

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMFINZI 50 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg дурвалумаб (durvalumab).
Един флакон с 2,4 ml концентрат съдържа 120 mg дурвалумаб.
Един флакон с 10 ml концентрат съдържа 500 mg дурвалумаб.

Дурвалумаб се произвежда в клетки от бозайник (яйчник на китайски хамстер) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, без видими частици. Разтворът има рН приблизително 6,0 и осмолалитет приблизително 400 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)

IMFINZI като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал, неоперабилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 в $\geq 1\%$ от туморните клетки и чието заболяване не е прогресирало след химиолъчетерапия на базата на платина (вж. точка 5.1).

IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, е показан за първа линия на лечение на възрастни с метастатичен НДКРБД без сенсibiliзиращи EGFR мутации или ALK положителни мутации.

Дребноклетъчен рак на белия дроб (ДКРБД)

IMFINZI в комбинация с етопозид и или карбоплатин, или цисплатин е показан за първа линия на лечение на възрастни с екстензивен стадий на дребноклетъчен рак на белия дроб (ЕС-ДРБД).

Рак на жлъчните пътища (РЖП)

IMFINZI в комбинация с гемцитабин и цисплатин е показан за първа линия на лечение на възрастни с неоперабилен или метастатичен рак на жлъчните пътища (РЖП).

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

IMFINZI като монотерапия е показан за първа линия на лечение на възрастни с авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК).

IMFINZI в комбинация с тремелимумаб е показан за първа линия на лечение на възрастни с авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на ракови заболявания.

Изследване за PD-L1 при пациенти с локално авансирал НДРБД

Пациентите с локално авансирал НДРБД трябва да се оценяват за терапия на базата на туморната експресия на PD-L1, потвърдена чрез валидиран тест (вж. точка 5.1).

Дозировка

Препоръчителната доза IMFINZI като монотерапия и IMFINZI като комбинирана терапия е представена в Таблица 1. IMFINZI се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

Таблица 1. Препоръчителна доза IMFINZI като монотерапия и като комбинирана терапия

Показание	Препоръчителна доза IMFINZI	Продължителност на терапията
Монотерапия		
Локално авансирал НДРБД	10 mg/kg на всеки 2 седмици или 1 500 mg на всеки 4 седмици ^a	До прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или максимално за 12 месеца ^b
ХЦК	1 500 mg на всеки 4 седмици ^a	До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност
Комбинирана терапия		
Метастатичен НДРБД	При химиотерапия с платина: 1 500 mg ^b в комбинация с тремелимумаб 75 mg ^{b,г} и химиотерапия, съдържаща платина ^д , на всеки 3 седмици (21 дни) за 4 цикъла (12 седмици) След химиотерапия с платина: 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия и поддържаща ^{д,е} терапия с пеметрексед, базирана на хистологията, на всеки 4 седмици Пета доза тремелимумаб 75 mg ^{ж,з} трябва да се приложи на седмица 16 заедно с IMFINZI	До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност
ЕС-ДРБД	1 500 mg ^и в комбинация с химиотерапия ^и през 3 седмици (21 дни) за 4 цикъла, последвано от 1 500 mg през 4 седмици като монотерапия	До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

РЖП	1500 mg ⁱⁱ в комбинация с химиотерапия ^d на всеки 3 седмици (21 дни) до 8 цикъла, последвано от 1500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия	До прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност
ХЦК	IMFINZI 1 500 mg ^k , приложен в комбинация с 300 mg ^k тремелимумаб като единична доза на Цикъл 1/Ден 1, последвано от IMFINZI като монотерапия на всеки 4 седмици	Докато се наблюдава клинична полза или до неприемлива токсичност

^a Пациенти с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на IMFINZI 10 mg/kg през 2 седмици или 20 mg/kg през 4 седмици като монотерапия до повишаване на теглото над 30 kg.

^b Препоръчва се лечението на клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването да се продължи до потвърждаване на прогресията.

^b Пациентите с метастатичен НДРБД с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на IMFINZI 20 mg/kg докато теглото не надвиши 30 kg. Пациентите с телесно тегло 34 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на тремелимумаб 1 mg/kg докато теглото не надвиши 34 kg.

^f Когато IMFINZI се прилага в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) за тремелимумаб относно информация за дозировката.

^d Когато IMFINZI се прилага в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) за етопозид, пав-паклитаксел, гемцитабин, пеметрексед и карбоплатин или цисплатин относно информация за дозировката.

^c Имайте предвид поддържащо приложение на пеметрексед за пациенти с несквамозни тумори, получаващи лечение с пеметрексед и карбоплатин/цисплатин по време на етапа на химиотерапия, съдържаща платина.

^ж В случай на отлагане на приложението, пета доза тремелимумаб може да се приложи след Седмица 16 заедно с IMFINZI.

³ Ако пациентите получават по-малко от 4 цикъла на химиотерапия, съдържаща платина, останалите цикли на тремелимумаб (до общо 5) заедно с IMFINZI трябва да се прилагат по време на фазата след прием на платина-съдържаща химиотерапия.

ⁱⁱ Пациентите с ЕС-ДРБД с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си IMFINZI 20 mg/kg. В комбинация с доза химиотерапия на всеки 3 седмици (21 дни), последвано от 20 mg/kg на всеки 4 седмици като монотерапия до повишаване на теглото над 30 kg.

ⁱⁱ Пациентите с РЖП с телесно тегло 36 kg или по-малко трябва да получават доза IMFINZI 20 mg/kg в зависимост от теглото. В комбинация с доза химиотерапия на всеки 3 седмици (21 дни), последвана от 20 mg/kg на всеки 4 седмици като монотерапия, докато теглото се увеличи над 36 kg.

^k Пациентите с ХЦК с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на IMFINZI 20 mg/kg, до повишаване на теглото над 30 kg. Пациентите с телесно тегло 40 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на тремелимумаб 4 mg/kg, до повишаване на теглото над 40 kg

Не се препоръчва повишаване или понижаване на дозата. Отлагане или преустановяване на лечението може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост, вижте Таблица 2.

Указания за овладяване на имуномедиирани нежелани реакции са описани в Таблица 2 (вж. точка 4.4). Когато се използва в комбинация с тремелимумаб, вижте също КХП за тремелимумаб.

Таблица 2. Изменения на терапията и препоръки за овладяване при лечение с IMFINZI или лечение с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб

Нежелани реакции	Тежест ^a	Изменение на лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго
Имуномедиран пневмонит/интерстициал на белодробна болест	Степен 2	Отлагане на дозата	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 или 4	Трайно прекратяване	1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
Имуномедиран хепатит	ALT или AST > 3 - ≤ 5 x ГГН или общ билирубин >1,5 - ≤ 3 x ГГН	Отлагане на дозата	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	ALT или AST >5 - ≤10 x ГГН	Отлагане на IMFINZI и трайно прекратяване на тремелимумаб (когато е подходящо).	
	Едновременно ALT или AST > 3 x ГГН и общ билирубин > 2 x ГГН ^b	Трайно прекратяване	
ALT или AST > 10 x ГГН или общ билирубин > 3 x ГГН			
	ALT или AST > 2,5 - ≤ 5 x ИС и ≤ 20 x ГГН	Отлагане на дозата	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден
	ALT или AST > 5 - 7 x ИС и ≤ 20 x ГГН или едновременно ALT или AST 2,5 - 5 x ИС и	Отлагане на IMFINZI и трайно прекратяване на тремелимумаб (когато е подходящо).	

Нежелани реакции	Тежест ^a	Изменение на лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго
Имуномедиран хепатит при ХЦК (или вторично туморно засягане на черния дроб с патологични изходни стойности) ^b	≤ 20 x ГГН и общ билирубин > 1,5 - < 2 x ГГН ^b		преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	ALT или AST > 7 x ИС или > 20 ГГН, което от двете настъпи първо или билирубин > 3 X ГГН	Трайно прекратяване	
Имуномедиран колит или диария	Степен 2	Отлагане на дозата	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 за монотерапия с IMFINZI	Отлагане на дозата	
	Степен 3 за IMFINZI + тремелимумаб	Трайно прекратяване	
	Степен 4	Трайно прекратяване	
Перфорация на червата ^г	Всяка степен	Трайно прекратяване	Незабавно се консултирайте с хирург, ако се подозира перфорация на червата
Имуномедиран хипертиреозидизъм, тиреоидит	Степен 2-4	Отлагане на дозата до клинична стабилност	Симптоматично лечение, вж. точка 4.8
Имуномедиран хипотиреоидизъм	Степен 2-4	Без промени	Започнете заместителна терапия с тироидни хормони според клиничните показания
Имуномедирана надбъбречна недостатъчност или хипофизит/хипопитуитаризъм	Степен 2-4	Отлагане на дозата до клинична стабилност	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата и хормонално заместване според клиничните показания

Нежелани реакции	Тежест ^a	Изменение на лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго
Имуномедиран захарен диабет тип 1	Степен 2-4	Без промени	Започнете лечение с инсулин според клиничните показания
Имуномедиран нефрит	Степен 2 със серумен креатинин >1,5-3x (ГН или изходното ниво)	Отлагане на дозата	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 със серумен креатинин >3x изходно ниво или >3-6 x ГН; Степен 4 със серумен креатинин >6 x ГН	Трайно прекратяване	
Имуномедиран обрив или дерматит (включително пемфигоид)	Степен 2 за >1 седмица	Отлагане на дозата	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3		
	Степен 4	Трайно прекратяване	
Имуномедиран миокардит	Степен 2-4	Трайно прекратяване	Започнете 2 до 4 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата ^d
Имуномедиран миозит/полимиозит	Степен 2 или 3	Отлагане на дозата ^e	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 4	Трайно прекратяване	
Реакции, свързани с инфузията	Степен 1 или 2	Прекъсване или забавяне на скоростта на инфузията	Може да имате предвид премедикация за профилактика на последващи реакции към инфузията
	Степен 3 или 4	Трайно прекратяване	
Инфекция	Степен 3 или 4	Отлагане на дозата до клинична стабилност	

Нежелани реакции	Тежест ^a	Изменение на лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго
Имуносвързана миастения гравис	Степен 2-4	Прекратете приема окончателно	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
Имуносвързан трансверзален миелит	Всяка степен	Прекратете приема окончателно	Започнете от 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
Имуносвързан менингит	Степен 2	Отлагане на дозата	Започнете от 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 или 4	Прекратете приема окончателно	
Имуносвързан енцефалит	Степен 2-4	Прекратете приема окончателно	Започнете от 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
Имуносвързан синдром на Guillain-Barre	Степен 2-4	Прекратете приема окончателно	Започнете от 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
Други имуномедирирани нежелани реакции ³	Степен 2 или 3	Отлагане на дозата ^г	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 4	Трайно прекратяване	
Неимуносвързани нежелани реакции	Степен 2 или 3	Отлагане на дозата до ≤ Степен 1 или връщане към изходно ниво	
	Степен 4	Трайно прекратяване ^ж	

^a Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.03. ALT: аланин аминотрансфераза; AST: аспаргат аминотрансфераза; ГГН: горна граница на нормата. ИС – изходна стойност.

^б За пациентите с алтернативна причина следвайте препоръките за повишена AST или ALT без едновременно повишаване на билирубина.

- ^b Ако AST и ALT са по-ниски от или равни на ГГН на изходно ниво при пациенти с чернодробно засягане, отложете или трайно прекратете приема на дурвалумаб въз основа на препоръките за хепатит без чернодробно засягане.
- ^f Нежеланата реакция е свързана само с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб.
- ^d Ако няма подобрение в рамките на 2 до 3 дни въпреки кортикостероидите, незабавно започнете допълнителна имуносупресивна терапия. След отшумяване (Степен 0) трябва да се започне постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите и да се продължи поне 1 месец.
- ^e Трайно прекратете IMFINZI, ако нежеланата реакция не отшуми до \leq Степен 1 в рамките на 30 дни или ако има признаци на респираторна недостатъчност.
- ^ж С изключение на отклонения в лабораторните показатели Степен 4, за които решението за преустановяване трябва да се основава на придружаващите клинични признаци/симптоми и клинична преценка.
- ^з Включва имунна тромбоцитопения, панкреатит, имуномедиран артрит, увеит и неинфекциозен цистит.

При подозирани имуномедиран нежелани реакции трябва да се извърши подходяща оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат алтернативни етиологии. В зависимост от тежестта на нежеланата реакция, IMFINZI и/или тремелимумаб трябва да бъде преустановен и да се приложат кортикостероиди. Трябва да се има предвид повишаване на дозата на кортикостероидите и/или използването на допълнителни системни имуносупресори, ако се наблюдава влошаване или липсва подобрение. След подобрение до степен ≤ 1 трябва да се започне постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите, като това продължи най-малко 1 месец. След отлагане на приложението, IMFINZI и/или тремелимумаб може да се поднови в рамките на 12 седмици, ако нежеланите реакции се подобрят до степен ≤ 1 и дозата на кортикостероида се намали до ≤ 10 mg преднизон или еквивалент на ден. IMFINZI и тремелимумаб трябва трайно да се прекрати при повтарящи се Степен 3 (тежки или животозастрашаващи) имуномедиран нежелани реакции и за всички имуномедиран нежелани реакции степен 4 (животозастрашаващи), с изключение на ендокринопатии, които се контролират с хормонозаместителна терапия.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 годишна възраст) (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата IMFINZI при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Данните при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се направят заключения относно тази популация (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата IMFINZI при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Данните при пациенти с тежко чернодробно увреждане са твърде ограничени, за да се направи заключение за тази популация (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на IMFINZI при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени по отношение на НДРБД, ДКРБД, РЖП и ХЦК. Липсват данни. Извън неговите разрешени показания IMFINZI в комбинация с тремелимумаб е проучван при деца на възраст от 1 до 17 години с невробластом, солиден тумор и сарком, но резултатите от проучването не позволяват да се заключи, че ползите от подобна употреба превишават рисковете. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

IMFINZI е за интравенозно приложение. Той трябва да се прилага като разтвор за интравенозна инфузия в продължение на 1 час (вж. точка 6.6).

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложението вижте точка 6.6.

IMFINZI в комбинация с химиотерапия

Когато IMFINZI се прилага в комбинация с химиотерапия, в деня на прилагане на дозата първо се прилага IMFINZI, последвано от химиотерапията в същия ден.

IMFINZI в комбинация с тремелимуаб и химиотерапия, съдържаща платина

Когато IMFINZI се прилага в комбинация с тремелимуаб и химиотерапия, съдържаща платина, в деня на прилагане на дозата първо се прилага тремелимуаб, последвано от IMFINZI и след това химиотерапията, съдържаща платина в същия ден.

Когато IMFINZI се прилага в комбинация с пета доза тремелимуаб и поддържаща терапия с пеметрексед на седмица 16, в деня на прилагане на дозата първо се прилага тремелимуаб, последвано от IMFINZI и след това поддържаща терапия с пеметрексед в същия ден.

IMFINZI, тремелимуаб и химиотерапия, съдържаща платина, се прилагат като отделни интравенозни инфузии. IMFINZI и тремелимуаб се прилагат в продължение на 1 час всеки от тях. За химиотерапията, съдържаща платина, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) относно информация за прилагане. За поддържаща терапия с пеметрексед, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) относно информация за прилагане. За всяка инфузия трябва да се използват отделни инфузионни сакове и филтри.

