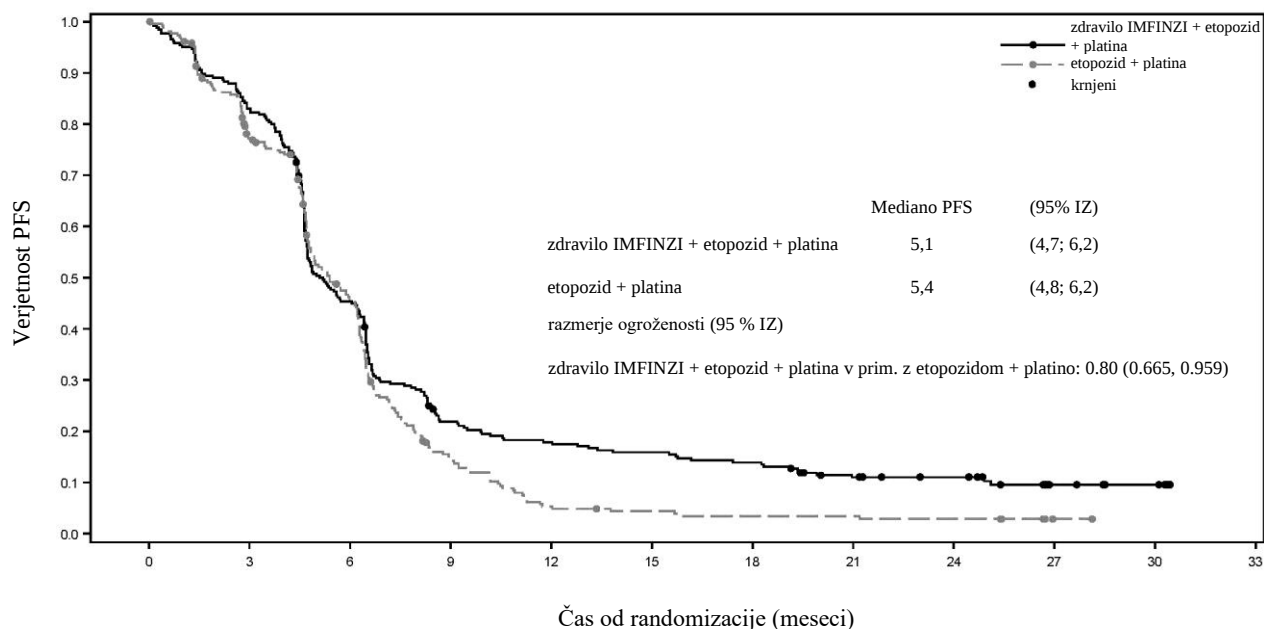
^f Post-hoc analiza.

Slika 13. Kaplan-Meierjevi krivulji OS



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Zdravilo 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

Slika 14. Kaplan-Meierjevi krivulji PFS



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Zdravilo 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

Analiza podskupin

Izboljšanje OS v korist bolnikov, ki so prejeli kombinacijo zdravila IMFINZI + etopozida + platine, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli kombinacijo samo etopozida + platine, so dosledno opažali v

vseh vnaprej določenih podskupinah, ki so temeljile na demografiji, geografski regiji, uporabi karboplatina ali cisplatinu in značilnostih bolezni.

RBT – študija TOPAZ-1

Študija TOPAZ-1 je bila namenjena oceni učinkovitosti zdravila IMFINZI v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom. TOPAZ-1 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična študija pri 685 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim RBT (vključno z intrahepatičnim in ekstrahepatičnim holangiokarcinomom ter karcinomom žolčnika) in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po ECOG. Bolniki med napredovalim/neoperabilnim RBT niso prejeli predhodnega zdravljenja. Vključeni so bili bolniki, ki se jim je bolezen ponovila > 6 mesecev po operaciji in/ali dokončanju adjuvantnega zdravljenja. Bolniki so morali imeti ustrezno delovanje organov in kostnega mozga ter sprejemljivo koncentracijo serumskega bilirubina ($\leq 2,0$ -kratna zgornja normalna meja (ZNM)), kakršna koli klinično pomembna biliarna obstrukcija pa je morala biti odpravljena pred randomizacijo.

V študijo niso bili vključeni bolniki z ampularnim karcinomom, metastazami v možganih, kakšno aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko ali vnetno boleznijo, okužbo s HIV ali aktivnimi okužbami, vključno s tuberkulozo ali hepatitisom C, ali bolniki s trenutno ali prehodno uporabo imunosupresivnih zdravil v 14 dneh pred prvim odmerkom zdravila IMFINZI. Bolniki z aktivnim HBV so lahko sodelovali, če so prejeli protivirusno zdravljenje.

Randomizacija je bila stratificirana glede na stanje bolezni (uvodoma neoperabilna ali recidivna) in mestu primarnega tumorja (intrahepatični holangiokarcinom ali ekstrahepatični holangiokarcinom ali karcinom žolčnika).

Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na prejemanje:

- 1. skupina: 1500 mg zdravila IMFINZI 1. dan + 1000 mg/m² gemcitabina in 25 mg/m² cisplatina (oba uporabljena 1. in 8. dan) na 3 tedne (21 dni) do 8 ciklov, nato 1500 mg zdravila IMFINZI na 4 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov ali
- 2. skupina: placebo 1. dan + 1000 mg/m² gemcitabina in 25 mg/m² cisplatina (oba uporabljena 1. in 8. dan) na 3 tedne (21 dni) do 8 ciklov, nato placebo na 4 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Ocene tumorja so izvajali na 6 tednov prvih 24 tednov po datumu randomizacije, potem pa na 8 tednov do potrjenega objektivnega napredovanja bolezni.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bilo OS, ključni sekundarni opazovani dogodek pa PFS. Drugi sekundarni opazovani dogodki so bili ORR, DoR in PRO. PFS, ORR in DoR so bili po oceni raziskovalca na podlagi meril RECIST v1.1.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med študijskima skupinama (341 bolnikov v 1. skupini in 344 bolnikov v 2. skupini) dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti celotne populacije v študiji so bile: moški (50,4 %), starost < 65 let (53,3 %), belci (37,2 %), Azijci (56,4 %), črnci ali Afroameričani (2,0 %), drugi (4,2 %), nehispani ali Latini (93,1 %), stanje zmogljivosti po ECOG 0 (49,1 %) in 1 (50,9 %), mesto primarnega tumorja (intrahepatični žolčni vod 55,9 %, ekstrahepatični žolčni vod 19,1 %, žolčnik 25,0 %), stanje bolezni [recidivna (19,1 %) ali inoperabilna (80,7 %), metastatska (86,0 %) ali lokalno napredovala (13,9 %)]. Izraženost PD-L1 so ocenili na tumorskih in imunskih celicah z uporabo preizkusa Ventana PD-L1 (SP263) in algoritma TAP (*tumour area positivity* – pozitivnost predela tumorja); 58,7 % bolnikov je imelo TAP ≥ 1 % in 30,1 % je imelo TAP < 1 %.

OS in PFS so formalno testirali v vnaprej načrtovani vmesni analizi (datum zamejitve podatkov 11. avgust 2021) po medianem trajanju spremljanja 9,8 meseca. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 10 in na sliki 16. Dozorelost podatkov o OS je bila 62-odstotna in dozorelost podatkov o

PFS 84-odstotna. OS in PFS sta bila s kombinacijo zdravila IMFINZI + kemoterapije (1. skupina) statistično značilno boljša kot s kombinacijo placeba + kemoterapije (2. skupina).

Preglednica 10. Rezultati učinkovitosti v študiji TOPAZ-1^a

	Zdravilo IMFINZI + gemcitabin in cisplatin (n = 341)	Placebo + gemcitabin in cisplatin (n = 344)
OS		
Število smrti (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Mediano OS (meseči) (95 % IZ)^b	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
ROg (95 % IZ) ^c	0,80 (0,66, 0,97)	
Vrednost p ^{c,d}	0,021	
Mediani čas spremljanja pri vseh bolnikih (meseči)	10,2	9,5
PFS		
Število dogodkov (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Mediano PFS (meseči) (95 % IZ)^b	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
ROg (95 % IZ) ^c	0,75 (0,63; 0,89)	
Vrednost p ^{c,e}	0,001	
Mediani čas spremljanja pri vseh bolnikih (meseči)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Popoln odziv, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Delen odziv, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Mediano DoR (meseči) (95 % IZ)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Analiza na datum zamejitve podatkov 11. avgust 2021.

^b Izračunano po Kaplan-Meierjevi metodi. Interval zaupanja za mediano temelji na metodi Brookmeyerja in Crowleya.

^c Razmerje ogroženosti (ROg) so izračunali s stratificiranim Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti in 2-stranska vrednost p temelji na stratificiranem log-rang testu; oboje je prilagojeno za stanje bolezni in mesto primarnega tumorja.

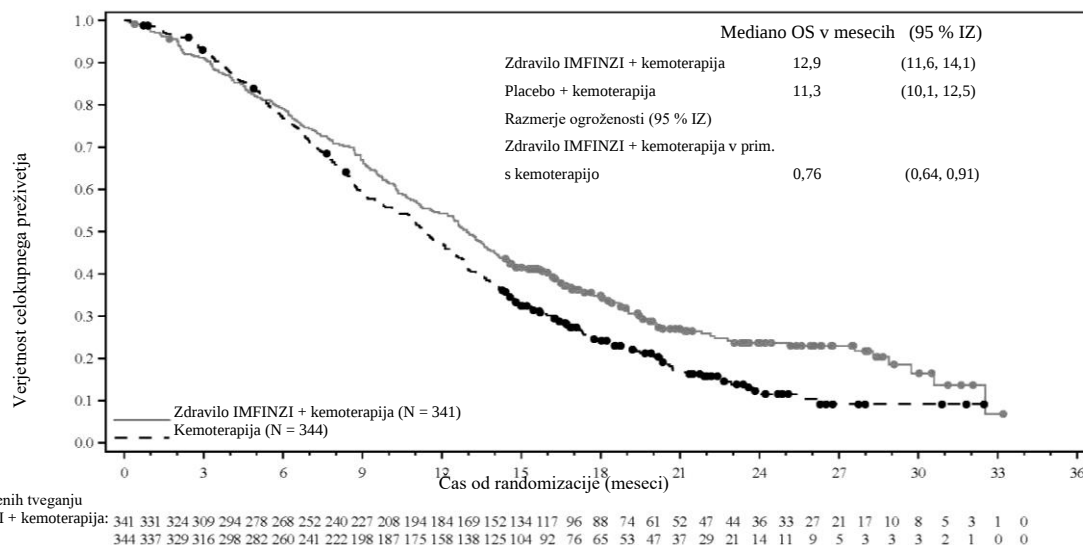
^d Vmesna analiza (datum zamejitve podatkov 11. avgust 2021) je pokazala vrednost p za celokupno preživetje 0,021; to ustreza meji za ugotovitev statistične značilnosti 0,03 za celotno 2-stransko vrednost alfa 4,9 % na podlagi Lan-Demetsove funkcije porabe alfa z O'Brien Flemingovim tipom meje in dejanskim številom opaženih dogodkov.