По време на цикъл 1 тремелимуаб трябва да се следва от IMFINZI като се започне приблизително 1 час (максимум 2 часа) след края на инфузията с тремелимуаб. Инфузията с химиотерапия, съдържаща платина, трябва да започне приблизително 1 час (максимум 2 часа) след края на инфузията с IMFINZI. Ако липсват клинично значими проблеми по време на цикъл 1, тогава по преценката на лекаря следващите цикли на IMFINZI могат да се прилагат веднага след тремелимуаб и времеви период между края на инфузията с IMFINZI и началото на химиотерапията може да се намали до 30 минути.

IMFINZI в комбинация с тремелимуаб

Когато IMFINZI се прилага в комбинация с тремелимуаб, в деня на прилагане на дозата първо се прилага тремелимуаб, последвано от IMFINZI на същия ден. IMFINZI и тремелимуаб се прилагат като отделни интравенозни инфузии. Вижте КХП за тремелимуаб относно информация за дозировката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва точно да се документират.

Имуномедиран пневмонит

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимуаб, възниква имуномедиран пневмонит или интерстициална белодробна болест, определена като налагаща употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8).

Пневмонит и радиационен пневмонит

Радиационен пневмонит се наблюдава често при пациенти, получаващи лъчетерапия на белите дробове, като клиничната картина на пневмонит и радиационен пневмонит е много подобна. В проучването PACIFIC при пациенти, които са завършили лечение с най-малко 2 цикъла на

съчетана химиолъчетерапия в рамките на 1 до 42 дни преди започване на клиничното проучване, пневмонит или радиационен пневмонит настъпва при 161 (33,9%) пациенти в групата, лекувана с IMFINZI, и при 58 (24,8%) в групата с плацебо, включително степен 3 (3,4% спрямо 3,0%) и степен 5 (1,1% спрямо 1,7%).

Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на пневмонит или радиационен пневмонит. Съмнението за пневмонит трябва да бъде потвърдено с рентгенографско образно изследване, за да се изключи друга инфекциозна и свързана с болестта етиология, и да се лекува според препоръките в точка 4.2.

Имуномедиран хепатит

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимуаб, възниква имуномедиран хепатит, дефиниран като налагащ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Проследявайте нивата на аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, общ билирубин и алкална фосфатаза преди започване на лечението и преди всяка следваща инфузия. Трябва да се има предвид и допълнително проследяване въз основа на клиничната оценка Имуномедиираният хепатит трябва да се лекува според препоръките в точка 4.2.

Имуномедиран колит

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимуаб, възниква имуномедиран колит или диария, дефинирани като налагащи употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Нежелани реакции – перфорация на тънките черва и перфорация на дебелото черво, са съобщени при пациенти, получаващи IMFINZI в комбинация с тремелимуаб. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на колит/диария и перфорация на тънките черва и да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Имуномедиран ендокринопатии

Имуномедиран хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит

Имуномедиран хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит възникват при пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимуаб, като след хипертиреоидизъм може да последва хипотиреоидизъм (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за отклонения в изследванията на щитовидната функция преди и периодично по време на лечение и според показанията въз основа на клиничната оценка. Имуномедиираните хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит трябва да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Имуномедирана надбъбречна недостатъчност

Имуномедирана надбъбречна недостатъчност възниква при пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимуаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност. При симптоматична надбъбречна недостатъчност пациентите трябва да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Имуномедиран захарен диабет тип 1

Имуномедиран захарен диабет тип 1, който първоначално може да се прояви като диабетна кетоацидоза, която да доведе до летален изход, ако не бъде открита навреме, възниква при пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимуаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на захарен диабет тип 1. При симптоматичен захарен диабет тип 1 пациентите трябва да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Имуномедиран хипофизит/хипопитуитаризъм

Имуномедиран хипофизит или хипопитуитаризъм възниква при пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимуаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на хипофизит или хипопитуитаризъм. При

симптоматичен хипофизит или хипопитуитаризъм пациентите трябва да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Имуномедиран нефрит

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелидумаб, възниква имуномедиран нефрит, дефиниран като налагащ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за отклонения в изследванията на бъбречната функция преди и периодично по време на лечение с IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелидумаб и да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Имуномедиран обрив

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелидумаб, възниква имуномедиран обрив или дерматит (включително пемфигоид), определен като налагащ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Събития като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза са съобщавани при пациенти лекувани с PD-1 инхибитори. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на обрив или дерматит и да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Имуномедиран миокардит

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелидумаб, възниква имуномедиран миокардит, който може да бъде летален (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуномедиран миокардит и да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Имуномедиран панкреатит

При пациенти, получаващи IMFINZI в комбинация с тремелидумаб и химиотерапия, възниква имуномедиран панкреатит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуномедиран панкреатит и да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Други имуномедиранни нежелани реакции

Като се има предвид механизмът на действие на IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелидумаб, може да възникнат други потенциални имуномедиранни нежелани реакции. Следните нежелани реакции, свързани с имунната система, се наблюдават при пациентите, лекувани с IMFINZI монотерапия или IMFINZI в комбинация с тремелидумаб: миастения гравис, трансверзален миелит, миозит, полимиозит, менингит, енцефалит, синдром на Guillain-Barre, имунна тромбocyтопения, имуномедиран артрит, увеит и неинфекциозен цистит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми и да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Реакции, свързани с инфузията

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията. Тежки реакции, свързани с инфузията, се съобщават при пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелидумаб (вж. точка 4.8). Реакциите, свързани с инфузията, трябва да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Пациенти с предшестващо аутоимунно заболяване

При пациенти с предшестващо аутоимунно заболяване (АИЗ) данните от обсервационни проучвания предполагат увеличен риск от имуносвързани нежелани реакции след терапия с инхибитор на контролна точка в сравнение с пациенти без предшестващо АИЗ. Освен това често се наблюдават обостряния на основното АИЗ, но преобладаващата част от тях са леки и лечими.

Предпазни мерки, специфични за заболяването (РЖП)

Холангит и инфекции на жлъчните пътища

Холангитът и инфекциите на жлъчните пътища не са рядкост при пациенти с напреднал РЖП.

Случаи на холангит се съобщават в TOPAZ-1 и в двете групи на лечение (14,5% [IMFINZI + химиотерапия] спрямо 8,2% [плацебо + химиотерапия]). Те са предимно във връзка с жлъчни стентове и не са имуномедиирани по етиология. Пациентите с РЖП (особено тези с жлъчни стентове) трябва да бъдат внимателно наблюдавани за развитие на холангит или инфекции на жлъчните пътища преди започване на лечението и редовно след това.

Метастатичен НДКРБД

Има ограничени данни при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години), лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия на основата на платина (вж. точка 4.8 и 5.1). Препоръчва се внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск от този режим на индивидуална основа.

Пациенти, изключени от клиничните проучвания

Пациенти със следните показатели са изключени от клиничните проучвания: функционален статус по ECOG ≥ 2 на изходно ниво; активно или документирано преди това аутоимунно заболяване в рамките на 2 години от започване на проучването; анамнеза за имуноен дефицит; анамнеза за тежки имуномедиирани нежелани реакции; заболявания, които налагат системна имunosупресия, с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди (≤ 10 mg/ден преднизон или еквивалент); неконтролирани интеркурентни заболявания; активна туберкулоза или хепатит В, или С, или HIV инфекция, или пациенти, получаващи жива атенюирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след началото на IMFINZI. При липсата на данни, дурвалумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна индивидуална преценка на потенциалното съотношение полза/риск.

Безопасността на съпътстващо профилактично облъчване на черепа (PCI) с IMFINZI при пациенти с ЕС-ДРБД е неизвестна.

За повече информация относно критериите за изключване за всяко конкретно проучване вижте точка 5.1.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори преди започване на лечение с дурвалумаб, с изключение на физиологични дози системни кортикостероиди (≤ 10 mg/ден преднизон или еквивалент), не се препоръчва поради потенциалната им намеса във фармакодинамичната активност и ефикасност на дурвалумаб. Системни кортикостероиди или други имunosупресори обаче може да се използват след започване на лечение с дурвалумаб за лечение на свързаните с имунната система нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Не са провеждани официални проучвания с дурвалумаб за фармакокинетични (ФК) взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. Тъй като основните пътища на елиминиране на дурвалумаб са белтъчен катаболизъм чрез ретикуло-ендотелната система или таргетно медирана диспозиция, не се очакват метаболитни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. ФК взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ между дурвалумаб и химиотерапия е оценено в проучването CASPIAN и е показано, че съпътстващото лечение с дурвалумаб не повлиява ФК на етопозид, карбоплатин или цисплатин. Освен това, въз основа на популационен ФК анализ, съпътстващата химиотерапия не повлиява значимо ФК на дурвалумаб. ФК взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ между дурвалумаб в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, са оценени в проучването POSEIDON и е показано, че при съпътстващото лечение липсват клинично значими ФК взаимодействия между тремелимумаб, дурвалумаб, пab-паклитаксел, гемцитабин, пеметрексед, карбоплатин или цисплатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза дурвалумаб.

Бременност

Липсват данни от употребата на дурвалумаб при бременни жени. Въз основа на неговия механизъм на действие, дурвалумаб има потенциала да повлияе задържането на бременността, а в алогенен миши модел на бременност е доказано, че прекъсването на PD-L1 сигнализацията води до повишение на феталната загуба. Проучванията при животни с дурвалумаб не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Известно е, че човешкият IgG1 преминава през плацентарната бариера и преминаването на дурвалумаб през плацентата е потвърдено в проучвания при животни. Дурвалумаб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага при бременна жена, и не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза.

Кърмене

Не е известно дали дурвалумаб се екскретира в кърмата при хора. Наличните токсикологични данни при дългоопашати макаци показват ниски нива на дурвалумаб в кърмата на 28-мия ден след раждането (вж. точка 5.3). При хора антитела може да се пренасят в кърмата, но потенциалът за абсорбция и увреждане на новороденото е неизвестен. Не може, обаче, да се изключи потенциален риск за кърменото дете. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати или избягва лечение с дурвалумаб като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечение за жената.

Фертилитет

Липсват данни относно потенциалните ефекти на дурвалумаб върху фертилитета при хора или животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дурвалумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

IMFINZI като монотерапия

Безопасността на IMFINZI като монотерапия се основава на сборни данни при 4 045 пациенти с множество туморни видове. IMFINZI е прилаган в доза 10 mg/kg през 2 седмици, 20 mg/kg през 4 седмици или 1 500 mg през 4 седмици. Най-честите (>10%) нежелани реакции са кашлица/продуктивна кашлица (18,7%), диария (16,1%), обрив (15,5%), артралгия (13,8%), пирексия (13,0%), коремна болка (13,0%), инфекции на горните дихателни пътища (12,1%), сърбеж (11,4%) и хипотиреоидизъм (10,9%). Най-честите (> 2%) NCI CTCAE степен ≥ 3 нежелани реакции са пневмония (3,6%) и повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (2,9%).

Приложението на IMFINZI е прекратено поради нежелани реакции при 3,7% от пациентите. Най-честата нежелана реакция, водеща до прекратяване на лечението, е пневмонит (0,9%) и пневмония (0,7%).

Приложението на IMFINZI е отложено или прекъснато поради нежелани реакции при 13,0% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до отлагане или прекъсване на

приложението, са пневмония (2,2%) и повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (2,2%).

Безопасността на IMFINZI като монотерапия при пациенти, лекувани за ХЦК, се базира на данни от 492 пациенти и е в съответствие с общия профил на безопасност в пула за монотерапия с IMFINZI (N = 4 045). Най-честите (> 10%) нежелани реакции са повишена аспартат аминотрансфераза (AST)/повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (20,3%), коремна болка (17,9%), диария (15,9%), сърбеж (15,4%) и обрив (15,2%). Най-честите (> 2%) степен ≥ 3 нежелани реакции са повишена AST/повишена ALT (8,1%) и коремна болка (2,2%).

Приложението на IMFINZI е преустановено поради нежелани реакции при 3,7% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са повишена AST/повишена ALT (0,8%) и хепатит (0,6%).

Приложението на IMFINZI е отложено или прекъснато поради нежелани реакции при 11,6% от пациентите. Най-честата нежелана реакция, водеща до отлагане на дозата или прекъсване на приложението, е повишена AST/повишена ALT (5,9%).

IMFINZI в комбинация с химиотерапия

Безопасността на IMFINZI, в комбинация с химиотерапия, се основава на сборни данни при 603 пациенти от 2 проучвания (TOPAZ-1 и CASPIAN) Най-честите (> 10%) нежелани реакции са неутропения (53,1%), анемия (43,9%), гадене (37,5%), умора (36,8%), тромбоцитопения (28,0%), запек (25,4%), намален апетит (22,6%), коремна болка (18,4%), алоpecia (18,4%), левкопения (17,2%), повръщане (16,9%), пирексия (15,1%), обрив (14,8%), диария (13,8%), повишена аспартат аминотрансфераза или повишена аланин аминотрансфераза (10,9%), кашлица/продуктивна кашлица (10,8%) и сърбеж (10,4%). Най-честите (> 2%) NCI CTCAE степен ≥ 3 нежелани реакции са неутропения (35,2%), анемия (17,4%), тромбоцитопения (11,1%), левкопения (7,1%), умора (5,0%), фебрилна неутропения (3,0%), повишена аспартат аминотрансфераза или повишена аланин аминотрансфераза (2,8%) и пневмония (2,5%).

Приложението на IMFINZI е прекратено поради нежелани реакции при 2,0% от пациентите. Най-честата нежелана лекарствена реакция, водеща до прекратяване на лечението, е умора (0,3%).

Приложението на IMFINZI е отложено или прекъснато поради нежелани реакции при 29,2% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до отлагане или прекъсване на приложението, са неутропения (17,1%), анемия (3,8%), тромбоцитопения (4,3%), левкопения (3,5%), умора (1,7%) и пирексия (1,3%).

IMFINZI в комбинация с тремелимуаб 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина

Безопасността на IMFINZI, прилаган в комбинация с тремелимуаб и химиотерапия, се базира на данни при 330 пациенти с метастатичен НДКРБД. Най-честите (> 20%) нежелани реакции са анемия (49,7%), гадене (41,5%), неутропения (41,2%), умора (36,1%), обрив (25,8%), тромбоцитопения (24,5%) и диария (21,5%). Най-честите (> 2%) NCI CTCAE степен ≥ 3 нежелани реакции са неутропения (23,9%), анемия (20,6%), пневмония (9,4%), тромбоцитопения (8,2%), левкопения (5,5%), умора (5,2%), повишена липаза (3,9%), повишена амилаза (3,6%), фебрилна неутропения (2,4%), колит (2,1%) и повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (2,1%).

Приложението на IMFINZI е прекратено поради нежелани реакции при 8,5% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, са пневмония (2,1%) и колит (1,2%).

Приложението на IMFINZI е прекъсвано поради нежелани реакции при 49,4% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекъсване на приложението, са неутропения (16,1%), анемия (10,3%), тромбоцитопения (7,3%), левкопения (5,8%), пневмония (5,2%),

повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (4,8%), колит (3,3%) и пневмонит (3,3%).

IMFINZI в комбинация с тремелимумаб 300 mg

Безопасността на IMFINZI, прилаган в комбинация с единична доза тремелимумаб 300 mg, се базира на сборните данни (ХЦК пул) при 462 пациенти с ХЦК от изпитването HIMALAYA и друго изпитване при пациенти с ХЦК, Изпитване 22. Най-честите (> 10%) нежелани реакции са обрив (32,5%), сърбеж (25,5%), диария (25,3%), болка в корема (19,7%), повишена AST (18,0%), повишена температура (13,9%), хипотиреоидизъм (13,0%), кашлица/продуктивна кашлица (10,8%), периферен оток (10,4%) и повишена липаза (10,0%) (вж. Таблица 4). Най-честите тежки нежелани реакции (NCI СТСАЕ степен ≥ 3) са повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (8,9%), повишена липаза (7,1%), повишена амилаза (4,3%) и диария (3,9%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са колит (2,6%), диария (2,4%), пневмония (2,2%) и хепатит (1,7%).

Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 6,5%. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са хепатит (1,5%) и повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (1,3%).

Тежестта на нежеланите лекарствени реакции е оценена на базата на СТСАЕ, определени като степен 1 = лека, степен 2 = умерена, степен 3 = тежка, степен 4 = животозастрашаваща и степен 5 = смърт.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 3 е изброена честотата на нежелани реакции от сборната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI (N=4 045) и при пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с химиотерапия (N=603). Освен ако не е посочено друго, в Таблица 4 е изброена честотата на нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина, в проучването POSEIDON (N=330) и при пациенти, лекувани с IMFINZI, в комбинация с единична доза тремелимумаб 300 mg, в ХЦК пула (N=462). Нежеланите реакции са изброени според системо-органния клас по MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща честота. Съответната категория по честота за всяка НЛР е определена като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с IMFINZI

	Монотерапия с IMFINZI	IMFINZI, комбиниран с химиотерапия
Инфекции и инфестации		
Много чести	Инфекции на горните дихателни пътища ^a	
Чести	Пневмония ^{b,в} , грип, орална кандидоза, инфекции на зъбите и меките тъкани в устата ^г	Пневмония ^{b,в} , инфекции на горните дихателни пътища ^a
Нечести		Орална кандидоза, грип, инфекции на зъбите и меките тъкани в устата ^г
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести		Анемия, левкопения ^д , неутропения ^е , тромбоцитопения ^ж
Чести		Фебрилна неутропения,

		панцитопения ^В
Редки	Имунна тромбоцитопения ^В	
Нарушения на ендокринната система		
Много чести	Хипотиреозидизъм ^З	
Чести	Хипертиреозидизъм ^И	Надбъбречна недостатъчност, хипертиреозидизъм ^И , хипотиреозидизъм ^З
Нечести	Тиреоидит ^И , надбъбречна недостатъчност	Тиреоидит ^И , захарен диабет тип 1
Редки	Захарен диабет тип 1, хипофизит/хипопитуитаризъм, безвкусен диабет	
Нарушения на очите		
Редки	Увеит	Увеит
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести		Намален апетит
Нарушения на нервната система		
Чести		Периферна невропатия ^К
Редки	Миастения гравис, менингит ^Л	
С неизвестна честота	Неинфекциозен енцефалит ^М , синдром на Guillain-Barré, трансверзален миелит ^Н	
Сърдечни нарушения		
Нечести	Миокардит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Много чести	Кашлица/продуктивна кашлица	Кашлица/продуктивна кашлица
Чести	Пневмонит ^В , дисфония	Пневмонит
Нечести	Интерстициална белодробна болест	Интерстициална белодробна болест, дисфония
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	Диария, коремна болка ^О	Диария, коремна болка ^О , запек, гадене, повръщане
Чести		Стоматит ^П
Нечести	Колит ^Р , панкреатит ^С	Колит ^Р , панкреатит ^С
Хепатобилиарни нарушения		
Много чести		Повишена аспартат аминотрансфераза или повишена аланин аминотрансфераза ^Т
Чести	Хепатит ^{В,У} , Повишена аспартат аминотрансфераза или повишена аланин аминотрансфераза ^{В,Т}	Хепатит ^{В,У}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	Обрив ^Ф , сърбеж	Обрив ^Ф , алопеция, сърбеж
Чести	Нощни изпотявания	Дерматит
Нечести	Дерматит, псориазис, Пемфигоид ^Х	Пемфигоид ^Х , нощни изпотявания, псориазис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Много чести	Артралгия	
Чести	Миалгия	Миалгия, артралгия
Нечести	Миозит	Имуномедиран артрит
Редки	Полимйозит ^И , имуномедиран артрит	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Чести	Повишен креатинин в кръвта, дизурия	Повишен креатинин в кръвта,

		дизурия
Нечести	Нефрит ^q	
Редки	Неинфекциозен цистит	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	Пирексия	Пирексия, умора ⁱⁱⁱ
Чести	Периферен оток ⁱⁱⁱ	Периферен оток ⁱⁱⁱ
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
Чести	Реакция, свързана с инфузията ^b	Реакция, свързана с инфузията ^b

Честотата на нежеланите реакции може да не се дължи изцяло само на дурвалумаб, а да се дължи на основното заболяване или на други лекарствени продукти, използвани в комбинация.

^a включва ларингит, назофарингит, перитонзиларен абсцес, фарингит, ринит, синусит, тонзилит, трахеобронхит и инфекция на горните дихателни пътища.

^b включва пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, пневмония, аденовирусна пневмония, бактериална пневмония, цитомегаловирусна пневмония, пневмония, причинена от *Haemophilus*, пневмококова пневмония, стрептококова пневмония, пневмония, причинена от *Candida*, и пневмония, причинена от *Legionella*

^v включително летален изход.

^r включва гингивит, орална инфекция, периодонтит, дентален пулпит, зъбен абсцес и зъбна инфекция.

^l включва левкопения и намален брой на левкоцитите.

^e включва неутропения и намален брой на неутрофилите.

^ж включва тромбоцитопения и намален брой на тромбоцитите.

^з включва автоимунен хипотиреоидизъм, хипотиреоидизъм, имуномедиран хипотиреоидизъм, повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта.

^и включва хипертиреоидизъм, Базедова болест, имуномедиран хипертиреоидизъм и намален тиреостимулиращ хормон в кръвта.

ⁱⁱ включва автоимунен тиреоидит, имуномедиран тиреоидит, тиреоидит и подостър тиреоидит.

^к включва периферна невропатия, парестезия и периферна сензорна невропатия.

^l включва менингит и неинфекциозен менингит.

^m честотата, съобщена от текущи клинични изпитвания, с възложител AstraZeneca, извън сборните данни, е „редки“ и включва летален изход.

ⁿ събитията са съобщени от постмаркетингови данни.

^o включва коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и болка в хълбока.

^p включва стоматит и възпаление на лигавиците.

^p включва колит, ентерит, ентероколит и проктит.

^c включва панкреатит и остър панкреатит.

^r включва повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими и повишени трансминази.

^y включва хепатит, автоимунен хепатит, токсичен хепатит, хепатоцелуларно увреждане, остър хепатит, хепатотоксичност и имуномедиран хепатит.

^ф включва еритематозен обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, еритем, екзема и обрив.

^x включва пемфигоид, булозен дерматит и пемфигус. Честотата на съобщаване от завършени и текущи клинични проучвания е „нечести“.

ⁱⁱ полимиозит (с летален изход) е наблюдаван при един пациент, лекуван с IMFINZI в едно текущо спонсорирано клинично проучване извън сборните данни.

^q включва автоимунен нефрит, тубулоинтерстициален нефрит, нефрит, гломерулонефрит и мембранозен гломерулонефрит.

ⁱⁱⁱ включва умора и астения.

ⁱⁱⁱ включва периферен оток и периферно подуване.

^b включва реакция, свързана с инфузията, и уртикария с начало в деня на приложение или 1 ден след приложението.

Таблица 4. Нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб

	IMFINZI в комбинация с тремелимумаб 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина	IMFINZI в комбинация с тремелимумаб 300 mg
Инфекции и инфестации		
Много чести	Инфекции на горните дихателни пътища ^a , Пневмония ^b	
Чести	Грип, орална кандидоза	Инфекции на горните дихателни пътища ^a , пневмония ^b , грип, инфекции на зъбите и меките тъкани в устата ^b
Нечести	Инфекции на зъбите и меките тъкани в устата ^b	Орална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести	Анемия ^г , неутропения ^{г,д} , тромбоцитопения ^{г,е} , левкопения ^{г,ж}	
Чести	Фебрилна неутропения ^г , панцитопения ^г	
Нечести	Имунна тромбоцитопения	
С неизвестна честота		Имунна тромбоцитопения ^з
Нарушения на ендокринната система		
Много чести	Хипотиреозидизъм ^и	Хипотиреозидизъм ^и
Чести	Хипертиреозидизъм ^и , надбъбречна недостатъчност, хипопитуитаризъм/ хипофизит, тиреоидит ^к	Хипертиреозидизъм ^и , тиреоидит ^к , надбъбречна недостатъчност
Нечести	Безвкусен диабет, захарен диабет тип 1	Хипопитуитаризъм/ хипофизит
С неизвестна честота		Безвкусен диабет ^з , захарен диабет тип 1 ^з
Нарушения на очите		
Нечести	Увеит	
Редки		Увеит ^з
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести	Намален апетит ^г	
Нарушения на нервната система		
Чести	Периферна невропатия ^{г,л}	
Нечести	Енцефалит ^м	Миастения гравис, менингит
С неизвестна честота	Миастения гравис ^н , синдром на Guillain-Barré ^н , менингит ^н	Синдром на Guillain-Barré ^з , енцефалит ^з
Сърдечни нарушения		
Нечести	Миокардит ^о	Миокардит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Много чести	Кашлица/продуктивна кашлица	Кашлица/продуктивна кашлица
Чести	Пневмонит ^п , дисфония	Пневмонит ^п
Нечести	Интерстициална белодробна болест	Дисфония, интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	Гадене ^р , диария, запек ^р , повръщане ^р	Диария, коремна болка ^р
Чести	Стоматит ^{р,с} , повишена амилаза, коремна болка ^р , повишена липаза, колит ^т , панкреатит ^у	Повишена липаза, повишена амилаза, колит ^т , панкреатит ^у

С неизвестна честота	Перфорация на тънките черва ^h , перфорация на дебелото черво ^h	Перфорация на тънките черва ³ , перфорация на дебелото черво ³
Хепатобилиарни нарушения		
Много чести	Повишена аспарат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза ^ф	Повишена аспарат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза ^ф
Чести	Хепатит ^x	Хепатит ^x
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	Алопеция ^г , обрив ^и , сърбеж	Обрив ^и , сърбеж
Чести		Дерматит ^и , нощни изпотявания
Нечести	Дерматит, нощни изпотявания, пемфигоид	Пемфигоид
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Много чести	Артралгия	
Чести	Миалгия	Миалгия
Нечести	Миозит, полимиозит, имуномедиран артрит ^h	Миозит, полимиозит, имуномедиран артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Чести	Повишен креатинин в кръвта, дизурия	Повишен креатинин в кръвта, дизурия
Нечести	Нефрит, неинфекциозен цистит	Нефрит ⁱⁱⁱ
С неизвестна честота		Неинфекциозен цистит ³
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	Умора ^г , пирексия	Пирексия, периферен оток ⁱⁱⁱ
Чести	Периферен оток ⁱⁱⁱ	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
Чести	Реакция, свързана с инфузията ^b	Реакция, свързана с инфузията ^b

^a включва ларингит, назофарингит, фарингит, ринит, синусит, тонзилит, трахеобронхит и инфекция на горните дихателни пътища.

^b включва пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, пневмония и бактериална пневмония.

^v включва периодонтит, дентален пулпит, зъбен абсцес и зъбна инфекция.

^г нежеланата реакция се отнася само до НЛР на химиотерапията в проучването Poseidon.

^д включва неутропения и намален брой неутрофили.

^e включва намален брой тромбоцити и тромбоцитопения.

^ж включва левкопения и намален брой бели кръвни клетки.

³ нежеланата реакция не е наблюдавана в ХЦК пула, но е съобщена при пациенти, лекувани с IMFINZI или с IMFINZI + тремелимумаб в клинични проучвания, с възложител AstraZeneca.

^h включва повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта, хипотиреоидизъм и имуномедиран хипотиреоидизъм.

^и включва намален тиреостимулиращ хормон в кръвта и хипертиреоидизъм.

^к включва автоимунен тиреоидит, имуномедиран тиреоидит, тиреоидит и подостър тиреоидит.

^л включва периферна невропатия, парестезия и периферна сензорна невропатия.

^m включва енцефалит и автоимунен енцефалит.

ⁿ нежеланата реакция не е наблюдавана в проучването POSEIDON, но е съобщена при пациенти, лекувани с IMFINZI или IMFINZI+тремелимумаб, в клинични проучвания извън набора данни на POSEIDON.

^o включва автоимунен миокардит.

^п включва имуномедиран пневмонит и пневмонит.

^p включва болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и болка в хълбока.

^c включва възпаление на лигавицата и стоматит.

^т включва колит, ентерит и ентероколит.

^y включва автоимунен панкреатит, панкреатит и остър панкреатит.

^ф включва повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспарат аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими и повишени трансминази.

^x включва автоимунен хепатит, хепатит, хепатоцелуларно увреждане, хепатотоксичност, остър хепатит и имуномедиран хепатит.

ⁱⁱ включва екзема, еритем, обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив и пустулозен обрив.

ⁱⁱⁱ включва дерматит и имуномедиран дерматит.

^{iv} включва автоимунен нефрит и имуномедиран нефрит.

^v включва периферен оток и периферно подуване.

^{vi} включва реакция, свързана с инфузията, и уртикария.

Описание на избрани нежелани реакции

IMFINZI се свързва с имуномедиирани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежките реакции, отшумяват след започване на подходящо медикаментозно лечение и/или изменения на лечението. Данните за следните имуномедиирани нежелани реакции отразяват комбинирана база данни за безопасност на IMFINZI като монотерапия от 4 045 пациенти, която включва проучването PACIFIC и допълнителни проучвания при пациенти с различни солидни тумори с показания, за които дурвалумаб не е одобрен. Във всички проучвания IMFINZI е прилаган с доза 10 mg/kg през 2 седмици, 20 mg/kg през 4 седмици или 1 500 mg през 3 или 4 седмици. Подробности за значими нежелани реакции на IMFINZI, когато се прилага в комбинация с химиотерапия, са дадени, ако са забелязани клинично значими разлики в сравнение с IMFINZI като монотерапия.

Данните за следните имуномедиирани нежелани реакции са базирани също на 2 280 пациенти, получаващи IMFINZI 20 mg/kg на всеки 4 седмици в комбинация с тремелимуаб 1 mg/kg или IMFINZI 1 500 mg в комбинация с тремелимуаб 75 mg на всеки 4 седмици. Подробности за значимите нежелани реакции за IMFINZI, когато се прилага с тремелимуаб и химиотерапия, съдържаща платина, са представени, ако са отбелязани клинично значими разлики в сравнение с IMFINZI в комбинация с тремелимуаб.

Данните за следните имуномедиирани нежелани реакции отразяват също комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимуаб 300 mg от 462 пациенти с ХЦК (ХЦК пул). В тези две проучвания IMFINZI е прилаган при доза 1 500 mg в комбинация с тремелимуаб 300 mg на всеки 4 седмици.

Насоките за лечение на тези нежелани реакции са описани в точка 4.2 и точка 4.4.

Имуномедиран пневмонит

В комбинираната база данни за профила на безопасност при монотерапия с IMFINZI (n=4 045 различни видове тумори) имуномедиран пневмонит възниква при 103 (2,5%) пациенти, включително степен 3 при 27 (0,7%) пациенти, степен 4 при 2 (<0,1%) пациенти, и степен 5 при 7 (0,2%) пациенти. Медианата на времето до поява е 56 дни (диапазон: 2-814 дни). Седемдесет и пет от 103-та пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден), 2-ма пациенти са получили също инфликсимаб, а 1 пациент е получил и циклоспорин. IMFINZI е преустановен при 40 пациенти. Симптомите отшумяват при 61 пациенти.

Имуномедиран пневмонит възниква по-често при пациенти участвали в проучването PACIFIC, които са завършили съчетана химиолъчетерапия в рамките на 1 до 42 дни преди започване на проучването (10,7%), отколкото при останалите пациенти в комбинираната база данни за безопасност (1,0%).

В проучването PACIFIC (n=475 в рамото с IMFINZI и n=234 в рамото с плацебо) имуномедиран пневмонит възниква при 47 (9,9%) пациенти в групата, лекувана с IMFINZI, и при 14 (6,0%) пациенти в групата на плацебо, включително степен 3 при 9 (1,9%) пациенти на IMFINZI спрямо 6 (2,6%) пациенти на плацебо и степен 5 (летален изход) при 4 (0,8%) пациенти на IMFINZI спрямо 3 (1,3%) пациенти на плацебо. Медианата на времето до поява в групата, лекувана с IMFINZI, е 46 дни (диапазон: 2-342 дни) спрямо 57 дни (диапазон: 26-

253 дни) в групата на плацебо. В групата, лекувана с IMFINZI, всички пациенти получили системни кортикостероиди, включително 30 пациенти, които са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден), а 2-ма пациенти са получили също инфликсимаб. В групата на плацебо, всички пациенти са получили системни кортикостероиди, включително 12 пациенти, които са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден) и 1 пациент, който е получил циклофосфамид и такролимус. Симптомите отшумяват при 29 пациенти в групата, лекувана с IMFINZI, спрямо 6 в групата на плацебо.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелиумаб (n=2 280), имуномедиран пневмонит възниква при 86 (3,8%) пациенти, включително степен 3 при 30 (1,3%) пациенти, степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент и степен 5 (летална) при 7 (0,3%) пациенти. Медианата на времето до началото е 57 дни (диапазон: 8 - 912 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 79 от 86-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Седем пациенти са получили също и други имуносупресори. Лечението е прекратено при 39 пациенти. Отзвучаване настъпва при 51 пациента.

В ХЦК пула (n=462) имуномедиран пневмонит възниква при 6 (1,3%) пациенти, включително степен 3 при 1 (0,2%) пациент и степен 5 (летална) при 1 (0,2%) пациент. Медианата на времето до началото е 29 дни (диапазон: 5-774 дни). Шестима пациенти са получили системни кортикостероиди, а 5 от 6-имата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Един пациент е получил също и други имуносупресори. Лечението е прекратено при 2 пациенти. Отзвучаване настъпва при 3 пациенти.

Имуномедиран хепатит

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедиран хепатит възниква при 112 (2,8%) пациенти, включително степен 3 при 65 (1,6%) пациенти, степен 4 при 8 (0,2%) пациенти и степен 5 (летален изход) при 6 (0,1%) пациенти. Медианата на времето до поява е 31 дни (диапазон: 1-644 дни). Осемдесет и шест от 112-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Седем пациенти са получили също лечение с микофенолат. IMFINZI е преустановен при 26 пациенти. Симптомите отшумяват при 54 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелиумаб (n=2 280), имуномедиран хепатит възниква при 80 (3,5%) пациенти, включително степен 3 при 48 (2,1%) пациенти, степен 4 при 8 (0,4%) пациенти и степен 5 (летална) при 2 (< 0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 36 дни (диапазон: 1 - 533 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 68 от 80-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Осем пациенти са получили също и други имуносупресори. Лечението е прекратено при 27 пациенти. Отзвучаване настъпва при 47 пациенти.

В ХЦК пула (n=462) имуномедиран хепатит възниква при 34 (7,4%) пациенти, включително степен 3 при 20 (4,3%) пациенти, степен 4 при 1 (0,2%) пациент и степен 5 (летална) при 3 (0,6%) пациенти. Медианата на времето до началото е 29 дни (диапазон: 13-313 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 32 от 34-мата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Девет пациенти са получили също и други имуносупресори. Лечението е прекратено при 10 пациенти. Отзвучаване настъпва при 13 пациенти.

Имуномедиран колит

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедиран колит или диария възникват при 77 (1,9%) пациенти, включително степен 3 при 15 (0,4%) пациенти и степен 4 при 2 (<0,1%) пациенти. Медианата на времето до поява е 71 дни (диапазон: 1-920

дни). Петдесет и пет от 77 пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Двама пациенти са получили също лечение с инфликсимаб, а 1 пациент е получил и микофенолат. IMFINZI е преустановен при 13 пациенти. Симптомите отшумяват при 54 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедиран колит или диария възниква при 167 (7,3%) пациенти, включително степен 3 при 76 (3,3%) пациенти и степен 4 при 3 (0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 57 дни (диапазон: 3 – 906 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 151 от 167-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Двадесет и двама пациенти са получили също и други имunosупресори. Лечението е прекратено при 54 пациенти.

Отзвучаване настъпва при 141 пациенти.

Перфорация на тънките черва и перфорация на дебелото черво са съобщени нечесто при пациенти, получаващи IMFINZI в комбинация с тремелимумаб.

В ХЦК пула (n=462) имуномедиран колит или диария възникват при 31 (6,7%) пациенти, включително степен 3 при 17 (3,7%) пациенти. Медианата на времето до началото е 23 дни (диапазон: 2-479 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 28 от 31 пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Четирима пациенти са получили също и други имunosупресори. Лечението е прекратено при 5 пациенти. Отзвучаване настъпва при 29 пациенти.

Перфорация на тънките черва се наблюдава при пациенти, получаващи IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, (рядко) в проучвания извън обединените данни при ХЦК.

Имуномедиирани ендокринопатии

Имуномедиран хипотиреоидизъм

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедиран хипотиреоидизъм възниква при 307 (7,6%) пациенти, включително степен 3 при 3 (< 0,1%) пациенти. Медианата на времето до поява е 86 дни (диапазон: 1-951 дни). От 307 пациенти 303 пациенти са получили хормонозаместителна терапия и 5 пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден) за имуномедиран хипотиреоидизъм. Нито един от пациентите не е преустановил IMFINZI поради имуномедиран хипотиреоидизъм. Отзвучаване настъпва при 61 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2280), имуномедиран хипотиреоидизъм възниква при 209 (9,2%) пациенти, включително степен 3 при 6 (0,3%) пациенти. Медианата на времето до началото е 85 дни (диапазон: 1 – 624 дни). Тринадесет пациенти са получили системни кортикостероиди, а 8 от 13-имата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Лечението е прекратено при 3 пациенти. Отзвучаване настъпва при 52 пациенти. Имуномедиираният хипотиреоидизъм се предшества от имуномедиран хипертиреоидизъм при 25 пациенти или имуномедиран тиреоидит при 2 пациенти.

В ХЦК пула (n=462) имуномедиран хипотиреоидизъм възниква при 46 (10,0%) пациенти. Медианата на времето до началото е 85 дни (диапазон: 26-763 дни). Един пациент е получил лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Всички пациенти се нуждаят от друга терапия, включително хормонозаместителна терапия. Отзвучаване настъпва при 6 пациенти. Имуномедиираният хипотиреоидизъм се предшества от имуномедиран хипертиреоидизъм при 4 пациенти.

Имуномедиран хипертиреоидизъм

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедиран хипертиреоидизъм възниква при 64 (1,6%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до поява е 43 дни (диапазон: 1-253 дни). Петдесет и девет от

64 пациенти са получили медикаментозно лечение (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокер), 13 пациенти са получили системни кортикостероиди, а 5 от 13-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Един пациент е преустановил IMFINZI поради имуномедиран хипертиреоидизъм. Симптомите отшумяват при 47 пациенти. Двадесет и двама пациенти са получили хипотиреоидизъм след хипертиреоидизма.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимуаб (n=2 280), имуномедиран хипертиреоидизъм възниква при 62 (2,7%) пациенти, включително степен 3 при 5 (0,2%) пациенти. Медианата на времето до началото е 33 дни (диапазон: 4-176 дни). Осемнадесет пациенти са получили системни кортикостероиди, а 11 от 18-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Петдесет и трима пациенти са имали нужда от друга терапия (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокер). Един пациент е прекратил лечението поради хипертиреоидизъм. Отзвучаване настъпва при 47 пациенти.

В ХЦК пула (n=462) имуномедиран хипертиреоидизъм възниква при 21 (4,5%) пациенти, включително степен 3 при 1 (0,2%) пациент. Медианата на времето до началото е 30 дни (диапазон: 13-60 дни). Четирима пациенти са получили системни кортикостероиди и всичките четирима пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Двадесет пациенти са се нуждаели от друга терапия (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокер). Един пациент е прекратил лечението поради хипертиреоидизъм. Отзвучаване настъпва при 17 пациенти.

Имуномедиран тиреоидит

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедиран тиреоидит възниква при 16 (0,4%) пациенти, включително при 2-ма (<0,1%) пациенти със степен 3. Медианата на времето до поява е 49 дни (диапазон: 14-217 дни). От 16-те пациенти, 13 пациенти получават хормонозаместителна терапия, и 3 пациенти получават висока доза кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Един пациент е преустановил IMFINZI поради имуномедиран тиреоидит. Отзвучаване настъпва при 5 пациенти. Трима пациенти са получили хипотиреоидизъм след тиреоидита.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимуаб (n=2 280), имуномедиран тиреоидит възниква при 15 (0,7%) пациенти, включително степен 3 при 1 (<0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 57 дни (диапазон: 22-141 дни). Петима пациенти са получили системни кортикостероиди, а 2 от 5-мата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Тринадесет пациенти се нуждаят от друга терапия, включително хормонозаместителна терапия, тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокер. Нито един пациент не прекратява лечението поради имуномедиран тиреоидит. Отзвучаване настъпва при 5 пациенти.

В ХЦК пула (n=462) имуномедиран тиреоидит възниква при 6 (1,3%) пациенти. Медианата на времето до началото е 56 дни (диапазон: 7-84 дни). Двама пациенти са получили системни кортикостероиди, 1 от 2-мата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Всички пациенти се нуждаят от друга терапия, включително хормонозаместителна терапия. Отзвучаване настъпва при 2 пациенти.

Имуномедирана надбъбречна недостатъчност

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедирана надбъбречна недостатъчност възниква при 20 (0,5%) пациенти, включително степен 3 при 6 (0,1%) пациенти. Медианата на времето до поява е 157,5 дни (диапазон: 20-547 дни). Всичките 20 пациенти са получили системни кортикостероиди; 7 от 20-те пациенти са получили лечение

с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Нито един от пациентите не е преустановил IMFINZI поради имуномедирана надбъбречна недостатъчност. Симптомите отшумяват при 6 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедирана надбъбречна недостатъчност възниква при 33 (1,4%) пациенти, включително степен 3 при 16 (0,7%) пациенти и степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 105 дни (диапазон: 20-428 дни). Тридесет и двама пациенти са получили системни кортикостероиди, а 10 от 32-та пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Лечението е прекратено при един пациент. Отзвучаване настъпва при 11 пациенти.

В ХЦК пула (n=462), имуномедирана надбъбречна недостатъчност възниква при 6 (1,3%) пациенти, включително степен 3 при 1 (0,2%) пациент. Медианата на времето до началото е 64 дни (диапазон: 43-504 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 1 от 6-мата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Отзвучаване настъпва при 2 пациенти.

Имуномедиран захарен диабет тип 1

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI, имуномедиран захарен диабет тип 1 възниква при 3 (<0,1%) пациенти, включително степен 3 при 2 (< 0,1%) пациенти и степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент. Времето до поява е 43 дни (диапазон: 42-518 дни). Всичките трима пациенти са имали нужда от дългосрочна инсулинова терапия. IMFINZI окончателно е бил преустановен при един пациент. Един пациент се е възстановил и един пациент се е възстановил с последствия.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедиран захарен диабет тип 1 възниква при 6 (0,3%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент и степен 4 при 2 (< 0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 58 дни (диапазон: 7-220 дни). Всички пациенти се нуждаят от инсулин. Лечението е прекратено при 1 пациент. Отзвучаване настъпва при 1 пациент.

Имуномедиран хипофизит/хипопитуитаризъм

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедиран хипофизит/хипопитуитаризъм възниква при 4 (<0,1%) пациенти, включително степен 3 при 3 (< 0,1%) пациенти. Времето до поява е 74 дни (диапазон: 44-225 дни). Двама пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден), двама пациенти преустановяват IMFINZI поради имуномедиран хипофизит/хипопитуитаризъм и отзвучаване настъпва при 1 пациент.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедиран хипофизит/хипопитуитаризъм възниква при 16 (0,7%) пациенти, включително степен 3 при 8 (0,4%) пациенти. Медианата на времето до началото на събитията е 123 дни (диапазон: 63-388 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 8 от 16-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Четирима пациенти се нуждаят също от ендокринна терапия. Лечението е прекратено при 2 пациенти. Отзвучаване настъпва при 7 пациенти.

В ХЦК пула (n=462), имуномедирана хипофизит/ хипопитуитаризъм възниква при 5 (1,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 149 дни (диапазон: 27-242 дни). Четири пациенти са получили системни кортикостероиди, а 1 от 4-мата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Тримата пациенти се нуждаят също от ендокринна терапия. Отзвучаване настъпва при 2 пациенти.

Имуномедиран нефрит

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедиран нефрит възниква при 18 (0,4%) пациенти, включително степен 3 при 4 (<0,1%) пациенти и степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до поява е 77,5 дни (диапазон: 4-393 дни). Тринадесет пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден), а 1 пациент е получил и микофенолат. IMFINZI е преустановен при 7 пациенти. Симптомите отшумяват при 9 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимуаб (n=2 280), имуномедиран нефрит възниква при 9 (0,4%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 79 дни (диапазон: 39-183 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 7 пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Лечението е прекратено при 3 пациенти. Отзвучаване настъпва при 5 пациенти.

В ХЦК пула (n=462), имуномедиран нефрит възниква при 4 (0,9%) пациенти, включително степен 3 при 2 (< 0,4%) пациенти. Медианата на времето до началото е 53 дни (диапазон: 26-242 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 3 от 4-мата са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Лечението е прекратено при 2 пациенти. Отзвучаване настъпва при 3 пациенти.

Имуномедиран обрив

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедиран обрив или дерматит (включително пемфигоид) възниква при 65 (1,6%) пациенти, включително степен 3 при 17 (0,4%) пациенти. Медианата на времето до поява е 54 дни (диапазон: 4-576 дни). Тридесет и трима от 65 пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). IMFINZI е преустановен при 5-ма пациенти. Симптомите отшумяват при 43 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимуаб (n=2280), имуномедиран обрив или дерматит (включително пемфигоид) възниква при 112 (4,9%) пациенти, включително степен 3 при 17 (0,7%) пациенти. Медианата на времето до началото е 35 дни (диапазон: 1-778 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 57 от 112-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Лечението е прекратено при 10 пациенти. Отзвучаване настъпва при 65 пациенти.

В ХЦК пула (n=462), имуномедиран обрив или дерматит (включително пемфигоид) възникват при 26 (5,6%) пациенти, включително степен 3 при 9 (1,9%) пациенти и в степен 4 при 10 (0,2%) пациенти. Медианата на времето до началото е 25 дни (диапазон: 2-933 дни). Всички пациент са получили системни кортикостероиди, а 14 от 26-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Един пациент е получил други имunosупресори. Лечението е прекратено при 3 пациенти. Отзвучаване настъпва при 19 пациенти.