^e Vmesna analiza (datum zamejitve podatkov 11. avgust 2021) je pokazala vrednost p za preživetje brez napredovanja bolezni 0,001; to ustreza meji za ugotovitev statistične značilnosti 0,0481 za celotno 2-stransko vrednost alfa 4,9 % na podlagi Lan-Demetsove funkcije porabe alfa z mejo Pocockovega tipa in dejanskim številom opaženih dogodkov.

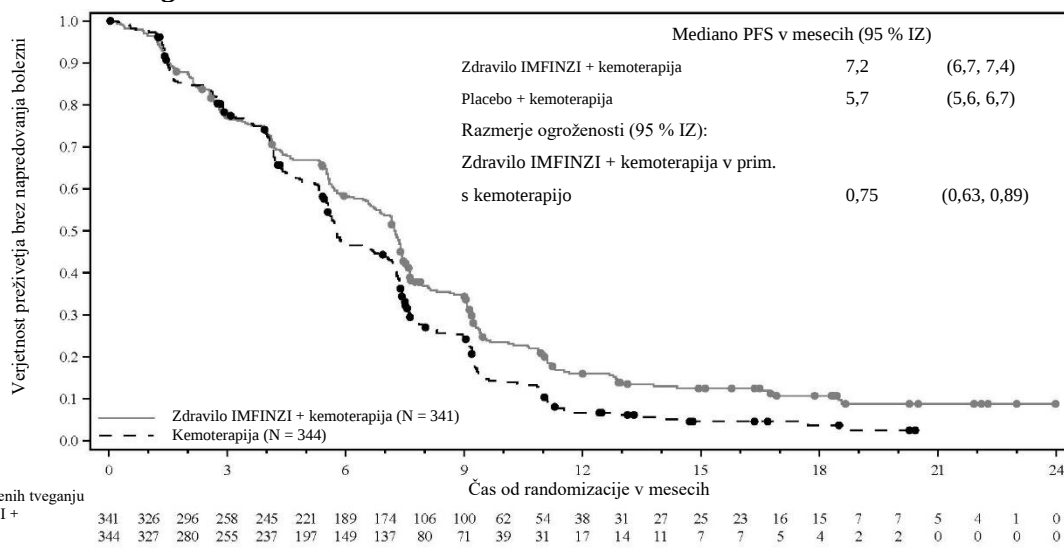
^f Potrjen objektivni odziv.

Dodatna načrtovana analiza spremljanja OS (datum zamejitve podatkov 25. februar 2022) je bila izvedena 6,5 meseca po vmesni analizi; dozorelost podatkov o OS je bila 77-odstotna. Celokupno preživetje je bilo s kombinacijo zdravila IMFINZI + kemoterapije še naprej boljše kot s kemoterapijo samo [ROg = 0,76 (95 % IZ: 0,64; 0,91)] in mediano spremljanje se je podaljšalo na 12 mesecev.

Slika 15: Kaplan-Meierjeva krivulja OS, analiza OS med spremljanjem na datum zamejitve podatkov 25. februar 2022



Slika 16: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS, inferenčna (primarna) analiza na datum zamejitve podatkov 11. avgust 2021



HCK –

študija HIMALAYA

Učinkovitost zdravila IMFINZI v obliki samostojnega zdravljenja in v kombinaciji z enim odmerkom 300 mg tremelimumaba so ocenili v študiji HIMALAYA, randomizirani, odprti, multicentrični študiji pri bolnikih s potrjenim neoperabilnim HCK, ki za HCK predhodno niso prejeli sistemskega

zdravljenja. V študijo so bili vključeni bolniki s stadijem C ali B po BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) (neprimerni za lokoregionalno zdravljenje) in oceno Child-Pugh A.

V študijo niso bili vključeni bolniki z metastazami v možganih ali anamnezo metastaz v možganih, sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in C, aktivno ali predhodno dokumentirano gastrointestinalno krvavitvijo v preteklih 12 mesecih, ascitesom, ki je v preteklih 6 mesecih zahteval nefarmakološko ukrepanje, jetrno encefalopatijo v 12 mesecih pred začetkom zdravljenja oziroma aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko ali vnetno boleznijo.

Bolniki z varicami požiralnika so bili vključeni, razen tistih z aktivno ali predhodno dokumentirano gastrointestinalno krvavitvijo v 12 mesecih pred vstopom v študijo.

Randomizacija je bila stratificirana glede na makrovaskularno invazijo (MVI) (da ali ne), etiologijo jetrne bolezni (potrjen virus hepatitisa B ali potrjen virus hepatitisa C ali drugo) in stanje zmogljivosti po ECOG (0 ali 1). V študiji HIMALAYA so 1171 bolnikov v razmerju 1:1:1 randomizirali na prejetje:

- Zdravila IMFINZI: 1500 mg durvalumaba na 4 tedne.
- 300 mg tremelimumaba v enem odmerku + 1500 mg zdravila IMFINZI, nato 1500 mg zdravila IMFINZI na 4 tedne.
- 400 mg sorafeniba dvakrat na dan.

Tumor so prvih 12 mesecev ocenjevali na 8 tednov, nato na 12 tednov. Preživetje so prve 3 mesece po prenehanju zdravljenja ocenjevali vsak mesec, nato na 2 meseca.

Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje (OS) za primerjavo zdravila IMFINZI, danega v kombinaciji z enim odmerkom tremelimumaba v primerjavi s sorafenibom. Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili neinferiornost OS, ki mu je sledila superiornost za primerjavo zdravila IMFINZI s sorafenibom. Ostali sekundarni opazovani dogodki so vključevali PFS ter ORR in DoR po raziskovalčevi oceni na podlagi meril RECIST v1.1.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med študijskimi skupinami dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti celotne študijske populacije so bile: moški (83,7 %); starost < 65 let (50,4 %); belci (44,6 %), Azijci (50,7 %), črnci ali Afroameričani (1,7 %), druge rase (2,3 %); stanje zmogljivosti po ECOG 0 (62,6 %); ocena Child-Pugh A (99,5 %), makrovaskularna invazija (25,2 %), razširjenost zunaj jeter (53,4 %), izhodiščni AFP < 400 ng/ml (63,7 %), ≥ 400 ng/ml (34,5 %); virusna etiologija: hepatitis B (30,6 %), hepatitis C (27,2 %), neokuženi (42,2 %); ocenljivi podatki za PD-L1 (86,3 %), pozitivnost območja tumorja (TAP) za PD-L1 ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [preizkus Ventana PD-L1 (SP263)].

Rezultati so prikazani v preglednici 11, na sliki 17 in na sliki 18.

Preglednica 11. Rezultati učinkovitosti v študiji HIMALAYA za zdravilo IMFINZI, uporabljeno v kombinaciji z enim odmerkom 300 mg tremelimumaba in za zdravilo IMFINZI v obliki samostojnega zdravljenja v primerjavi s sorafenibom

	Zdravilo IMFINZI + 300 mg tremelimumaba (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	Zdravilo IMFINZI (n = 389)
Trajanje spremljanja			
Mediani čas spremljanja (mesece) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Število smrti (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Mediano OS (mesece) (95 % IZ)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)	16,6 (14,1; 19,1)

	Zdravilo IMFINZI + 300 mg tremelimumaba (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	Zdravilo IMFINZI (n = 389)
ROg (95 % IZ) ^{b,c}	0,78 (0,66; 0,92)		-
Vrednost p ^d	0,0035		-
ROg (95 % IZ) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Število dogodkov (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Mediano PFS (mesece) (95 % IZ)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
ROg (95 % IZ)	0,90 (0,77; 1,05)		-
ROg (95 % IZ)	-	1,02 (0,88; 1,19)	
ORR			
ORR n (%) ^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Popoln odziv n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Delen odziv n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
Trajanje odziva (DoR)			
Mediano DoR (mesece)	22,3	18,4	16,8

^a Izračunano z obratnim Kaplan-Meierjevim postopkom (z obratom kazalnika krnjenja).

^b Na podlagi stratificiranega Cox-modela, prilagojenega za zdravljenje, etiologijo bolezni jeter (HBV v primerjavi s HCV v primerjavi z drugimi), ECOG (0 v primerjavi z 1).

^c Izvedeno s stratificiranim log-rang testom, prilagojenim za zdravljenje, etiologijo bolezni jeter (HBV v primerjavi s HCV v primerjavi z drugimi), ECOG (0 v primerjavi z 1) in makrovaskularno invazijo (da v primerjavi z ne).

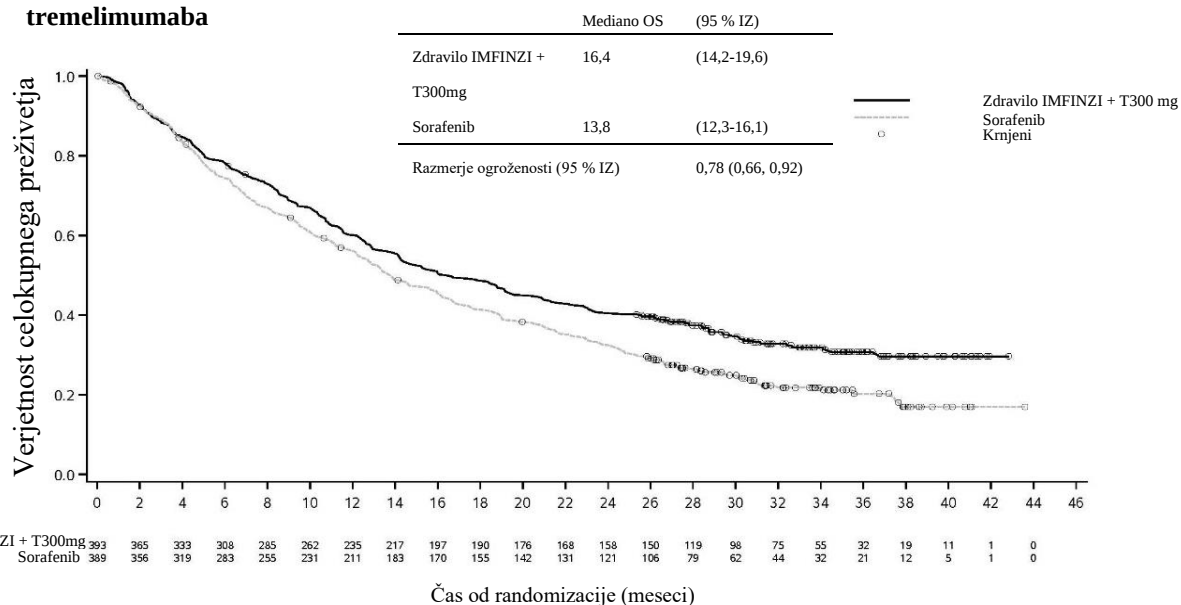
^d Na podlagi Lan-DeMetsove funkcije porabe alfa z O'Brien Flemingovim tipom meje in dejanskim številom opaženih dogodkov je bila meja za ugotovitev statistične značilnosti za kombinacijo zdravila IMFINZI + 300 mg tremelimumaba v primerjavi s sorafenibom 0,0398 (Lan^oin^oDeMets 1983).