Реакции, свързани с инфузията

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI реакции, свързани с инфузията, възникват при 55 (1,4%) пациенти, включително степен 3 при 5 (0,1%) пациенти. Няма събития степен 4 или 5.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимуаб (n=2 280), реакции, свързани с инфузията, възникват при 45 (2,0%) пациенти, включително степен 3 при 2 (< 0,1%) пациенти. Няма събития степен 4 или 5.

Отклонения от референтните стойности при лабораторни изследвания

При пациентите, лекувани с монотерапия с дурвалумаб, процентът на пациентите, които получават отклонение от изходните стойности на лабораторните изследвания до степен 3 или 4, е както следва: 3,8% за повишена аланин аминотрансфераза, 6,1% за повишена аспартат аминотрансфераза, 0,9% за повишен креатинин в кръвта, 5,4% за повишена амилаза и 8,4% за повишена липаза. Процентът пациенти, които получават изменение на TSH от изходно ниво \leq ГГН до всяка степен $>$ ГГН, е 19,3%, а процентът на изменение на TSH от изходно ниво \geq ДГН до всяка степен $<$ ДГН, е 17,5%.

При пациентите, лекувани с дурвалумаб в комбинация с химиотерапия, процентът на пациентите, които получават отклонение от изходните стойности на лабораторните изследвания до степен 3 или 4, е както следва: 6,4% за повишена аланин аминотрансфераза, 6,5% за повишена аспартат аминотрансфераза, 4,2% за повишен креатинин в кръвта, 6,4% за повишена амилаза и 11,7% за повишена липаза. Процентът пациенти, които получават изменение на TSH от изходно ниво \leq ГГН до всяка степен $>$ ГГН, е 20,3%, а процентът на изменение на TSH от изходно ниво \geq ДГН до всяка степен $<$ ДГН, е 24,1%.

При пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелидумаб и химиотерапия, съдържаща платина, делът на пациентите, които са имали повишение на лабораторните показатели от изходното ниво до степен 3 или 4 е както следва: 6,2% за повишена аланин аминотрансфераза, 5,2% за повишена аспартат аминотрансфераза, 4,0% за повишен креатинин в кръвта, 9,4% за повишена амилаза и 13,6% за повишена липаза. Делът на пациентите с промяна на TSH от изходното ниво \leq ГГН до $>$ ГГН е 24,8%, а с промяна на TSH от изходното ниво \geq ДГН до $<$ ДГН е 32,9%.

При пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелидумаб, делът на пациентите, които са имали повишение на лабораторните показатели от изходното ниво до степен 3 или 4 е както следва: 5,1% за повишена аланин аминотрансфераза, 5,8% за повишена аспартат аминотрансфераза, 1,0% за повишен креатинин в кръвта, 5,9% за повишена амилаза и 11,3% за повишена липаза. Делът на пациентите, с промяна на TSH от изходното ниво \leq ГГН до $>$ ГГН е 4,2%, а с промяна на TSH от изходното ниво \geq ДГН до $<$ ДГН, е 17,2%.

Имуногенност

Имуногенността на IMFINZI като монотерапия се основава на сборни данни от 3 069 пациенти, лекувани с IMFINZI 10 mg/kg на всеки 2 седмици или 20 mg/kg на всеки 4 седмици като самостоятелно средство и подходящи за оценка на наличие на антилекарствени антители (ADA). Осемдесет и четирима пациенти (2,7%) са положителни за ADA, появяващи се в хода на лечението. Неутрализиращи антители (nAb) срещу дурвалумаб се откриват при 0,5% (16/3 069) от пациентите. Наличието на ADA няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката или безопасността. Няма достатъчен брой пациенти за определяне на влиянието на ADA върху ефикасността.

В множество проучвания фаза III при пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с други терапевтични средства, 0% до 10,1% от пациентите развиват анти-лекарство антители (ADA), възникващи в хода на лечението. Неутрализиращи антители срещу дурвалумаб са открити при 0% до 1,7% от пациентите, лекувани с IMFINZI в комбинация с други терапевтични средства. Наличието на ADA не е имало явен ефект върху фармакокинетиката или безопасността.

Старческа възраст

Като цяло не се съобщава за разлика по отношение на безопасността между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) и по-млади пациенти.

В проучванията PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 и HIMALAYA данните за безопасност при пациенти на 75 и повече години са твърде ограничени, за да се направи заключение за тази популация.

При първа линия на лечение на пациенти с метастатичен НДКРБД в проучването POSEIDON, се съобщават някои разлики в безопасността между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти. Данните за безопасност от пациенти на възраст 75 години или повече са ограничени до общо 74 пациенти. Наблюдавана е по-висока честота на сериозни нежелани реакции и процент на прекратяване на всяко проучвано лечение поради нежелани реакции при 35 пациенти на възраст 75 години или повече, лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, (съответно 45,7% и 28,6%) в сравнение с 39 пациенти на възраст 75 години или повече, получавали само химиотерапия, съдържаща платина, (съответно 35,9% и 20,5%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсва информация относно предозирането с дурвалумаб. В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство PD-1/PDL-1 (програмиран протеин на клетъчна смърт 1/смъртен лиганд 1) инхибитори. АТС код: L01FF03.

Механизъм на действие

Експресията на протеина лиганд-1 за програмирана клетъчна смърт (PD-L1) е адаптивен имунен отговор, който помага на туморите да избегнат откриване и елиминиране от имунната система. PD-L1 може да се индуцира от възпалителни сигнали (например IFN- γ) и може да се експресира както върху туморни клетки, така и върху тумор-асоциирани имунни клетки в туморната микросреда. PD-L1 блокира функцията и активирането на Т-клетките посредством взаимодействие с PD-1 и CD80 (B7.1). Като се свързва със своите рецептори, PD-L1 намалява цитотоксичната Т-клетъчна активност, пролиферация и продукция на цитокини.

Дурвалумаб е изцяло човешко моноклонално антитяло, имуноглобулин G1 капа (IgG1 κ), което селективно блокира взаимодействието на PD-L1 с PD-1 и CD80 (B7.1). Дурвалумаб не индуцира антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност (ADCC). Селективното блокиране на взаимодействията между PD-L1/PD-1 и PD-L1/CD80 засилва антитуморните имунни отговори и активирането на Т-клетките.

Комбинацията на тремелимумаб, инхибитор на CTLA-4, и дурвалумаб, инхибитор на PD-L1, води до подобрение на антитуморните отговори при метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб. В модели на миши сингенен тумор двойното блокиране на PD-L1 и CTLA-4 води до повишена антитуморна активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Дози дурвалумаб 10 mg/kg през 2 седмици или 1 500 mg през 4 седмици са оценени в клинични проучвания за НДРБД и ЕС-ДРБД. Въз основа на моделирането и симулацията на експозицията, връзките между експозицията и безопасността и сравненията на данните за

експозиция и ефикасност, няма очаквани клинично значими разлики в ефикасността и безопасността между дози дурвалумаб 10 mg/kg през 2 седмици или 1 500 mg през 4 седмици.

НДРБД – Проучване PACIFIC

Ефикасността на IMFINZI е оценена в проучването PACIFIC, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване при 713 пациенти с локално авансирал, неоперабилен НДРБД. Пациентите са завършили най-малко 2 цикъла на дефинитивна химиотерапия на базата на платина с лъчетерапия в рамките на 1 до 42 дни преди започване на проучването и имат функционален статус по ECOG 0 или 1. Деветдесет и два процента от пациентите са получили обща доза 54 до 66 Gy радиация. В проучването са изключени пациентите, които са имали прогресия след химиолъчетерапия, пациенти с предшестваща експозиция на някое анти-PD-1 или анти-PD-L1 анти тяло, пациенти с активно или документирано преди това аутоимунно заболяване в рамките на 2 години от започване на проучването; анамнеза за имунен дефицит; анамнеза за тежки имуномедирирани нежелани реакции; заболявания, които налагат системна имunosупресия, с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди; активна туберкулоза или хепатит В или С, HIV инфекция или пациенти, получили жива атенюирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след започване на IMFINZI. Пациентите са рандомизирани 2:1 за получаване на 10 mg/kg IMFINZI (n=476) или 10 mg/kg плацебо (n=237) чрез интравенозна инфузия през 2 седмици в продължение на до 12 месеца или до неприемлива токсичност или потвърдена прогресия на заболяването. Рандомизирането е стратифицирано по пол, възраст (< 65 години спрямо ≥65 години) и статус на тютюнопушене (пушачи спрямо непушачи). На пациентите с контрол на заболяването след 12 месеца се дава възможност за повторно лечение след прогресия на заболяването. Оценка на тумора се извършва през 8 седмици за първите 12 месеца и през 12 седмици след това.

Пациентите са включвани независимо от нивото на PD-L1 туморна експресия. При наличие, архивни проби от туморна тъкан взети преди химиолъчетерапията са тествани ретроспективно за PD-L1 експресия върху туморните клетки (ТК) като е използван имунохистохимичния метод VENTANA PD-L1 (SP263). При рандомизирани 713 пациенти, 63% от пациентите предоставят туморна проба със задоволително качество и количество, за да се определи PD-L1 експресията, а при 37% е неизвестна.

Демографските данни и характеристиките на заболяването на изходното ниво са добре балансирани между рамената на проучването. Демографските данни на изходното ниво на общата популация в проучването са както следва: мъже (70%), възраст ≥65 години (45%), възраст ≥75 години (8%), от бялата раса (69%), от азиатски произход (27%), други (4%), настоящи пушачи (16%), бивши пушачи (75%), такива, които никога не са пушили (9%), функционален статус 0 по ECOG (49%), функционален статус 1 по ECOG (51%). Характеристиките на заболяването са както следва: стадий IIIA (53%), стадий IIIB (45%), хистологични подгрупи с плоскоклетъчен (46%), неплюскоклетъчен (54%). От 451 пациенти с налична PD-L1 експресия, 67% са с ТК ≥ 1% [PD-L1 ТК 1-24% (32%), PD-L1 ТК ≥ 25% (35%)] и 33% са ТК < 1%.

Двете първични крайни точки на проучването са преживяемост без прогресия (ПБП) и обща преживяемост (ОП) за IMFINZI спрямо плацебо. Вторичните крайни точки за ефикасност включват ПБП след 12 месеца (ПБП 12) и 18 месеца (ПБП 18) от рандомизирането и време от рандомизирането до втора прогресия (ПБП2). ПБП е оценена чрез заслепен независим централен преглед (Blinded Independent Central Review, BICR) по критериите на RECIST v.1.1.

Проучването показва статистически значимо подобрене на ПБП в групата, лекувана с IMFINZI, в сравнение с плацебо групата [коефициент на риска (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65), p < 0,0001]. Проучването показва статистически значимо подобрене на ОП в групата, лекувана с IMFINZI, в сравнение с плацебо групата [HR=0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), p=0,00251].

При анализа на 5 годишния период на проследяване, с медиана на проследяването 34,2 месеца, IMFINZI продължава да демонстрира подобрена ОП и ПБП в сравнение с плацебо. Резултатите от първичния анализ и анализа на проследяването на ОП и ПБП са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5. Резултати за ефикасност от проучването PACIFIC

	Първичен анализ ^a		Анализ на 5 годишния период на проследяване ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Плацебо (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Плацебо (n = 237)
ОП				
Брой смъртни случаи (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Медиана (месеци) (95% CI)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)	47,5 (38,1; 52,9)	29,1 (22,1; 35,1)
HR (95% CI)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
2-странна р-стойност	0,00251			
ОП след 24 месеца (%) (95% CI)	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)	66,3% (61,8%; 70,4%)	55,3% (48,6%; 61,4%)
р-стойност	0,005			
ОП след 48 месеца (%) (95% CI)			49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
ОП след 60 месеца (%) (95% CI)			42,9% (38,2%; 47,4%)	33,4% (27,3%; 39,6%)
ПБП				
Брой случаи (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Медиана на ПБП (месеци) (95% CI)	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% CI)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
р-стойност	p<0,0001			
ПБП след 12 месеца (%) (95% CI)	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3% (29,0%; 41,7%)	55,7% (51,0%; 60,2%)	34,5% (28,3%; 40,8%)
ПБП след 18 месеца (%) (95% CI)	44,2% (37,7%; 50,5%)	27,0% (19,9%; 34,5%)	49,1% (44,2%; 53,8%)	27,5% (21,6%; 33,6%)
ПБП след 48 месеца (%) (95% CI)			35,0% (29,9%; 40,1%)	19,9% (14,4%; 26,1%)
ПБП след 60 месеца (%) (95% CI)			33,1% (28,0%; 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
ПБП2^b				
Медиана на ПБП2 (месеци) (95% CI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)			
р-стойност	p < 0,0001			

^a Първичен анализ на ПБП с дата на заключване на базата данни 13 февруари 2017 г. Първичен анализ на ОП и ПБП2 с дата на заключване на базата данни 22 март 2018 г.

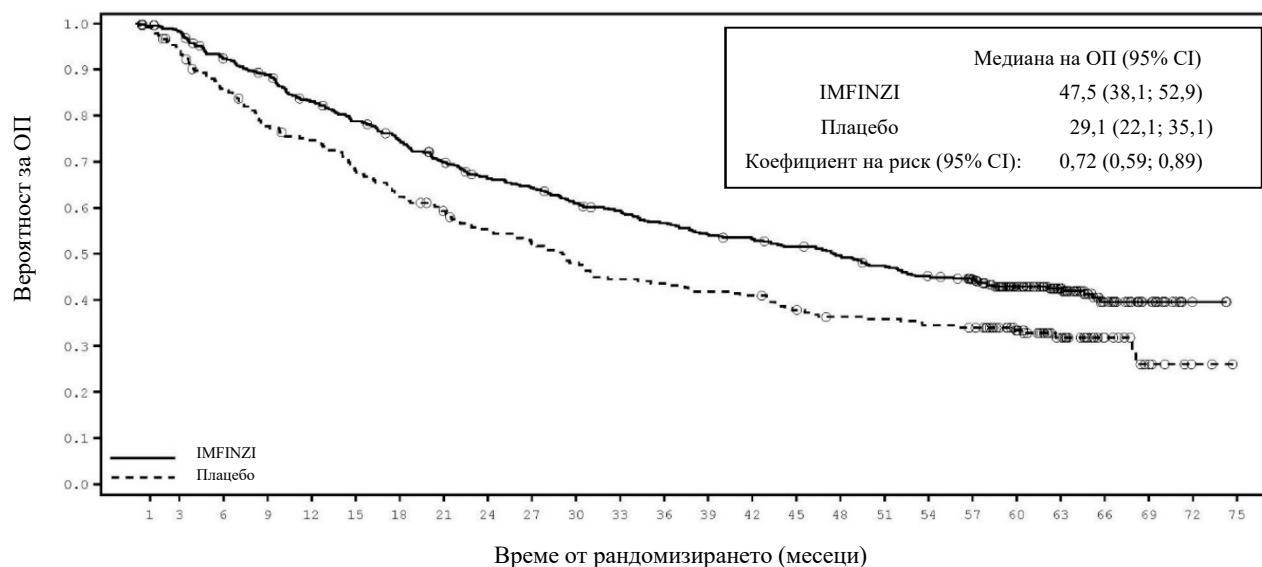
^b Анализ на проследяването на ОП и ПБП, с дата на заключване на базата данни 11 януари 2021 г.

^в ПБП2 е определено като времето от датата на рандомизиране до датата на втората прогресия (определена според местната стандарна клинична практика) или смърт.

NR: не е достигната

Кривите на Карпан-Меер на ОП и ПБП от анализа на 5 годишния период на проследяване са представени на Фигури 1 и 2.

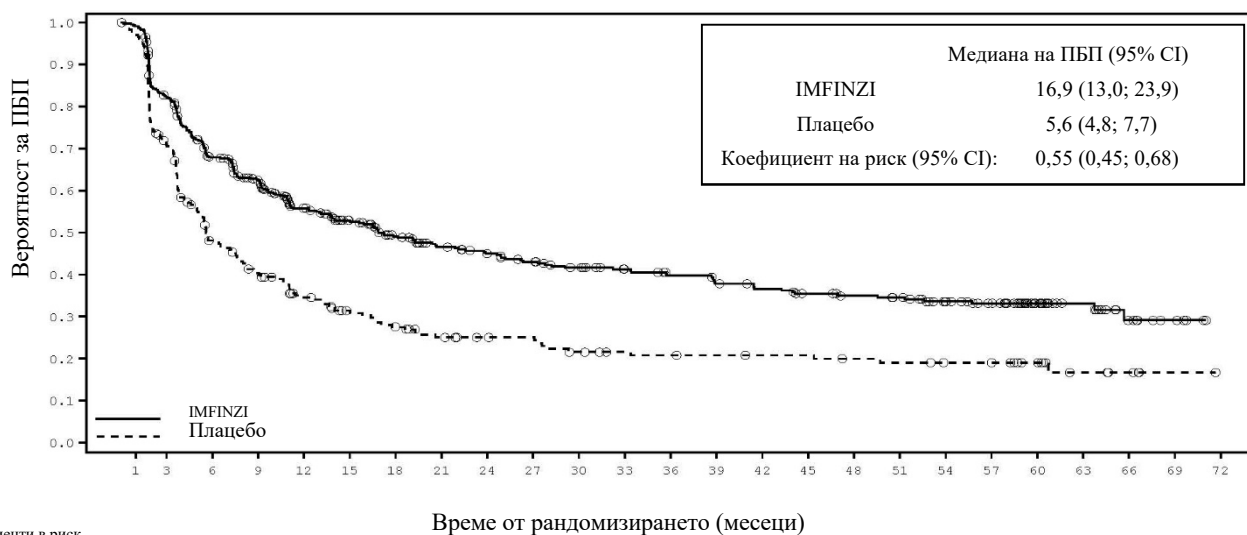
Фигура 1. Криви на Карпан-Меер на ОП



Брой пациенти в риск

Месец	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	476	464	431	414	385	364	343	319	298	289	273	264	252	241	236	227	218	207	196	183	134	91	40	18	2	0
Плацебо	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

Фигура 2. Криви на Карпан-Меер на ПБП



Брой пациенти в риск

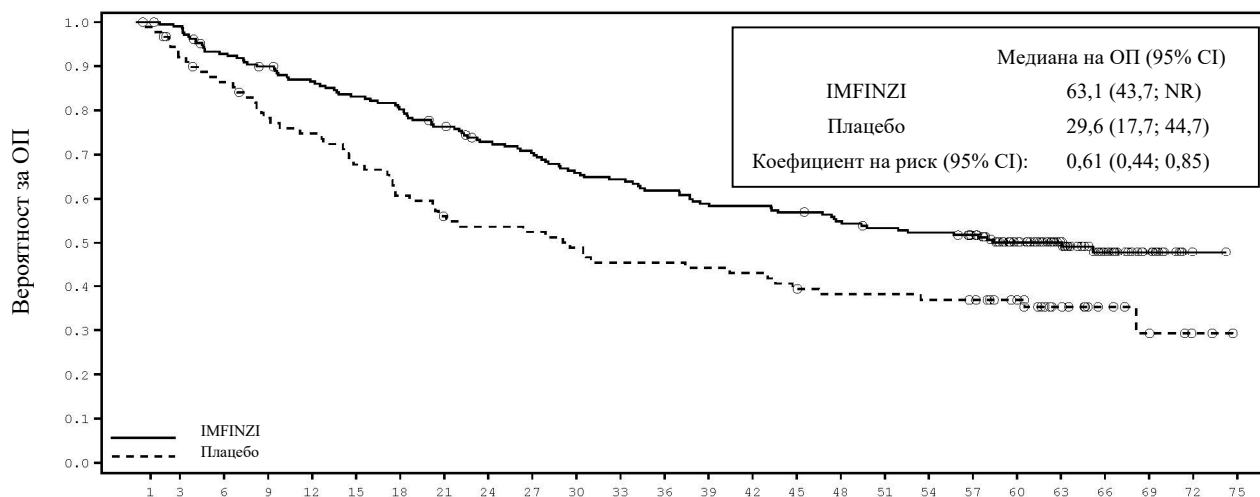
Месец	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Плацебо	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

Подобрението в ПБП и ОП в полза на пациентите, получаващи IMFINZI, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, се наблюдава последователно във всички предварително определени анализирани подгрупи, включително по етническа принадлежност, възраст, пол, анамнеза за тютюнопушене, статус на EGFR мутация и хистология.

Post-hoc подгрупов анализ по отношение на PD-L1 експресията

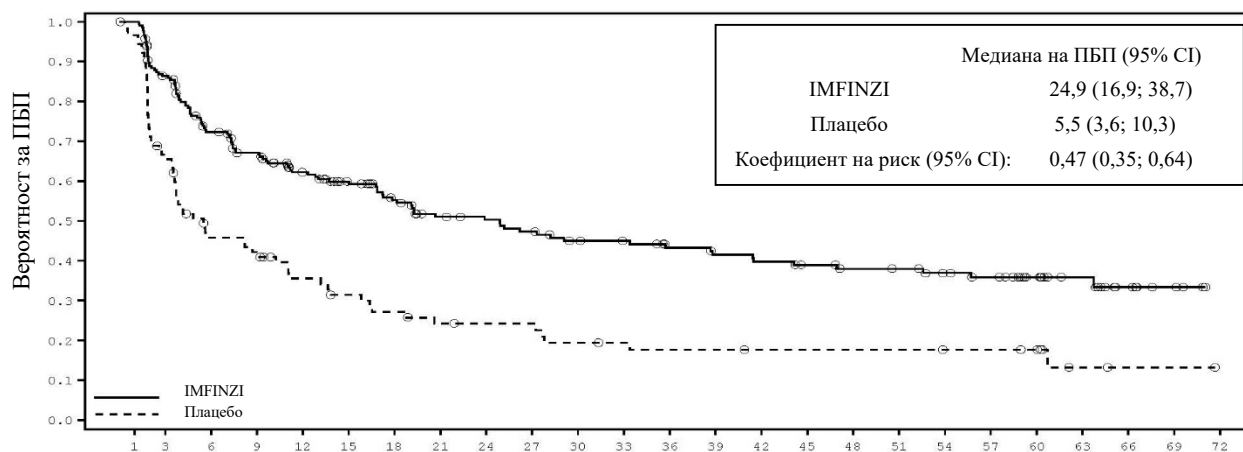
Допълнителни подгрупови анализи са проведени за оценка на ефикасността според PD-L1 експресията в туморните клетки ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) и при пациенти, чиито PD-L1 статус не може да бъде определен (PD-L1 неизвестен). Резултатите за ПБП и ОП от анализа на 5 годишния период на проследяване са обобщени във Фигури 3, 4, 5 и 6.

Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier на ОП при PD-L1 ТК $\geq 1\%$



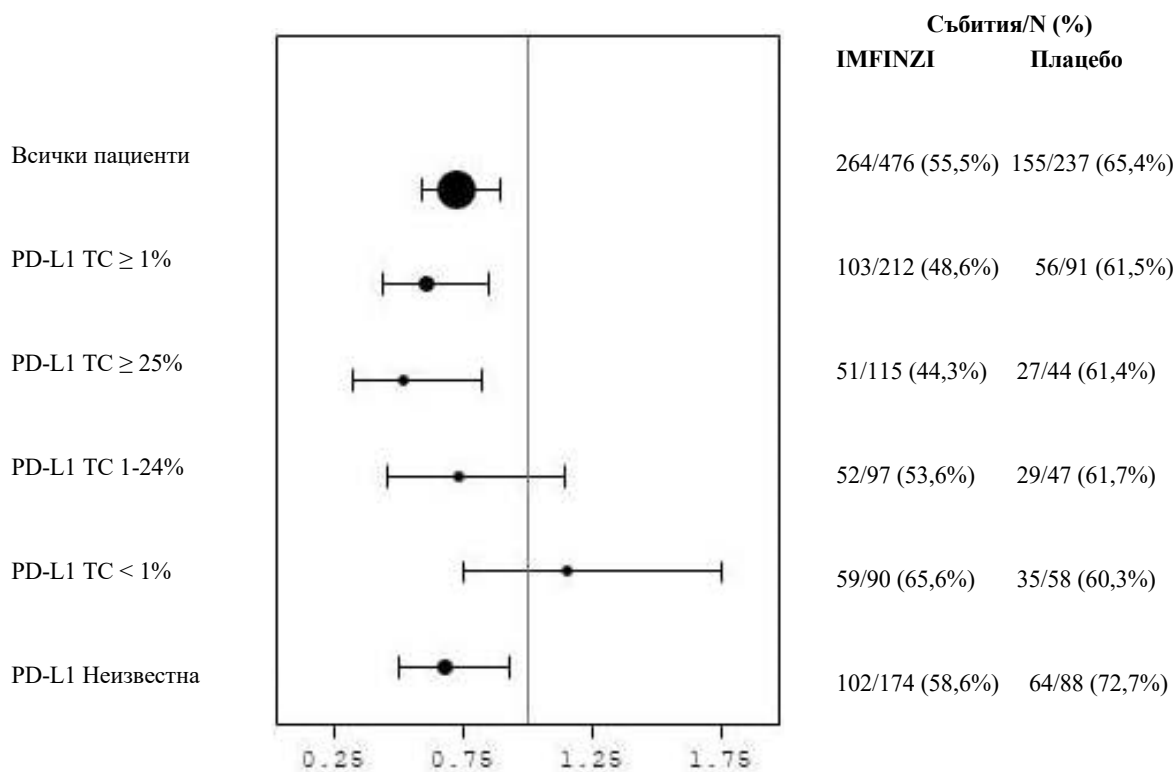
Брой пациенти в риск	Време от рандомизирането (месеци)																											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75		
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0		
Плацебо	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44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

Фигура 4. Криви на Kaplan-Meier на ПБП при PD-L1 ТК $\geq 1\%$

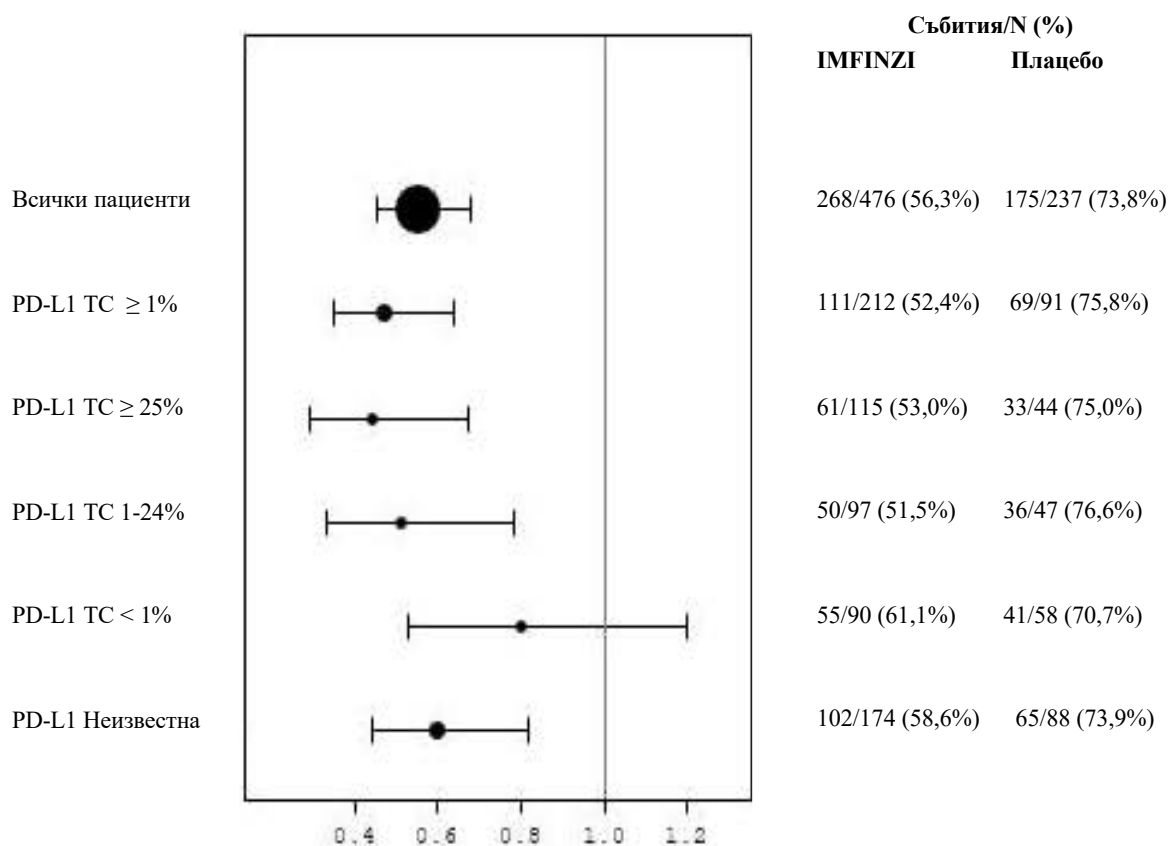


Брой пациенти в риск	Време от рандомизирането (месеци)																											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72			
IMFINZI	212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0			
Плацебо	91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	9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

Фигура 5. Диаграма на Forest за ОП според PD-L1 експресията



Фигура 6. Диаграма на Forest за ПБП според PD-L1 експресията



Като цяло профилът на безопасност на дурвалумаб в подгрупата с PD-L1 ТК \geq 1% е сходен с този на популацията с намерение за лечение, както и в подгрупата с PD-L1 ТК < 1%.

Резултати, съобщени от пациентите (PSP)

Симптомите, функционалните показатели и качеството на живот, свързано със здравето (КЖСЗ), съобщени от пациентите, са събирани с използване на EORTC QLQ-C30 и неговия модул за рак на белите дробове (EORTC QLQ-LC13). LC13 и C30 са оценявани на изходното ниво, на всеки 4 седмици през първите 8 седмици, последвано от оценка през 8 седмици до завършване на периода на лечение или преустановяване на IMFINZI поради токсичност или прогресия на заболяването. Комплайънсът е подобен между групите на лечение с IMFINZI и с плацебо (83% спр. 85,1% общо от попълнените формуляри, подходящи за оценка).

На изходното ниво не са наблюдавани разлики по отношение на симптомите, функционалните показатели и КЖСЗ, съобщени от пациентите, между групите с IMFINZI и с плацебо. През цялото време на проучването до седмица 48 липсва клинично значима разлика между групите с IMFINZI и с плацебо по отношение на симптомите, функционалните показатели и КЖСЗ (оценена чрез разлика по-голяма или равна на 10 точки).