^e Meja neinferiornosti za ROg (zdravilo IMFINZI v primerjavi s sorafenibom) je 1,08 z uporabo 95,67 % intervala zaupanja, na podlagi Lan-DeMetsove funkcije porabe alfa z O'Brien Flemingovim tipom meje in dejanskim številom opaženih dogodkov (Lan^oand^oDeMets 1983). Vrednost p na podlagi testiranja superiornosti zdravila IMFINZI v primerjavi s sorafenibom je bila 0,0674 in ni dosegla statistične pomembnosti.

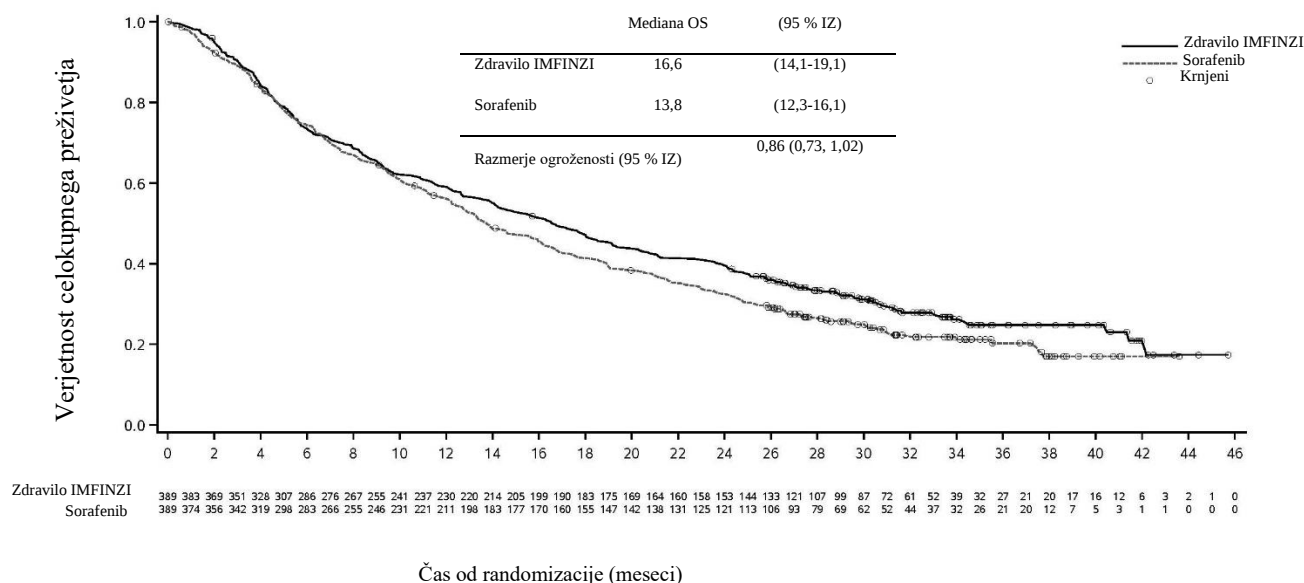
^f Potrjen popoln odziv.

IZ = interval zaupanja.

Slika 17. Kaplan-Meierjeva krivulja OS za zdravilo IMFINZI v kombinaciji z enim odmerkom 300 mg tremelimumaba



Slika 18. Kaplan-Meierjeva krivulja OS za zdravilo IMFINZI v obliki samostojnega zdravljenja



Rak endometrija – študija DUO-E

Študija DUO-E je bila randomizirana, multicentrična, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija III. faze prve linije zdravljenja bolnic z napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija s kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji z zdravilom IMFINZI, čemur je sledilo zdravilo IMFINZI z olaparibom ali brez njega. Bolnice so imele raka endometrija v eni od naslednjih kategorij: novodiagnosticirana bolezen v III. stadiju (merljiva bolezen na podlagi meril RECIST v1.1 po opravljeni operaciji ali diagnostični biopsiji), novodiagnosticirana bolezen v IV. stadiju (z boleznijo ali brez nje po opravljeni operaciji ali diagnostični biopsiji) ali ponovitev bolezni (merljiva ali nemerljiva bolezen na podlagi meril RECIST v1.1), pri kateri je možnost ozdravitve s samo operacijo ali s kombinacijo slaba. Pri bolnicah s ponovitvijo bolezni je bila predhodna kemoterapija dovoljena le, če je bila uporabljena adjuvantno in je od datuma zadnjega odmerka kemoterapije do datuma naslednjega recidiva minilo vsaj 12 mesecev. V študijo so bile vključene bolnice z epitelijskimi karcinomi endometrija vseh histologij, vključno s karcinosarkomi. Bolnice s sarkomom endometrija niso bile vključene.

Randomizacija je bila stratificirana glede na okvaro popravljanja neujemanja pri podvojevanju DNA (MMR) (brez okvare ali prisotna okvara), stanje bolezni (ponovitev ali novodiagnosticirana) in geografsko regijo (Azija ali preostali svet). Bolnice so v razmerju 1:1:1 randomizirali v eno od naslednjih skupin:

- 1. skupina (kemoterapija na osnovi platine): Kemoterapija na osnovi platine (paklitaksel in karboplatin) na 3 tedne največ 6 ciklov in placebo durvalumaba na 3 tedne. Po dokončanju kemoterapije so bolnice brez objektivnega napredovanja bolezni prejemale placebo durvalumaba na 4 tedne in tablete placeba olapariba dvakrat na dan kot vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni.
- 2. skupina (kemoterapija na osnovi platine + zdravilo IMFINZI): Kemoterapija na osnovi platine (paklitaksel in karboplatin) na 3 tedne največ 6 ciklov in s 1120 mg durvalumaba na 3 tedne. Po dokončanju kemoterapije so bolnice brez objektivnega napredovanja bolezni prejemale 1500 mg durvalumaba na 4 tedne skupaj s tabletami placeba olapariba dvakrat na dan kot vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni.
- 3. skupina (kemoterapija na osnovi platine + zdravilo IMFINZI + olaparib): Kemoterapija na osnovi platine (paklitaksel in karboplatin) na 3 tedne največ 6 ciklov in s 1120 mg durvalumaba na 3 tedne. Po dokončanju kemoterapije so bolnice brez objektivnega napredovanja bolezni

prejemale 1500 mg durvalumaba na 4 tedne skupaj s 300 mg tabletami olapariba dvakrat na dan kot vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni.

Bolnice, ki so prenehale eno ali drugo zdravljenje (zdravilo IMFINZI/placebo ali olaparib/placebo) zaradi drugih razlogov, ne zaradi napredovanja bolezni, so lahko nadaljevale zdravljenje z drugim zdravilom, če je bilo to primerno upoštevaje toksičnost in raziskovalčevo presojo.

Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni po merilih RECIST v1.1 ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Stanje tumorja so prvih 18 tednov od randomizacije ocenjevali na 9 tednov, potem pa na 12 tednov.

Primarni opazovani dogodek je bilo PFS, določeno po raziskovalčevi oceni na podlagi meril RECIST v1.1. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so obsegali OS, ORR in DoR.

Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje PFS v populaciji ITT: pri prejemnicah kemoterapije na osnovi platine + zdravila IMFINZI + olapariba v primerjavi s prejemnicami kemoterapije na osnovi platine [ROg = 0,55 (95 % IZ: 0,43, 0,69, $p = < 0,0001$)] ter pri prejemnicah kemoterapije na osnovi platine + zdravila IMFINZI v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine [ROg = 0,71 (95 % IZ: 0,57, 0,89), $p = 0,003$]. V času analize PFS so bili vmesni podatki o OS 28-odstotno dozoreli; dogodki so bili zabeleženi pri 199 od 718 bolnic.

Stanje okvare popraviljanja neujemanja pri podvojevanju DNA (MMR) je bilo določeno centralno z uporabo imunohistokemičnega panelnega testa za MMR. Od skupno 718 randomiziranih bolnic v študiji 575 (80 %) bolnic ni imelo okvare MMR v tumorju (pMMR), 143 (20 %) pa je imelo okvaro (dMMR).

Bolnice z rakom endometrija z okvaro MMR (dMMR)

Med bolnicami z okvaro MMR v tumorju (stanje dMMR) so bile demografske in izhodiščne značilnosti med terapevtskimi skupinami na splošno dobro uravnane. Izhodiščne demografske značilnosti v vseh treh skupinah so bile: mediana starost 62 let (razpon: od 34 do 85), 41 % starih 65 let ali več, 1,5 % starih 75 let ali več, 62 % belk, 29 % azijk in 2 % črnk ali afroameričank. Značilnosti bolezni so bile: stanje zmogljivosti po ECOG 0 (58 %) ali 1 (42 %), 46 % novodiagnosticiranih in 54 % ponovitev bolezni. Histološki podtipi so bili endometrioidni (83 %), mešani epiteljski (5 %), serozni (3 %), karcinosarkom (3 %), nediferencirani (2 %) in drugi (3 %).

Rezultati pri bolnicah z okvaro MMR v tumorju (dMMR) so povzeti v preglednici 12 in na sliki 19. Mediani čas spremljanja PFS pri krnjenih bolnicah s stanjem dMMR v tumorju je bil 15,5 meseca v skupini s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI ter 10,2 meseca v skupini s kemoterapijo na osnovi platine. V času analize PFS so bili vmesni podatki o OS 26-odstotno dozoreli; dogodki so bili zabeleženi pri 25 od 95 bolnic zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI in kemoterapijo na osnovi platine.

Preglednica 12. Rezultati učinkovitosti v študiji DUO-E (bolnice z okvaro MMR v tumorju [dMMR])

	Kemoterapija na osnovi platine + zdravilo IMFINZI N = 46	Kemoterapija na osnovi platine N = 49
PFS^{a,b}		
Število dogodkov (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
Mediano PFS (meseci) (95 % IZ)^c	ND (ND, ND)	7,0 (6,7; 14,8)
ROg (95 % IZ)	0,42 (0,22; 0,80)	-
OS^b		
Število dogodkov (%)	7 (15,2)	18 (36,7)

Mediano OS (mesece) (95 % IZ)^c	ND (ND; ND)	23,7 (16,9; ND)
ROg (95 % IZ)	0,34 (0,13; 0,79)	-
ORR^b		
ORR^d n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
DoR^b		
Mediano DoR (mesece) (95 % IZ)^c	ND (ND; ND)	10,5 (4,3; ND)

^a Po oceni raziskovalca.