НДКРБД – проучване POSEIDON

POSEIDON е проучване, предназначено да оцени ефикасността на IMFINZI със или без тремелимумаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина. POSEIDON е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при 1 013 пациенти с метастатичен НДКРБД без сенсibiliзиращи мутации на рецептора за епидермален растежен фактор (EGFR) или генни туморни аберации на анапластичен лимфом киназа (ALK). Пациентите с хистологично или цитологично документиран метастатичен НДКРБД отговарят на критериите за включване в проучването. Пациентите не са имали предшестваща химиотерапия или някаква друга системна терапия за метастатичен НДКРБД. Преди рандомизирането пациентите са имали туморен PD-L1 статус, потвърден с помощта на теста Ventana PD-L1 (SP263). При включване в проучването пациентите имат функционален статус 0 или 1 според Световна здравна организация (СЗО)/Източна кооперативна онкологична група (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group).

Проучването изключва пациенти с активно или документирано преди това автоимунно заболяване; активни и/или нелекувани мозъчни метастази; анамнеза за имунен дефицит; приложение на системна имunosупресия в рамките на 14 дни преди началото на лечение с IMFINZI или тремелимумаб, с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди; активна туберкулоза или хепатит В или С или HIV-инфекция; или пациенти, получаващи жива атенюирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след началото на лечение с IMFINZI и/или тремелимумаб (вж. точка 4.4).

Рандомизацията е стратифицирана по експресия на PD-L1 в туморните клетки (ТК) (ТК \geq 50% спрямо ТК < 50%), стадий на заболяването (Стадий IVA спрямо Стадий IVB, съгласно 8-мото издание на Американския обединен комитет за рака), и хистология (несквамозен спрямо сквамозен).

Пациентите са рандомизирани 1:1:1 да получават:

- Рамо 1: IMFINZI 1 500 mg с тремелимумаб 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици за 4 цикъла, последвано от IMFINZI 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия. Пета доза тремелимумаб 75 mg е приложена на Седмица 16 заедно с IMFINZI доза 6.
- Рамо 2: IMFINZI 1 500 mg и химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици за 4 цикъла, последвано от IMFINZI 1 500 mg всеки 4 седмици като монотерапия.
- Рамо 3: Химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици за 4 цикъла. Пациентите могат да получат 2 допълнителни цикъла (общо 6 цикъла след рандомизацията), според клиничните показания, по преценка на изследователя.

В 3-те рамена на лечение пациентите получават една от следните схеми на химиотерапия, базирана на хистологичния резултат:

- Несквამозен НДКРБД
 - Пеметрексед 500 mg/m² с карбоплатин AUC 5-6 или цисплатин 75 mg/m² на всеки 3 седмици. Поддържащо лечение с пеметрексед може да се прилага, освен ако не е противопоказано според изследователя.
- Сквამозен НДКРБД
 - Гемцитабин 1 000 или 1 250 mg/m² на Дни 1 и 8 с цисплатин 75 mg/m² или карбоплатин AUC 5-6 на Ден 1 на всеки 3 седмици.
- Несквَامозен или сквَامозен НДКРБД
 - Nab-паклитаксел 100 mg/m² на Дни 1, 8 и 15 с карбоплатин AUC 5-6 на Ден 1 на всеки 3 седмици.

Тремелимумаб е прилаган до максимум 5 дози, освен ако няма прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Лечението с IMFINZI и поддържащата терапия с пеметрексед, базирана на хистологичния резултат (когато е приложимо), е продължена до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

На седмица 6 и седмица 12 от датата на рандомизация са проведени оценки на тумора и след това на всеки 8 седмици до потвърдена обективна прогресия на заболяването. Оценки на преживяемостта са проведени на всеки 2 месеца след прекратяване на лечението.

Двойните първични крайни точки на проучването са ПБП и ОП за IMFINZI + химиотерапия, съдържаща платина, спрямо химиотерапия, съдържаща платина, като монотерапия. Основните вторични крайни точки на проучването са ПБП и ОП за

IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина, и химиотерапия, съдържаща платина, като монотерапия. Вторичните крайни точки включват честота на обективен отговор (ЧОО) и продължителност на отговора (DoR, Duration of Response). ПБП, ЧОО и DoR, са оценени с помощта на BICR, съгласно критериите RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Критерии за оценка на отговора при солидни тумори) версия 1.1

Демографските характеристики и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани между рамената на лечение. Изходните демографски характеристики на общата популация на проучването са както следва: мъже (76,0%), възраст ≥ 65 години (47,1%), възраст ≥ 75 години (11,3%) медиана на възрастта 64 години (диапазон: 27 до 87 години), бяла раса (55,9%), азиатци (34,6%), чернокожи или афроамериканци (2,0%), други (7,6%), хора, които не са от испански произход или латиноамериканци (84,2%), настоящ пушач или бивш пушач (78,0%), функционален статус 0 по СЗО/ECOG (33,4%), функционален статус 1 по СЗО/ECOG (66,5%). Характеристиките на заболяването са както следва: стадий IVA (50,0%), стадий IVB (49,6%), хистологични подгрупи на сквَامозен рак (36,9%), несквَامозен рак (62,9%), мозъчни метастази (10,5%), експресия на PD-L1 върху ТК ≥ 50% (28,8%), експресия на PD-L1 върху ТК < 50% (71,1%).

Проучването показва статистически значимо подобрене в ОП с IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина, спрямо химиотерапия, съдържаща платина. IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина, показва статистически значимо подобрене в ПБП спрямо химиотерапия, съдържаща платина, като монотерапия. Резултатите са обобщени по-долу.

Таблица 6. Резултати за ефикасност от проучването POSEIDON

	Рамо 1: IMFINZI+тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина (n = 338)	Рамо 3: химиотерапия, съдържаща платина (n = 337)
ОП^a		
Брой на смъртните случаи (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Медиана на ОП (месеци) (95% CI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650, 0,916)	

	Рамо 1: IMFINZI+тремелимуаб + химиотерапия, съдържаща платина (n = 338)	Рамо 3: химиотерапия, съдържаща платина (n = 337)
р-стойност ^в	0,00304	
ПБП^а		
Брой на събитията (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Медиана на ПБП (месеци) (95% CI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95% CI) ^б	0,72 (0,600, 0,860)	
р-стойност ^в	0,00031	
ЧОО n (%)^{г,д}	130 (38,8)	81 (24,4)
Пълен отговор n (%)	2 (0,6)	0
Частичен отговор n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Медиана на DoR (месеци) (95% CI)^{г,д}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^а Анализ на ПБП с дата на заключение на данните 24 юли 2019 г. (медиана на проследяването 10,15 месеца). Анализ на ОП с дата на заключение на данните 12 март 2021 г. (медиана на проследяването 34,86 месеца). Границите за обявяване на ефикасност (Рамо 1 спрямо Рамо 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-странно) са определени с помощта на алфа разходна функция Lan-DeMets, която се доближава до подхода на O'Brien Fleming. ПБП е оценена с помощта на BICR според критериите RECIST версия 1.1.

^б HR са получени с помощта на модела на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по PD-L1, хистология и стадий на заболяване.

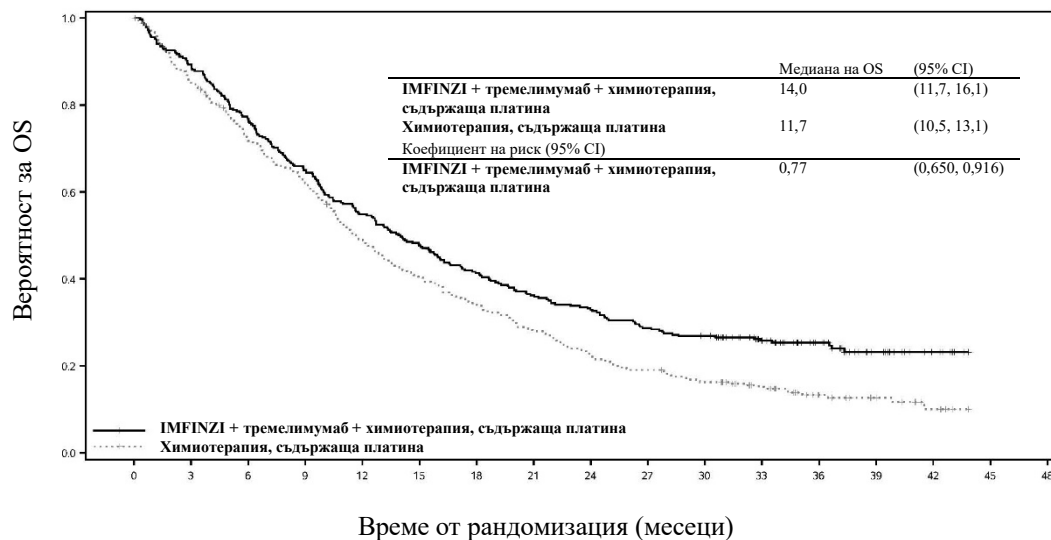
^в 2-странна р-стойност въз основа на log-rank тест, стратифициран по PD-L1, хистология и стадий на заболяване.

^г Потвърден обективен отговор.

^д Post hoc анализ.

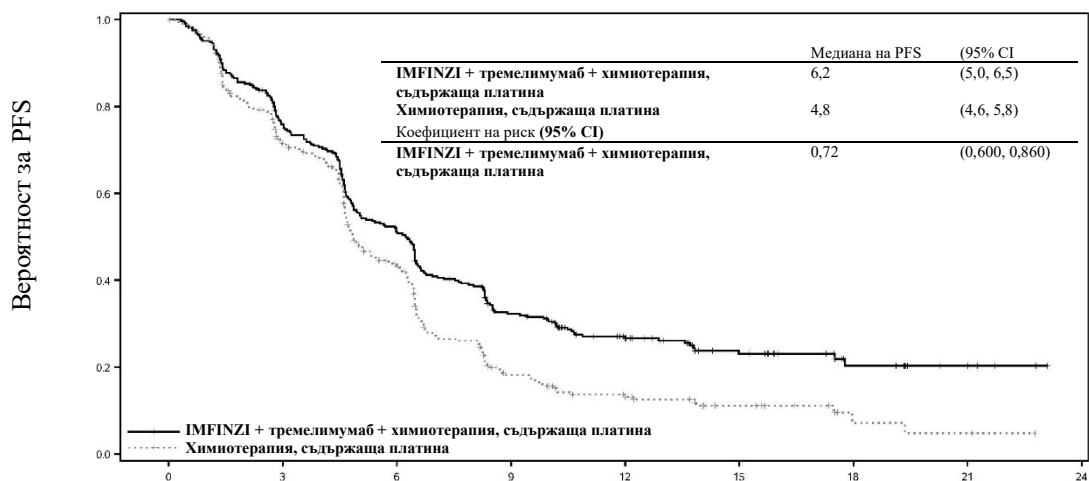
NR= не е достигнато CI= доверителен интервал

Фигура 7. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (ОП)



Брой на пациентите в риск	Време от рандомизация (месеци)															
Месец	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + дурвалумаб + химиотерапия, съдържаща платина	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Химиотерапия, съдържаща платина	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

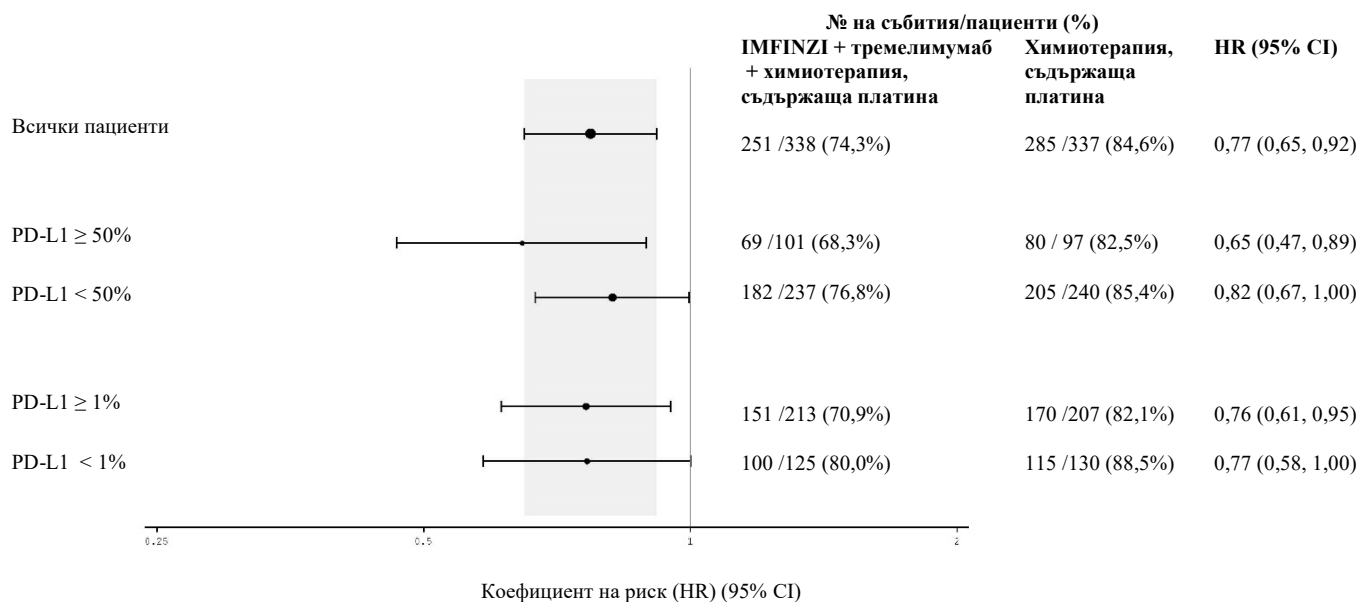
Фигура 8. Криви на Kaplan-Meier за ПБП



Брой на пациентите в риск	Време от рандомизация (месеци)									
	Месец	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + тремелимуаб + химиотерапия, съдържаща платина		338	243	161	94	56	32	13	5	0
Химиотерапия, съдържаща платина		337	219	121	43	23	12	3	2	0

Фигура 9 обобщава резултатите за ефикасност по отношение на ОП според PD-L1 туморната експресия в предварително определени подгрупови анализи.

Фигура 9. Диаграма на Forest за ОП според PD-L1 експресията за IMFINZI+тремелимуаб+химиотерапия, съдържаща платина, спрямо химиотерапия, съдържаща платина



Популация в старческа възраст

Общо 75 пациенти на възраст ≥75 години са включени в рамената на лечение с IMFINZI в комбинация с тремелимуаб и химиотерапия (n=35) и химиотерапия, съдържаща платина, като монотерапия (n=40) на проучването POSEIDON. Наблюдаван е коефициент на риск (HR) 1,05 (95% CI: 0,64, 1,71) за ОП за IMFINZI в комбинация с тремелимуаб и химиотерапия, съдържаща платина, спрямо химиотерапия, съдържаща платина, в рамките на тази проучвана

подгрупа. Поради изследователския характер на този подгрупов анализ не могат да бъдат направени категорични заключения.

ДРБД – проучване CASPIAN

CASPIAN е проучване, предназначено да оцени ефикасността на IMFINZI със или без тремелимумаб в комбинация с етопозид и или карбоплатин, или цисплатин. CASPIAN е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при 805 нелекувани дотогава пациенти с ЕС-ДРБД с Функционален статус 0 или 1 по СЗО/ECOG, телесно тегло >30 kg, подходящи да получат химиотерапия на базата на платина като първа линия лечение на ДРБД, с очаквана продължителност на живота ≥ 12 седмици, с най-малко една таргетна лезия по критериите на RECIST 1.1 и достатъчна органна и костномозъчна функция. Участието на пациенти с безсимптомни или лекувани метастази в мозъка е допустимо. От проучването са изключвани пациенти с анамнеза за лъчетерапия на гръдния кош, анамнеза за активен първичен имунодефицит, автоимунни нарушения, включително паранеопластичен синдром (PNS), активни или предходни документирани автоимунни или възпалителни нарушения; употреба на системни имunosупресори в рамките на 14 дни преди първата доза от лечението с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди, активна туберкулоза, хепатит В или С или HIV инфекция; пациенти, получили жива атенуирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след началото на IMFINZI.