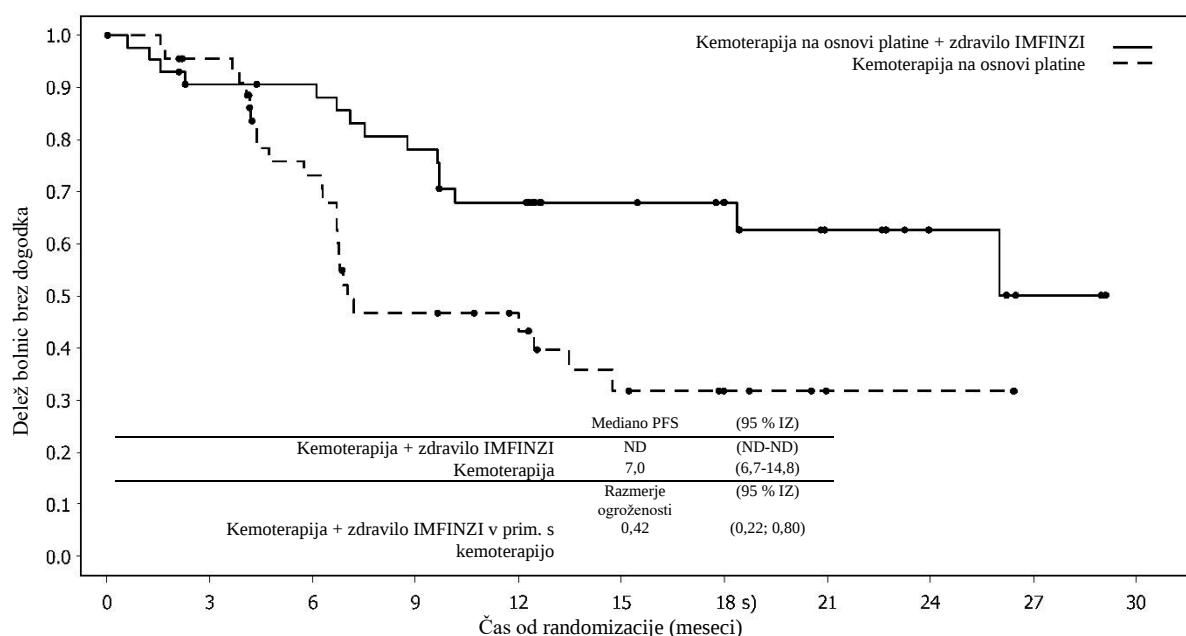
^b Rezultati temeljijo na prvi vmesni analizi (DZP: 12. april 2023).

^c Izračunano po Kaplan-Meierjevi metodi.

^d Odziv: Najboljši objektivni odziv kot potrjen popoln ali delen odziv. Na podlagi števila bolnic v terapevtski skupini, ki je imela izhodiščno merljivo bolezen (N = 42 v skupini s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI in N = 42 v skupini s kemoterapijo na osnovi platine).

IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, ND = ni doseženo

Slika 19. Kaplan-Meierjevi krivulji PFS v študiji DUO-E (bolnice z okvaro MMR v tumorju [dMMR])



Število bolnic, izpostavljenih tveganju:

Kemoterapija na osnovi platine + zdravilo IMFINZI	46	37	36	31	26	19	14	9	5	2	0
Kemoterapija na osnovi platine	49	41	28	17	13	8	5	2	2	0	0

Bolnice z rakom endometrija brez okvare MMR (pMMR)

Med bolnicami brez okvare MMR v tumorju (stanje pMMR) so bile demografske in izhodiščne značilnosti med terapevtskimi skupinami na splošno dobro uravnane. Izhodiščne demografske značilnosti v vseh treh skupinah so bile: mediana starost 64 let (razpon: od 22 do 86), 48 % starih 65 let ali več, 8,1 % starih 75 let ali več, 56 % belk, 30 % azijskih in 6 % črnk ali afroameričank. Značilnosti bolezni so bile: stanje zmogljivosti po ECOG 0 (69 %) ali 1 (31 %), 47 % novodiagnosticiranih in 53 % ponovitev bolezni. Histološki podtipi so bili endometrioidni (54 %), serozni (26 %), karcinosarkom (8 %), mešani epiteljski (4 %), svetlocelični (3 %), nediferencirani (2 %), mucinozni (< 1 %) in drugi (3 %).

Rezultati pri bolnicah brez okvare MMR v tumorju [pMMR] so povzeti v preglednici 13 in na sliki 20. Mediani čas spremljanja pri krnjenih bolnicah s stanjem pMMR v tumorju je bil 15,2 meseca v skupini s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI + olaparibom ter 12,8 meseca v skupini s kemoterapijo na osnovi platine.

V času analize PFS so bili vmesni podatki o OS 29-odstotno dozoreli; dogodki so bili zabeleženi pri 110 od 383 bolnic zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI + olaparibom in kemoterapijo na osnovi platine.

Preglednica 13. Rezultati učinkovitosti v študiji DUO-E (bolnice brez okvare MMR v tumorju [pMMR])

	Kemoterapija na osnovi platine + zdravilo IMFINZI + olaparib N = 191	Kemoterapija na osnovi platine N = 192
PFS^{a,b}		
Število dogodkov (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
Mediano PFS (meseci) (95 % IZ)^c	15,0 (12,4; 18,0)	9,7 (9,2; 10,1)
ROg (95 % IZ)	0,57 (0,44, 0,73)	-
OS^b		
Število dogodkov (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
Mediano OS (meseci) (95 % IZ)^c	ND (ND; ND)	25,9 (25,1; ND)
ROg (95 % IZ)	0,69 (0,47; 1,00)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DoR^b		
Mediano DoR (meseci) (95 % IZ)^c	18,7 (10,5; ND)	7,6 (7,1; 10,2)

^a Po oceni raziskovalca.

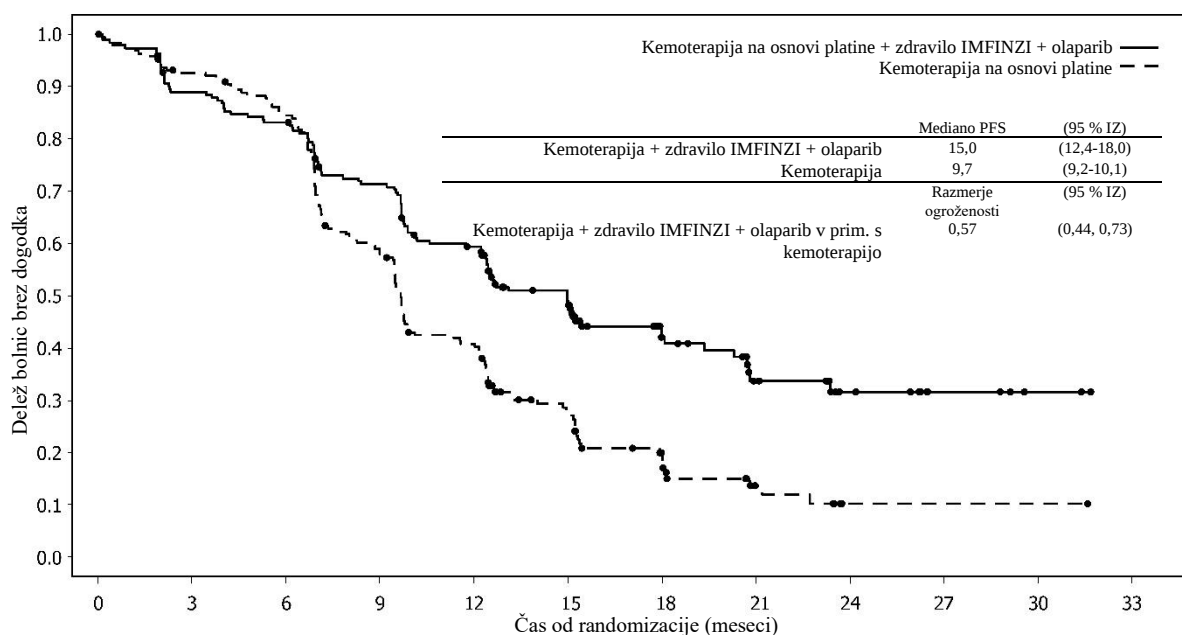
^b Rezultati temeljijo na prvi vmesni analizi (DZP: 12. april 2023).

^c Izračunano po Kaplan-Meierjevi metodi.

^d Odziv: Najboljši objektivni odziv kot potrjen popoln ali delen odziv. Na podlagi števila bolnic v terapevtski skupini, ki je imela izhodiščno merljivo bolezen (N = 147 v skupini s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI + olaparibom in N = 156 v skupini s kemoterapijo na osnovi platine).

IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, ND = ni doseženo

Slika 20. Kaplan-Meierjevi krivulji PFS v študiji DUO-E (bolnice brez okvare MMR v tumorju [pMMR])



Število bolnic, izpostavljenih tveganju:

Kemoterapija na osnovi platine + zdravilo IMFINZI + olaparib

191 168 157 132 107 72 35 20 12 5 2 0

Kemoterapija na osnovi platine

192 172 156 108 73 37 21 8 1 1 1 0

Med bolnicami s stanjem pMMR v tumorju je bilo ROg za PFS 0,44 (95 % IZ: 0,31; 0,61) pri bolnicah s pozitivno izraženo PD-L1 (236/383, 62 %) in 0,87 (95 % IZ: 0,59; 1,28) pri bolnicah z negativno izraženo PD-L1 (140/383, 37 %) za skupino s kemoterapijo na osnovi platine + zdravilom IMFINZI + olaparibom v primerjavi s skupino s kemoterapijo na osnovi platine. Pozitivna izražena PD-L1 je bila opredeljena kot pozitiven predel tumorja (TAP – Tumour Area Positive) $\geq 1\%$.

Mišično invazivni rak sečnega mehurja (MIBC) – študija NIAGARA

Študija NIAGARA je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija III. faze, namenjena oceni učinkovitosti neoadjuvantnega zdravljenja z zdravilom IMFINZI v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom, ki mu je sledilo adjuvantno zdravljenje z zdravilom IMFINZI v monoterapiji pri bolnikih z MIBC. V študijo je bilo randomiziranih 1063 bolnikov, ki so bili kandidati za radikalno cistektomijo, predhodno niso prejeli sistemske kemoterapije ali imunoterapije za zdravljenje MIBC in so imeli klinični stadij tumorja T2-T4aN0/1M0. V študijo niso bili vključeni bolniki s popolnoma ne-urotelijsko histologijo, kakršno koli drobnocelično histologijo ali primarno nevezikalnim urotelijskim rakom (tj. sečevod, sečnica ali ledvični meh), z aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko boleznijo, aktivno tuberkulozo ali okužbo s hepatitisom B ali C ali HIV, ali z uporabo imunosupresivov v 14 dneh pred prvim odmerkom durvalumaba, razen sistemskih kortikosteroidov, uporabljenih v fizioloških odmerkih ali za premedikacijo.

Randomizacija je bila stratificirana po kliničnem stadiju tumorja T2N0 ali > T2N0 (vključno s T2N1, T3 in T4a), delovanju ledvic (ustrezno delovanje ledvic: očistek kreatinina [CrCl] ≥ 60 ml/min v primerjavi z mejnim delovanjem ledvic: CrCl od ≥ 40 ml/min do < 60 ml/min) ter stanje ekspresije PD-L1 (visoka ali nizka/negativna). Bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na perioperativno prejemanje zdravila IMFINZI z neoadjuvantno kemoterapijo (1. skupina) ali prejemanje samo neoadjuvantne kemoterapije (2. skupina):

- 1. skupina (zdravilo IMFINZI + kemoterapija): zdravilo IMFINZI 1500 mg + gemcitabin 1000 mg/m² in cisplatin 70 mg/m² na 3 tedne 4 cikle pred operacijo, nato pa zdravilo IMFINZI 1500 mg na 4 tedne do 8 ciklov po operaciji, ali

- 2. skupina (kemoterapija): gemcitabin 1000 mg/m² in cisplatin 70 mg/m² na 3 tedne 4 cikle pred operacijo in brez zdravljenja po operaciji.

Bolniki z mejnim delovanjem ledvic so prejeli deljen odmerek cisplatina 35 mg/m² 1 in 8. dan vsakega cikla.

Tumor so po merilih RECIST 1.1 ocenili izhodiščno ter po končanem neoadjuvantnem zdravljenju (pred operacijo). Po operaciji so tumor po merilih RECIST 1.1 ocenjevali na 12 tednov prvih 24 mesecev, nato na 24 tednov 36 mesecev in potem na 52 tednov do napredovanja, konca študije ali smrti.

Primarna opazovana dogodka sta bila patološki popolni odziv (pCR) po oceni slepega centralnega patološkega pregleda ter preživetje brez dogodka (EFS), ki je vključevalo slep neodvisen centralni pregled (BICR). Celokupno preživetje (OS) je bilo ključni sekundarni opazovani dogodek.

Na splošno so bile demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni med 533 bolniki v 1. skupini in 530 bolniki v 2. skupini dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti so bile: moški (81,8 %), starost < 65 let (46,9 %), belci (67 %), Azijci (27,9 %), črnici ali Afroameričani (0,9 %), drugi (0,8 %), hispani ali latini (8,0 %) ter stanje zmogljivosti po ECOG 0 (78 %) in stanje zmogljivosti 1 (22 %). Značilnosti bolezni so bile: stadij tumorja T2N0 (40,3 %) in > T2N0a (59,7 %), regionalne bezgavke N0 (94,5 %) in N1 (5,5 %), ustrezno delovanje ledvic (81,1 %) in mejno delovanje ledvic (18,9 %) ter stanje ekspresije PD-L1 visoko (73,1 %) in nizko/negativno (26,9 %). Histološki podtipi so vključevali urotelijski karcinom (84,5 %), urotelijski karcinom s ploščatocelično diferenciacijo (8,2 %), urotelijski karcinom z variantno histologijo (5,0 %) in urotelijski karcinom z žlezno diferenciacijo (2,4 %).

V celotni populaciji je bila radikalna cistektomija izvedena pri 469 (88,0 %) bolnikih v 1. skupini in pri 441 (83,2 %) bolnikih v 2. skupini.

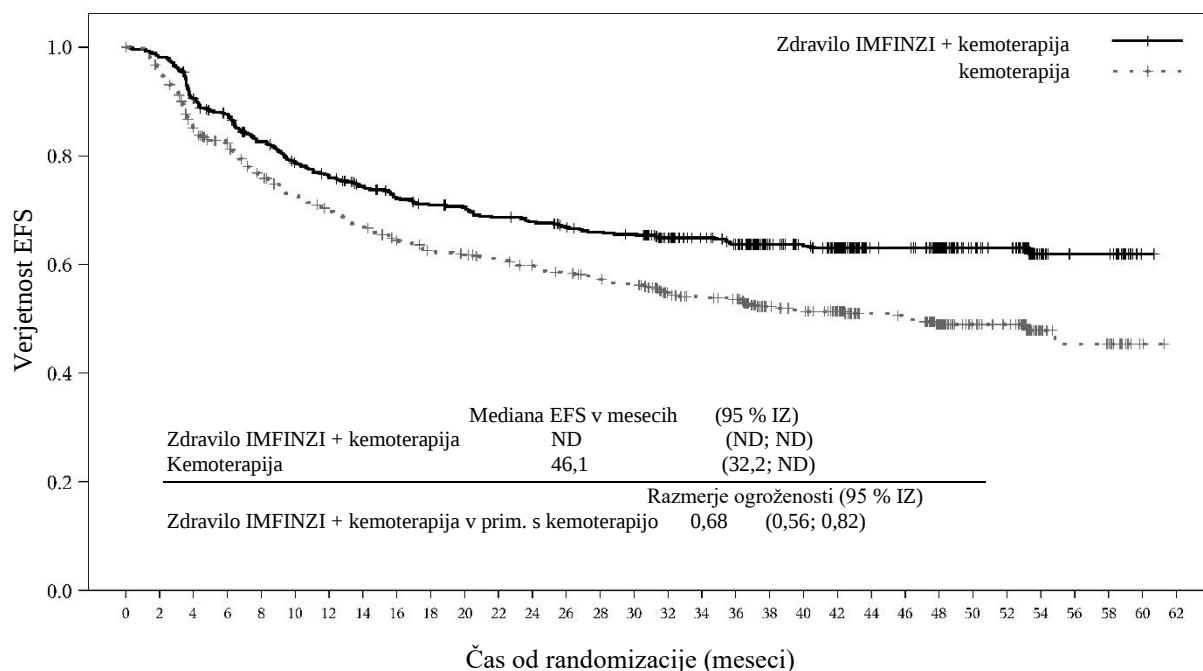
Rezultati so prikazani v preglednici 14 in na slikah 21 in 22.

Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti v študiji NIAGARA

	Zdravilo IMFINZI + kemoterapija (N = 533)	Kemoterapija (N = 530)
EFS ^a		
Število dogodkov (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
Mediana EFS (meseči) (95 % IZ) ^b	ND (ND; ND)	46,1 (32,2; ND)
ROg (95 % IZ) ^c	0,68 (0,56; 0,82)	
2-stranska vrednost p ^{d,e}	< 0,0001	
pCR ^f		
Število bolnikov z odzivom	180	137
Delež odziva, % (95 % IZ) ^g	33,8 (29,8; 38,0)	25,8 (22,2; 29,8)
Razmerje obetov (95 % IZ) ^h	1,49 (1,14; 1,96)	
2-stranska vrednost p ^h	0,0038	
OS ^a		
Število dogodkov (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
Mediano OS (meseči) (95 % IZ) ^b	ND (ND; ND)	ND (ND; ND)
ROg (95 % IZ) ^c	0,75 (0,59; 0,93)	
2-stranska vrednost p ^{d,e}	0,0106	

- ^a Rezultati temeljijo na vnaprej načrtovani vmesni analizi (datum zamejitve podatkov: 29. april 2024), ki je bila izvedena 68 mesecev po začetku študije.
- ^b Izračunano po Kaplan-Meierjevem postopku.
- ^c Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti s stadijem tumorja [T2N0 ali > T2N0], delovanjem ledvic [ustrezno ali mejno] in stanjem PD-L1 [visoko ali nizko/negativno] kot stratifikacijskimi faktorji.
- ^d Na podlagi stratificiranega log-rang testa s stadijem tumorja [T2N0 ali > T2N0], delovanjem ledvic [ustrezno ali mejno] in stanjem PD-L1 [visoko ali nizko/negativno] kot stratifikacijskimi faktorji.
- ^e Meja za statistično značilnost za primarna opazovana dogodka učinkovitosti, delež pCR in EFS, in za ključni sekundarni opazovani dogodek, OS, je bila določena s postopkom za večkratna testiranja in strategijo recikliranja s popolno izrabo vrednosti alfa. Vrednost alfa, dodeljena EFS in OS na vmesni analizi, je temeljila na Lan-DeMetsovi funkciji porabe alfa z O'Brien Flemingovo metodo (pCR = 0,001; EFS = 0,0412; OS = 0,0154, 2-stransko).
- ^f Na podlagi končne analize pCR (datum zamejitve podatkov: 14. januar 2022).
- ^g IZ je izračunan po Clopper-Pearsonovi metodi.
- ^h Pridobljeno z logistično regresijo, prilagojeno za stratifikacijske faktorje (delovanje ledvic [ustrezno ali mejno], stadij tumorja [T2N0 ali > T2N0] in stanje PD-L1 [visoko ali nizko/negativno] po IVRS).
- IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, ND = ni doseženo.

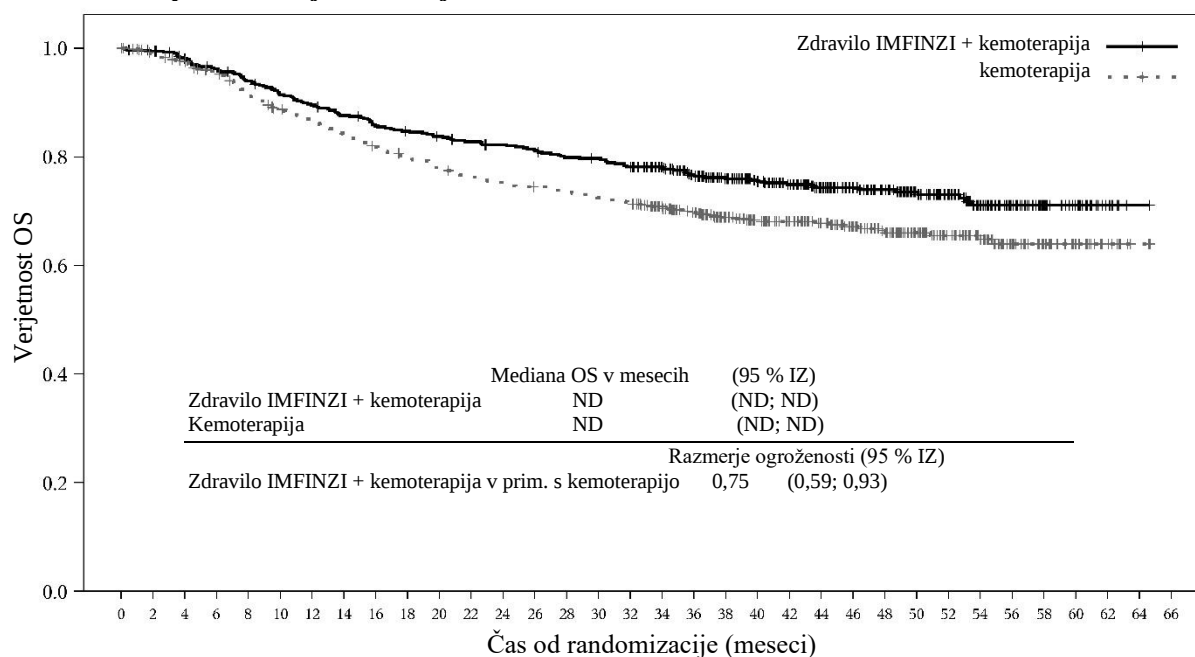
Slika 21. Kaplan-Meierjevi krivulji EFS



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju:

Zdravilo IMFINZI + kemoterapija	519	475	454	424	401	386	370	356	348	344	335	330	321	315	312	282	269	255	214	202	180	141	140	115	86	81	32	20	20	1	0	
Kemoterapija	530	498	437	416	381	358	343	328	313	300	296	288	281	273	264	259	228	219	214	177	172	159	132	129	94	69	62	24	18	16	2	0

Slika 22. Kaplan-Meierjevi krivulji OS



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju:

Zdravilo IMFINZI + kemoterapija	533	528	517	505	492	478	468	457	446	440	434	428	423	418	410	408	400	375	349	321	295	271	238	207	182	152	125	96	68	34	21	7	1	0
Kemoterapija	530	516	507	490	467	450	438	425	413	402	392	383	378	373	368	363	358	334	311	281	259	239	215	194	174	141	113	90	60	38	21	10	2	0

Analiza podskupin

V eksplorativni analizi glede na stadij tumorja je bilo ROg za EFS 0,61 (95 % IZ: 0,48; 0,78) v podskupini bolnikov s kliničnim stadijem > T2N0 (N = 635) in 0,81 (95 % IZ: 0,60; 1,10) v podskupini bolnikov s kliničnim stadijem T2N0 (N = 428). ROg za OS je bilo 0,67 (95 % IZ: 0,50; 0,89) v podskupini bolnikov s kliničnim stadijem > T2N0 in 0,89 (95 % IZ: 0,62; 1,29) pri bolnikih s kliničnim stadijem T2N0.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Študija D419EC00001 je bila multicentrična, odprta študija za določanje odmerka in povečanje odmerka za oceno varnosti, predhodne učinkovitosti in farmakokinetike zdravila IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom, ki mu sledi monoterapija z zdravilom IMFINZI, pri pediatričnih bolnikih z napredujočimi malignimi solidnimi tumorji (razen tumorjev primarnega osrednjega živčnega sistema), pri katerih je bolezen napredovala in za katere ne obstaja standardno zdravljenje. Študija je vključevala 50 pediatričnih bolnikov v starosti od 1 do 17 let s primarnimi kategorijami tumorjev: nevroblastom, solidni tumor in sarkom. Bolniki so prejeli bodisi zdravilo IMFINZI 20 mg/kg v kombinaciji s tremelimumabom 1 mg/kg ali zdravilo IMFINZI 30 mg/kg v kombinaciji s tremelimumabom 1 mg/kg intravensko vsake 4 tedne v 4 ciklih, čemur je sledilo zdravilo IMFINZI kot monoterapija vsake 4 tedne. V fazi določanja odmerka je pred kombiniranim zdravljenjem z zdravilom IMFINZI in tremelimumabom sledil en cikel monoterapije z zdravilom IMFINZI; vendar je 8 bolnikov v tej fazi prekinilo zdravljenje, preden so prejeli tremelimumab. Tako je od 50 bolnikov, vključenih v študijo, 42 bolnikov prejelo zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom, 8 bolnikov pa je prejelo samo zdravilo IMFINZI. V fazi povečanja odmerka so pri 5,0 % (1/20 bolnikov) poročali o ORR v naboru, ki ga je mogoče oceniti z analizo odziva. V primerjavi z znanimi varnostnimi profili zdravila IMFINZI in tremelimumaba pri odraslih niso opazili novih varnostnih signalov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko durvalumaba so ocenili z zdravilom IMFINZI kot monoterapijo, v kombinaciji s kemoterapijo, v kombinaciji s tremelimumabom, kemoterapijo na osnovi platine in v kombinaciji s tremelimumabom in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki ji je sledilo zdravilo IMFINZI v kombinaciji z olaparibom.

Farmakokinetiko durvalumaba so proučili pri 2903 bolnikih s solidnimi tumorji med uporabo odmerkov od 0,1 do 20 mg/kg intravensko enkrat na dva, tri ali štiri tedne pri samostojnem zdravljenju. Med uporabo odmerkov < 3 mg/kg je farmakokinetična izpostavljenost naraščala bolj kot sorazmerno odmerku (nelinearna farmakokinetika), med uporabo odmerkov ≥ 3 mg/kg pa sorazmerno odmerku (linearna farmakokinetika). Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po približno 16 tednih. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize, ki je zajela 1878 bolnikov, ko so prejeli durvalumab v obliki samostojnega zdravljenja, v razponu odmerkov ≥ 10 mg/kg na 2 tedna, je bila geometrična sredina volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) 5,64 l. Očistek (CL) durvalumaba se je sčasoma zmanjšal, tako da je bila geometrična sredina očistka v stanju dinamičnega ravnovesja (CL_{ss}) 365. dan 8,16 ml/h; zmanjšanje CL_{ss} ni bilo ocenjeno kot klinično pomembno. Terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) na podlagi izhodiščnega očistka je bil približno 18 dni. Med farmakokinetiko durvalumaba kot samostojnega zdravila, v kombinaciji s kemoterapijo, v kombinaciji s tremelimumabom, kemoterapijo na osnovi platine ter v kombinaciji s tremelimumabom in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki ji je sledilo zdravilo IMFINZI v kombinaciji z olaparibom, ni bilo klinično pomembne razlike. Primarni poti odstranjevanja durvalumaba sta katabolizem beljakovin preko retikuloendotelijskega sistema oziroma tarčno posredovano odstranjevanje.

Posebne skupine bolnikov

Starost (19-96 let), telesna masa (31-149 kg), spol, pozitivna protitelesa proti zdravilu (ADA), koncentracija albumina, koncentracija LDH, koncentracija kreatinina, topni PD-L1, vrsta tumorja, rasa in stanje ECOG niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko durvalumaba.

Okvara ledvic

Blaga (očistek kreatinina (CrCL) od 60 do 89 ml/min) in zmerna (očistek kreatinina (CrCL) od 30 do 59 ml/min) okvara ledvic nista klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko durvalumaba. Vpliv hude okvare ledvic (CrCL od 15 do 29 ml/min) na farmakokinetiko durvalumaba ni znan. Ker pa se

monoklonska protitelesa IgG ne odstranjujejo v prvi vrsti po ledvičnih poteh, ni pričakovati, da bi spremenjeno delovanje ledvic vplivalo na izpostavljenost durvalumabu.

Okvara jeter

Blaga okvara jeter (bilirubin $\leq$ ZNM in AST $>$ ZNM ali bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ ZNM in kakršen koli AST) ali zmerna okvara jeter (bilirubin $> 1,5 \times$ do $3 \times$ ZNM ne glede na AST) ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko durvalumaba. Vpliv hude okvare jeter (bilirubin $> 3 \times$ ZNM ne glede na AST) na farmakokinetiko durvalumaba ni znan, ker pa se monoklonska protitelesa IgG ne odstranjujejo primarno preko jeter, ni pričakovati, da bi sprememba delovanja jeter vplivala na izpostavljenost durvalumabu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko durvalumaba v kombinaciji s tremelimumabom so ovrednotili v študiji 50 pediatričnih bolnikov v starosti od 1 do 17 let v študiji D419EC00001. Bolniki so prejeli bodisi durvalumab 20 mg/kg v kombinaciji s tremelimumabom 1 mg/kg ali durvalumab 30 mg/kg v kombinaciji s tremelimumabom 1 mg/kg intravensko vsake 4 tedne v 4 ciklih, čemur je sledil durvalumab kot monoterapija vsake 4 tedne. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila sistemska izpostavljenost durvalumabu pri pediatričnih bolnikih ≥ 35 kg, ki so prejeli durvalumab 20 mg/kg vsake 4 tedne, podobna izpostavljenosti pri odraslih, ki so prejeli durvalumab 20 mg/kg vsake 4 tedne, medtem ko je bila pri pediatričnih bolnikih (≥ 35 kg), ki so prejeli durvalumab 30 mg/kg vsake 4 tedne izpostavljenost približno 1,5-krat večja v primerjavi z izpostavljenostjo pri odraslih, ki so prejeli durvalumab 20 mg/kg vsake 4 tedne. Pri pediatričnih bolnikih < 35 kg, ki so prejeli durvalumab 30 mg/kg vsake 4 tedne, je bila sistemska izpostavljenost podobna izpostavljenosti pri odraslih, ki so prejeli durvalumab 20 mg/kg vsake 4 tedne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogenost in mutagenost

Karcinogenega in genotoksičnega potenciala durvalumaba niso ocenili.

Reprodukтивna toksičnost

Kot je opisano v literaturi, ima pot PD-1/PD-L1 osrednjo vlogo pri ohranitvi nosečnosti, ker vzdržuje materino imunsko toleranco za plod. V alogenskih modelih nosečnosti pri miših je bilo ugotovljeno, da moteno signaliziranje PD-L1 poveča izgubo plodov. V študijah sposobnosti razmnoževanja pri živalih je bila uporaba durvalumaba pri nosečih opicah cynomolgus od potrjene nosečnosti do poroda ob izpostavljenosti, ki je bila (na podlagi AUC) približno 18-krat večja od izpostavljenosti ob kliničnem odmerku 10 mg/kg durvalumaba, povezana s prehodom skozi placento, ne pa z maternalno toksičnostjo ali učinki na embrio-fetalni razvoj, izid nosečnosti ali poporodni razvoj. V mleku opic cynomolgus so 28. dan po rojstvu ugotovili zanemarljivo raven koncentracije durvalumaba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
trehaloza-dihidrat
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Razredčena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za največ 30 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali največ 24 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C) od časa priprave.

Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se je ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, in običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 12 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C), razen če je bila raztopina pripravljena pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na voljo sta dve velikosti pakiranja zdravila IMFINZI:

2,4 ml (skupno 120 mg durvalumaba) koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in sivo snemno aluminijsko zaporo. Pakiranje vsebuje 1 vialo.

10 ml (skupno 500 mg durvalumaba) koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in belo snemno aluminijsko zaporo. Pakiranje vsebuje 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava raztopine

Zdravilo IMFINZI je na voljo v vialah z enim odmerkom in ne vsebuje konzervansov, zato je treba upoštevati aseptičen postopek.

- Zdravilo morate pregledati glede delcev in sprememb barve. Zdravilo IMFINZI je bistra do opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina. Če opazite, da je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, vialo zavrzite. Viale ne stresajte.
- Izvlecite potrebno količino iz vial(e) zdravila IMFINZI in jo prenesite v intravensko (i.v.) vrečko, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 1 mg/ml in 15 mg/ml. Raztopine ne zamrzujte in ne stresajte.
- Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavrzite.

Dajanje zdravila

- Raztopino za infundiranje dajte intravensko v 1 uri po intravenski liniji, v kateri je sterilan 0,2- ali 0,22-mikronski linijski filter z zmanjšano vezavo beljakovin.

- Tega zdravila ne dajajte skupaj z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1322/002 120-mg viala
EU/1/18/1322/001 500-mg viala

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. september 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 24. april 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
Združene države Amerike

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Republika Koreja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach An Der Riss
Nemčija

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti durvalumaba v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom za prvo linijo zdravljenja odraslih s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje, kateremu sledi vzdrževalna monoterapija z durvalumabom pri raku endometrija z okvaro popravljanja neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR) oziroma v kombinaciji z olaparibom pri raku endometrija brez okvare popravljanja neujemanja pri podvojevanju DNA (pMMR), mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate druge vmesne analize celokupnega preživetja ter končne analize celokupnega preživetja v študiji D9311C00001 (DUO-E), randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane multicentrične študije III. faze.	Druga vmesna analiza OS: december 2025 Končna analiza OS: december 2026
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti zdravila IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine kot neoadjuvantnega zdravljenja, ki mu sledi samostojno zdravljenje z zdravilom IMFINZI kot adjuvantno zdravljenje, za zdravljenje odraslih bolnikov z operabilnim NSCLC in velikim tveganjem za ponovitev mora imetnik dovoljenja za promet predložiti rezultate končne analize celokupnega preživetja iz dvojno slepe, s placebom nadzorovane, multicentrične mednarodne študije III. faze D9106C00001 (AEGEAN).	Končna analiza OS: 2. četrletje 2029

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
durvalumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml koncentrata vsebuje 50 mg durvalumaba.
Ena viala z 2,4 ml koncentrata vsebuje 120 mg durvalumaba.
Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 500 mg durvalumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, trehaloza-dihidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
samo za enkratno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1322/002 120-mg viala
EU/1/18/1322/001 500-mg viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

IMFINZI 50 mg/ml sterilni koncentrat
durvalumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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

6. DRUGI PODATKI

AstraZeneca AB

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje durvalumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo IMFINZI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo IMFINZI
3. Kako boste dobili zdravilo IMFINZI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IMFINZI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo IMFINZI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo IMFINZI vsebuje učinkovino durvalumab. Durvalumab je monoklonsko protitelo, torej vrsta beljakovine, pripravljena tako, da v telesu prepozna določeno posebno ciljno snov. Zdravilo IMFINZI deluje tako, da imunskemu sistemu pomaga premagati raka.

Zdravilo IMFINZI se uporablja za zdravljenje vrste pljučnega raka, imenovanega nedrobnocelični pljučni rak pri odraslih. Uporablja se samostojno, če se vam je nedrobnocelični pljučni rak:

- razširil v pljučih in ga ni mogoče odstraniti z operacijo in
- se je odzval ali stabiliziral po začetnem zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem.

V kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo ga pri NSCLC uporabljamo:

- če se je bolezen razširila v obeh pljučnih krilih (in/ali v druge dele telesa) in je ni mogoče odstraniti z operacijo ter
- če rakave celice nimajo sprememb (mutacij) v genih za EGFR (receptor za epidermalni rastni faktor) oziroma ALK (anaplastična limfomska kinaza).

Uporablja se v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine pred operacijo (neoadjuvantno zdravljenje) in samostojno po operaciji (adjuvantno zdravljenje), če se vam je nedrobnocelični pljučni rak:

- razširil v pljučih in ga je mogoče odstraniti z operacijo.

Zdravilo IMFINZI se uporablja za zdravljenje vrste pljučnega raka, imenovanega drobnocelični pljučni rak v omejenem stadiju, pri odraslih. Uporablja se, če vaš drobnocelični rak:

- ni bil odstranjen z operacijo in
- se je odzval ali stabiliziral po začetnem zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem.

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo se uporablja za zdravljenje vrste pljučnega raka, imenovanega "razsejani drobnocelični pljučni rak" pri odraslih. Uporablja se, če se vam drobnocelični pljučni rak:

- razširi znotraj pljuč (ali v druge dele telesa) in
- predhodno še ni bil zdravljen.

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo pri odraslih uporabljamo za zdravljenje vrste raka žolčnih vodov (holangiokarcinoma) in žolčnika, ki jo s skupnim imenom imenujemo "rak biliarnega trakta" (RBT). Zdravilo se uporablja, če se je RBT:

- razširil v žolčnih vodih in žolčniku (ali se je razširil v druge dele telesa).

Zdravilo IMFINZI uporabljamo samostojno ali v kombinaciji s tremelimumabom za zdravljenje določene vrste raka jeter, tako imenovanega napredovalega ali neoperabilnega hepatocelularnega karcinoma (HCK) pri odraslih. Prejeli ga boste, če imate HCK,

- ki ga ni mogoče odstraniti z operacijo (je neoperabilen) in
- se je razširil v jetrih ali drugod po telesu.

Zdravilo IMFINZI se uporablja pri odraslih osebah za zdravljenje vrste raka na maternični sluznici (raka endometrija), ki se je razširil zunaj prvotnega tumorja ali se je ponovil. Uporablja se v kombinaciji s kemoterapijo (karboplatin in paklitaksel), ki ji sledi:

- zdravilo IMFINZI samo, če imate tumor z okvaro MMR oziroma
- zdravilo IMFINZI v kombinaciji z olaparibom, če imate tumor brez okvare MMR.

Za ugotavljanje stanja MMR raka endometrija se uporablja posebna preiskava.

Zdravilo IMFINZI uporabljamo za zdravljenje vrste raka sečnega mehurja, imenovanega mišično invazivni rak sečnega mehurja; to je rak mehurja, ki se je razširil v mišično plast sečnega mehurja, ne pa drugam po telesu. Zdravilo IMFINZI se uporablja v kombinaciji s kemoterapijo (neoadjuvantno zdravljenje) pred kirurško odstranitvijo mehurja, čemur sledi uporaba zdravila IMFINZI samega po operaciji (adjuvantno zdravljenje).

Če imate vprašanja o tem, kako deluje zdravilo IMFINZI ali zakaj ste ga dobili, vprašajte zdravnika ali farmacevta.

Če je zdravilo IMFINZI uporabljeno v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, je pomembno, da preberete tudi navodila za uporabo teh drugih zdravil. Če imate o teh zdravilih kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo IMFINZI

Zdravila IMFINZI ne smete dobiti:

- če ste alergični na durvalumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 "Vsebina pakiranja in dodatne informacije"). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo IMFINZI, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate kakšno avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri telesni imunski sistem napada celice lastnega telesa);
- če imate kakšen presajen organ;
- če imate težave s pljuči ali dihanjem;
- če imate težave z jetri.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden dobite zdravilo IMFINZI.

Ko dobite zdravilo IMFINZI, se vam lahko pojavijo nekateri resni neželeni učinki.

Če se vam pojavi kar koli od naslednjega, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik lahko uporabi še druga zdravila, ki preprečujejo še hujše zaplete in za zmanjšanje vaših simptomov. Zdravnik lahko odloži uporabo naslednjega odmerka zdravila IMFINZI ali preneha vaše zdravljenje z zdravilom IMFINZI, če imate:

- **vnetje pljuč:** med simptomi so lahko novonastali kašelj ali poslabšanje kašlja, kratka sapa ali bolečine v prsih;
- **vnetje jeter:** med simptomi so lahko slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, zmanjšan občutek lakote, bolečine na desni strani trebuha, porumenelost kože ali očesnih beločnic, zaspanost, temen urin ali nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam, ki je večja kot normalno;
- **vnetje črevesa:** med simptomi so lahko driska ali pogostejše odvajanje blata kot po navadi, blato, ki je črno, smolasto ali lepljivo, ali blato s krvjo ali sluzjo, močna bolečina v trebuhu ali občutljivost trebuha, predrtje črevesa;
- **vnetje žlez** (zlasti ščitnice, nadledvične žleze, hipofize in trebušne slinavke): med simptomi so lahko hitro bitje srca, izredna utrujenost, povečanje ali zmanjšanje telesne mase, omotica ali omedlevica, izpadanje las, občutek hladu, zaprtost, glavoboli, ki ne minejo, ali neobičajni glavoboli, bolečina v trebuhu, siljenje na bruhanje in bruhanje;
- **sladkorna bolezen tipa 1:** med simptomi so lahko visok krvni sladkor, večja lakota ali žeja kot po navadi, pogostejše odvajanje urina kot po navadi, hitro in globoko dihanje, zmedenost ali sladek vonj zadaha, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja;
- **vnetje ledvic:** med simptomi je lahko zmanjšanje količine izločenega urina;
- **vnetje kože:** med simptomi so lahko izpuščaj, srbenje, mehurji na koži ali razjede v ustih ali na vlažnih predelih;
- **vnetje srčne mišice:** med simptomi so lahko bolečina v prsih, kratka sapa ali neredno bitje srca;
- **vnetje mišic ali težave z njimi:** med simptomi so lahko bolečine v mišicah, okorelost, šibkost ali hitra utrujenost mišic;
- **vnetje hrbtenjače** (transverzni mielit): simptomi lahko vključujejo bolečino, odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost rok ali nog; težave z mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, urinsko inkontinenco, težavami pri uriniranju in zaprtjem.
- **z infundiranjem povezane reakcije:** med simptomi so lahko mrzlica ali tresenje, srbenje ali izpuščaj, zardevanje, kratka sapa ali piskajoče dihanje, omotica ali vročina;
- **vnetje možganov** (encefalitis) **ali vnetje ovojnic, ki obdajajo hrbtenjačo in možgane** (meningitis): med simptomi so lahko epileptični napadi, togost vratu, glavobol, vročina, mrzlica, bruhanje, občutljivost oči na svetlobo, zmedenost in zaspanost;
- **vnetje živcev:** med simptomi so lahko bolečine, šibkost in ohromelost okončin (Guillain-Barréjev sindrom);
- **vnetje sklepov:** znaki in simptomi vključujejo bolečine v sklepih, otekanje in/ali togost (imunsko pogojeni artritis);
- **vnetje očesa:** znaki in simptomi vključujejo pordelost očesa, bolečino v očesu, občutljivost na svetlobo in/ali spremembe vida (uveitis);
- **zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitov):** med simptomi so lahko krvavenje (krvavitev iz nosu ali dlesni) in/ali podplutbe.
- **majhno število rdečih krvnih celic na preiskavah:** med simptomi so lahko težko dihanje, utrujenost, bleda koža in/ali hitro bitje srca. Če je zdravilo IMFINZI uporabljeno v kombinaciji z drugim zdravilom proti raku (olaparibom), je lahko majhno število rdečih krvnih celic znak "čiste aplazije rdečih krvnih celic" (PRCA) – motnje, pri kateri rdeče krvne celice ne nastajajo, ali pa "avtoimunske hemolitične anemije" (AIHA) – prekomerne razgradnje rdečih krvnih celic.

Če imate katerega od zgoraj naštetih simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo IMFINZI deluje na vaš imunski sistem. Lahko povzroči vnetje v delih telesa. Vaše tveganje za te neželene učinke je lahko večje, če že imate avtoimunske bolezni (stanje, pri katerem telo napade lastne celice). Morda boste imeli tudi pogoste izbruhe avtoimunske bolezni, ki so v večini primerov blagi.

Otroci in mladostniki

Zdravila IMFINZI se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Zdravilo namreč v tej starostni skupini ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo IMFINZI

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zeliščna zdravila in druga zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Nosečnost

- Uporaba zdravila ni priporočljiva med nosečnostjo.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.
- Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate uporabljati učinkovit način za uravnavanje nosečnosti (kontracepcijo) med zdravljenjem z zdravilom IMFINZI in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila.

Dojenje

- Zdravniku morate povedati, če dojite.
- Vprašajte zdravnika, ali smete dojiti med zdravljenjem z zdravilom IMFINZI in po njem.
- Ni znano, ali zdravilo IMFINZI prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo IMFINZI vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Toda če imate neželene učinke, ki vam poslabšajo sposobnost za zbranost in reagiranje, morate biti pri upravljanju vozil in strojev previdni.

Zdravilo IMFINZI vsebuje polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 2 mg polisorbata 80 v 10 ml koncentrata, kar je enako 0,2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste dobili zdravilo IMFINZI

Zdravilo IMFINZI boste dobili v bolnišnici ali ambulantni pod nadzorstvom izkušenega zdravnika.

- Priporočeni odmerek zdravila IMFINZI je 10 mg na kilogram telesne teže na 2 tedna, 20 mg na kg na 4 tedne, 1120 mg na 3 tedne ali 1500 mg na 3 ali 4 tedne.
- Zdravnik vam bo dal zdravilo IMFINZI v infuziji (skozi cevko) v veno; infundiranje bo trajalo približno 1 uro.
- Zdravnik bo določil, koliko zdravljenj potrebujete.
- Odvisno od vrste raka se lahko zdravilo IMFINZI daje v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.
- Če je zdravilo IMFINZI za zdravljenje pljučnega raka uporabljeno v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo, boste najprej dobili tremelimumab, nato zdravilo IMFINZI in potem kemoterapijo.
- Če je zdravilo IMFINZI za zdravljenje pljučnega raka ali raka endometrija uporabljeno v kombinaciji s kemoterapijo, boste najprej dobili zdravilo IMFINZI in nato kemoterapijo.
- Če je zdravilo IMFINZI za zdravljenje raka jeter uporabljeno v kombinaciji s tremelimumabom, boste najprej dobili tremelimumab in nato zdravilo IMFINZI.
- Preberite navodila za uporabo drugih zdravil proti raku, da boste razumeli njihovo uporabo. Če imate o teh zdravilih kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Če izpustite obisk pri zdravniku, ko bi morali dobiti zdravilo IMFINZI

- Takoj pokličite zdravnika, da se boste dogovorili za nov datum obiska.
- Zelo pomembno je, da ne izpustite odmerka tega zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ko dobite zdravilo IMFINZI, se vam lahko pojavijo nekateri resni neželeni učinki (glejte poglavje 2).

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, ki so jih zabeležili v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli samo zdravilo IMFINZI:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe zgornjih dihal
- premalo dejavna žleza ščitnica; posledici sta lahko utrujenost ali povečanje telesne mase
- kašelj
- driska
- bolečine v trebuhu
- kožni izpuščaj ali srbenje
- bolečine v sklepih (artralgija)
- vročina

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe pljuč (pljučnica)
- gripi podobna bolezen
- glivična okužba v ustih
- okužbe zob in mehkih tkiv v ustih
- prekomerno delovanje žleze ščitnice; posledici sta lahko hitro bitje srca ali hujšanje
- vnetje pljuč (pnevmonitis)
- hripavost (disfonija)
- vnetje jeter, ki lahko povzroči siljenje na bruhanje ali zmanjšan občutek lakote (hepatitis)
- nenormalni jetrni testi (zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje alanin-aminotransferaze)
- nočno znojenje
- boleče mišice (mialgija)
- nenormalni izvidi testov delovanja ledvic (zvišanje kreatinina v krvi)
- boleče uriniranje (disurija)
- otekanje nog (periferni edemi)
- reakcija na infundiranje zdravila, ki lahko povzroči vročino ali zardevanje

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila krvnih ploščic, ki ga povzroča imunski odziv (imunska trombocitopenija)
- vnetje žleze ščitnice (tiroiditis)
- zmanjšanje izločanja hormonov, ki nastajajo v nadledvičnih žlezah; posledica je lahko utrujenost
- premajhno delovanje žleze hipofize, vnetje žleze hipofize
- stanje, ki povzroči visok krvni sladkor (sladkorna bolezen tipa 1)
- stanje, pri katerem mišice postanejo šibke in se hitro utrudijo (miastenija gravis)
- vnetje možganov (encefalitis)
- vnetje srca (miokarditis)
- brazgotinjenje pljučnega tkiva
- vnetje črevesa (kolitis)
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- vnetje kože (dermatitis)
- rdeče, srbeče, suhe, luskaste lise odebeljene kože (psoriza)
- mehurji na koži (pemfigoid)
- vnetje mišic (miozitis)
- vnetje sklepov (imunsko pogojeni artritis)
- vnetje ledvic (nefritis), ki lahko zmanjša količino urina
- vnetje sečnega mehurja (cistitis). Znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- diabetes insipidus
- vnetje očesa (uveitis)
- vnetje ovojnic, ki obdajajo hrbtenjačo in možgane (meningitis)
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)
- vnetje mišic, ki povzroča bolečino ali okorelost (revmatična polimialgija)
- vnetje mišic in žil (polimiozitis)
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrinska insuficienca trebušne slinavke)

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje živcev (Guillain-Barréjev sindrom)
- vnetje dela hrbtenjače (transverzni mielit)

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo, so poleg neželenih učinkov, opaženih z zdravljenjem IMFINZI samim, poročali še o naslednjih dodatnih neželenih učinkih (pogostnost in resnost neželenih učinkov se lahko razlikujeta glede na prejeto kemoterapevtsko zdravljenje):

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- majhno število belih krvnih celic
- majhno število rdečih krvnih celic
- majhno število krvnih ploščic
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje; bruhanje; zaprtost
- izpadanje las
- zmanjšan občutek lakote
- utrujenost ali šibkost
- vnetje živcev, ki povzroči omrtvičenost, šibkost, mravljinčenje ali pekoče bolečine v rokah in nogah (periferna nevropatija)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- majhno število belih krvnih celic z znaki vročine (febrilna nevtropenija)
- vnetje ust ali ustnic (stomatitis)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- majhno število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in krvnih ploščic (pancitopenija)

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, so poleg neželenih učinkov, opaženih z zdravljenjem IMFINZI samim, poročali še o naslednjih dodatnih neželenih učinkih (pogostnost in izrazitost neželenih učinkov sta lahko odvisna od zdravila, uporabljenega za kemoterapijo):

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- majhno število rdečih krvnih celic
- majhno število belih krvnih celic
- majhno število krvnih ploščic
- občutek manjše lakote
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje), bruhanje
- zaprtje
- izpadanje las
- utrujenost ali šibkost

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- majhno število belih krvnih celic hkrati z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija)
- majhno število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in krvnih ploščic (pancitopenija)
- vnetje živcev, ki povzroča otrplost, šibkost, mravljinčenje ali pekočo bolečino v rokah in nogah (periferna nevropatija)
- vnetje ust ali ustnic (stomatitis)
- nenormalni izvidi preiskav delovanja trebušne slinavke

Med drugimi neželenimi učinki, o katerih so poročali z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo) so

- predrte črevesa (perforacija črevesa)

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji s tremelimumabom, so poleg neželenih učinkov, opaženih z zdravilom IMFINZI samim, poročali še o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nenormalni izvidi preiskav delovanja trebušne slinavke

Med drugimi neželenimi učinki, o katerih so poročali z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo) so

- predrte črevesa (perforacija črevesa)

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMFINZI v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine in nato zdravilo IMFINZI z olaparibom, so poleg neželenih učinkov, opaženih z zdravilom IMFINZI samim, poročali še o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- majhno število rdečih krvnih celic
- majhno število belih krvnih celic (nevtropenija in levkopenija)
- majhno število krvnih ploščic
- občutek manjše lakote
- vnetje živcev, ki povzroči omrtvičenost, šibkost, mravljinčenje ali pekoče bolečine v rokah in nogah (periferna nevropatija)
- slabost v želodcu, bruhanje, zaprtje
- omotica
- glavobol
- spremembe okusa hrane (disgevzija)
- težko dihanje (dispneja)
- vnetje ust ali ustnic (stomatitis)
- izpadanje las
- občutek utrujenosti ali šibkosti

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- majhno število belih krvnih celic hkrati z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija)
- majhno število limfocitov, vrste belih krvnih celic
- alergijske reakcije
- težave z želodcem ali zgaga (dispepsija)
- krvni strdek v eni od globokih ven, po navadi v nogi (venska tromboza), ki lahko povzroči simptome, kot so bolečina in oteklost nog
- nezmožnost nastajanja rdečih krvnih celic (čista aplazija rdečih krvnih celic), ki lahko povzroči simptome, kot so težko dihanje, utrujenost, bleda koža ali hitro bitje srca

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- majhno število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in krvnih ploščic (pancitopenija)

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se vam pojavi kateri od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila IMFINZI

Zdravilo IMFINZI vam bodo odmerjali v bolnišnici ali ambulantni in za shranjevanje zdravila bodo odgovorni zdravstveni delavci. Za shranjevanje zdravila je pomembno naslednje:

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne uporabite, če je motno, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce.

Morebitnega neporabljenega dela raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo IMFINZI

Učinkovina je durvalumab.

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg durvalumaba.

Ena viala vsebuje ali 500 mg durvalumaba v 10 ml koncentrata ali 120 mg durvalumaba v 2,4 ml koncentrata.

Druge sestavine zdravila so: histidin, histidinijev klorid monohidrat, trehaloza-dihidrat, polisorbit 80 (E 433), voda za injekcije.

Izgled zdravila IMFINZI in vsebina pakiranja

Zdravilo IMFINZI koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra do opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina, ki ne vsebuje konzervansov in je brez vidnih delcev.

Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo bodisi 1 stekleno vialo z 2,4 ml koncentrata ali 1 stekleno vialo z 10 ml koncentrata.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB

Gärtnavägen

SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Tel: +39 02 00704500

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in dajanje infuzije

- Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev in niso obarvana. Koncentrat je bistra do opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina brez vidnih delcev. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, je treba vialo zavreči.
- Vialo ne stresajte.
- Izvlecite potrebno količino koncentrata iz vial(e) in ga prenesite v intravensko vrečko, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje, za pripravo razredčene raztopine s končno koncentracijo od 1 do 15 mg/ml. Raztopino premešajte s previdnim obračanjem.
- Ko je zdravilo razredčeno, ga je treba uporabiti takoj. Razredčene raztopine se ne sme zamrzniti. Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za največ 30 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali največ 24 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C) od časa priprave.
- Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se je ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, in običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 12 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C), razen, če je bila raztopina pripravljena pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.
- Če so intravenske vrečke shranjene v hladilniku, jih je treba pustiti, da pred uporabo dosežejo sobno temperaturo. Raztopino za infundiranje dajte intravensko v 1 uri skozi sterilni 0,2- ali 0,22-mikronski linijski filter z zmanjšano vezavo beljakovin.
- Tega zdravila ne dajajte skupaj z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.
- Zdravilo IMFINZI je namenjeno za en odmerek. Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavrzite.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.