Рандомизирането е стратифицирано по планираната терапия на базата на платина (карбоплатин или цисплатин) в цикъл 1.

Пациентите са рандомизирани 1:1:1 за получаване на:

- Рамо 1: IMFINZI 1 500 mg + тремелимумаб 75 mg + етопозид и или карбоплатин, или цисплатин.
- Рамо 2: IMFINZI 1 500 mg + етопозид и или карбоплатин, или цисплатин.
- Рамо 3: Или карбоплатин (AUC 5 или 6 mg/ml/min), или цисплатин (75-80 mg/m²) в Ден 1 и етопозид (80-100 mg/m²) интравенозно в Дни 1, 2 и 3 от всеки 21-дневен цикъл в продължение на между 4 – 6 цикъла.

При пациентите, рандомизирани в Рамо 1 и 2, етопозид и или карбоплатин или цисплатин са ограничени до 4 цикъла през 3 седмици след рандомизирането. Монотерапията с IMFINZI продължава през 4 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Монотерапията с IMFINZI е разрешена след прогресия на заболяването, ако според изследователя пациентът е клинично стабилен и получава клинична полза.

На пациентите, рандомизирани в Рамо 3, е разрешено да получат общо до 6 цикъла етопозид и или карбоплатин или цисплатин. След завършване на етопозид + платина, PCI е разрешено само в Рамо 3 по преценка на изследователя.

Оценките на тумора се провеждат в Седмица 6 и Седмица 12 от датата на рандомизиране и след това през 8 седмици до потвърждаване на обективна прогресия на заболяването. Оценки на преживяемостта се извършват през 2 месеца след преустановяване на лечението.

Първичните крайни точки на проучването са ОП при IMFINZI + етопозид + платина (Рамо 2) спр. само етопозид + платина (Рамо 3) и IMFINZI + тремелимумаб + етопозид + платина (Рамо 1) спр. само етопозид + платина (Рамо 3). Основната вторична крайна точка е ПБП. Други вторични крайни точки са ОЧО, повратни точки на ОП и ПБП и РСП. ПБП и ОЧО са оценявани от изследователя по критериите на RECIST v1.1.

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани между двете рамена на проучването (268 пациенти в Рамо 2 и 269 пациенти в Рамо 3). Изходните демографски данни на общата популация в проучването са както следва: мъже (69,6%), възраст ≥ 65 години (39,6%), медиана на възрастта 63 години (диапазон: 28 до 82 години), бяла раса (83,8%), азиатци (14,5%), чернокожи или афроамериканци (0,9%), други (0,6

%), не испано или латино (96,1%), настоящи или бивши пушачи (93,1%), никога не са пушили (6,9%), WHO/ECOG PS 0 (35,2%), WHO/ECOG PS 1 (64,8%), стадий IV 90,3%, 24,6% от пациентите получават цисплатин и 74,1% от пациентите получават карбоплатин. В Рамо 3 56,8% от пациентите получават 6 цикъла с етопозид + платина и 7,8% от пациентите получават PCI.

Планираният междинен (първичен) анализ на проучването показва статистически значимо подобрение на ОП с IMFINZI + етопозид + платина (Рамо 2) спр. само етопозид + платина (Рамо 3) [HR=0,73 (95% CI: 0,591; 0,909), p=0,0047]. Въпреки че не е изпитвано официално за значимост, при IMFINZI + етопозид + платина се показва подобрение на ПБП спр. само етопозид + платина [HR=0,78 (95% CI: 0,645; 0,936)].

Резултатите от ПБП, ОЧО и DoR от планирания окончателен анализ (DCO: 27 януари 2020 г.) са обобщени в Таблица 7. Кривите по Kaplan-Meier са представени на Фигура 11.

Резултатите от ОП при планирания дългосрочен анализ на проследяването на ОП (медиана на проследяването: 39,3 месеца) са представени в Таблица 7. IMFINZI + етопозид + платина (Рамо 2) спр. етопозид + платина (Рамо 3) продължават да показват трайно подобрение в ОП. Кривите на Kaplan-Meier на ОП са представени на Фигура 10.

Таблица 7. Резултати за ефикасността в проучването CASPIAN

	Окончателен анализ ^a		Анализ на дългосрочното проследяване ^b	
	Рамо 2: IMFINZI + етопозид и или карбоплатин или цисплатин (n=268)	Рамо 3: етопозид + и или карбоплатин или цисплатин (n=269)	Рамо 2: IMFINZI + етопозид и или карбоплатин или цисплатин (n=268)	Рамо 3: етопозид + и или карбоплатин или цисплатин (n=269)
ОП				
Брой смъртни случаи (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Медиана на ОП (месеци) (95% CI)	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% CI) ^{b,в}	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
p-стойност ^г	0,0032		0,0003	
ОП след 18 месеца (%) (95% CI)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
ОП след 36 месеца (%) (95% CI)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
ПБП				
Брой събития (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Медиана на ПБП (месеци) (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95% CI) ^в	0,80 (0,665; 0,959)			
ПБП след 6 месеца (%) (95% CI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
ПБП след 12 месеца (%) (95% CI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		

CI)				
ОЧО n (%) (95% CI)^д	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Пълен отговор n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Частичен отговор n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Медиана на DoR (месеци) (95% CI)^{д,е}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

^а Окончателен анализ на ПБП, ОЧО и DoR при заключване на данните на 27 януари 2020 г.

^б Анализ на дългосрочното проследяване при заключване на данните на 22 март 2021 г.

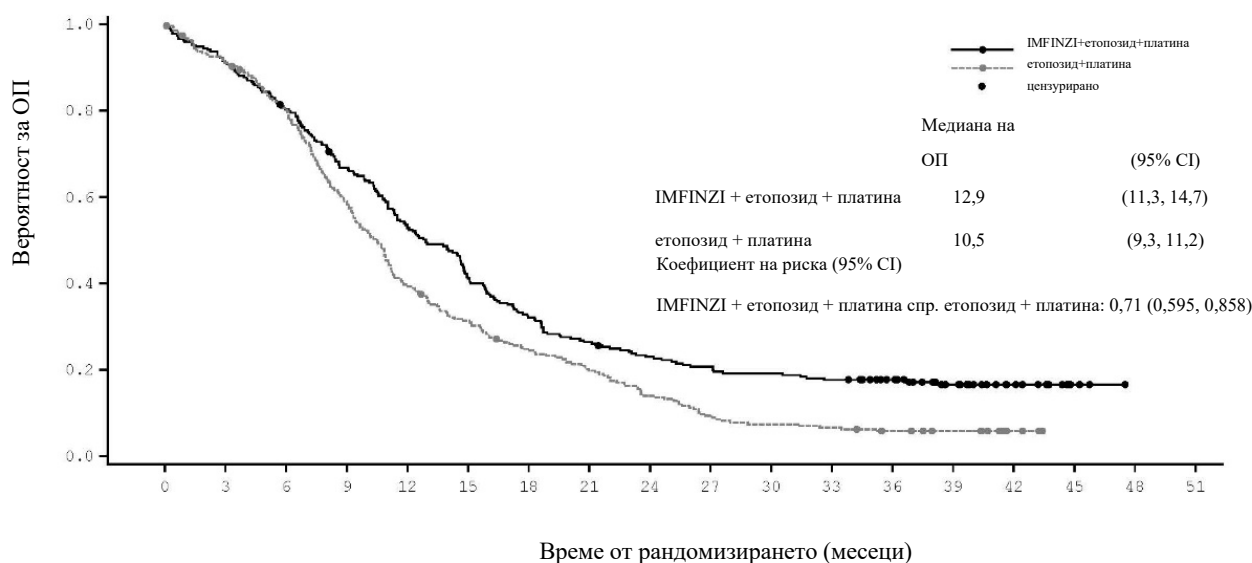
^в Анализът е извършен при използване на стратифициран log-rank тест, коригиран за планирана терапия с платина в Цикъл 1 (карбоплатин или цисплатин), и използване на подход с rank тестове за връзката.

^г В междинния анализ (заключване на данните 11 март 2019 г.), р-стойността на ОП е 0,0047, която отговаря на границата за обявяване на статистическа значимост от 0,0178 за 4% обща двустранна алфа въз основа на Lan-DeMets alpha spending function с граница от типа O'Brien Fleming с действителния брой наблюдавани събития.

^д Потвърден обективен отговор.

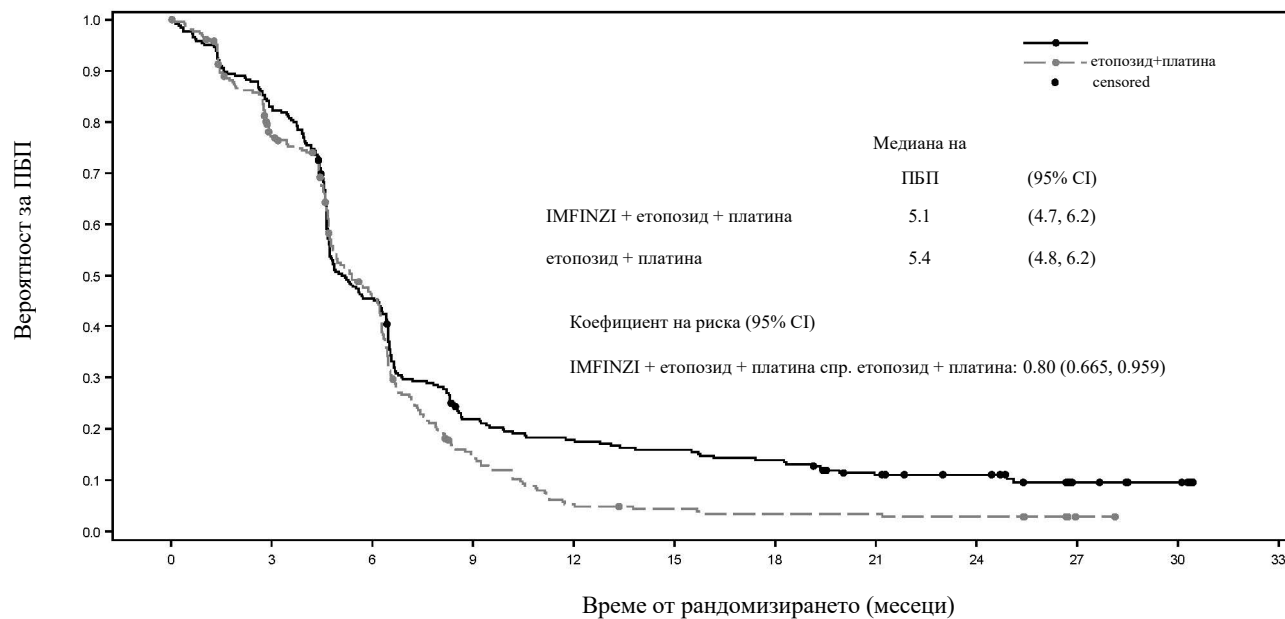
^е Post hoc анализ.

Фигура 10. Криви на Kaplan-Meier на ОП



Брой пациенти в риск	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + етопозид + платина	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
етопозид + платина	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Фигура 11. Криви на Kaplan-Meier на ПБП



Брой пациенти в риск	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + етопозид + платина	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
етопозид + платина	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Анализ по подгрупи

Подобрението на ОП в полза на пациентите, получаващи IMFINZI + етопозид + платина, в сравнение с пациентите, получаващи само етопозид + платина, се наблюдава последователно в предварително определените подгрупи въз основа на демографските данни, географския регион, употребата на карбоплатин или цисплатин и характеристиките на заболяването.

РЖП – Проучване TOPAZ-1

TOPAZ-1 е проучване за оценка на ефикасността на IMFINZI в комбинация с гемцитабин и цисплатин. TOPAZ-1 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване при 685 пациенти с неоперабилен или метастатичен РЖП (включително интрахепатален и екстрахепатален холангиокарцином и карцином на жлъчния мехур) и функционален статус по ECOG 0 или 1. Пациентите не са получавали предходна терапия в условията на авансирал/неоперабилен РЖП. Включени са пациенти, които са развили рецидив на заболяването > 6 месеца след операцията и/или след приключването на адювантна терапия. Пациентите трябва да имат адекватна функция на органите и костния мозък и да имат приемливи нива на серумния билирубин ($\leq 2,0$ пъти над горната граница на нормата (ГН)), а всяка клинично значима билиарна обструкция трябва да бъде отстранена преди рандомизацията.

Проучването изключва пациенти с ампуларен карцином, с мозъчни метастази, активни или предишни документиранни автоимунни или възпалителни нарушения, HIV инфекция или активни инфекции, включително туберкулоза или хепатит С, или пациенти с настояща или предишна употреба на имunosупресивни лекарства в рамките на 14 дни преди първата доза IMFINZI. Пациенти с активен HBV са допуснати до участие, ако са на антивирусна терапия.

Рандомизацията е стратифицирана по статус на заболяването (първоначално неоперабилно спр. рецидивиращо) и по локализация на първичния тумор (интрахепатален холангиокарцином спр. екстрахепатален холангиокарцином спр. карцином на жлъчния мехур).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават:

- Рамо 1: IMFINZI 1 500 mg, приложен в Ден 1 + гемцитабин 1000 mg/m² и цисплатин 25 mg/m² (всеки приложен в Дни 1 и 8) на всеки 3 седмици (21 дни) до 8 цикъла, последвани от IMFINZI 1500 mg на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или
- Рамо 2: Плацебо, приложено в Ден 1 + гемцитабин 1 000 mg/m² и цисплатин 25 mg/m² (всеки от тях приложен в Дни 1 и 8) на всеки 3 седмици (21 дни) до 8 цикъла, последвани от плацебо на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Оценката на тумора се извършва на всеки 6 седмици през първите 24 седмици след датата на рандомизиране, а след това на всеки 8 седмици до потвърждаване на обективна прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка на проучването е ОП, а основната вторична крайна точка е ПБП. Други вторични крайни точки са ОЧО, DoR и РСП. ПБП, ОЧО и DoR са оценени от изследователя в съответствие с RECIST v1.1.

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани между двете рамена на проучването (341 пациенти в Рамо 1 и 344 пациенти в Рамо 2). Изходните демографски данни на цялата изследвана популация са следните: мъже (50,4 %), възраст < 65 години (53,3 %), европейска раса (37,2%), азиатски произход (56,4 %), чернокожи или афроамериканци (2,0 %), други (4,2 %), които не са от испански или латиноамерикански произход (93,1 %), ФС по ECOG 0 (49,1 %) спр. ФС 1 (50,9 %), локализация на първичния тумор (интрахепатален жлъчен канал 55,9 %, екстрахепатален жлъчен канал 19,1 % и жлъчен мехур 25,0 %), статус на заболяването [рецидивиращо (19,1%) спр. неоперабилно (80,7 %), метастатично (86,0 %) спр. локално авансирало (13,9 %)]. Експресията на PD-L1 е оценена на туморни и имунни клетки с помощта на теста Ventana PD-L1 (SP263) и алгоритъма TAP (tumour area positivity/позитивност на туморната зона), като 58,7% от пациентите имат TAP ≥ 1%, а 30,1% TAP < 1%.

ОП и ПБП са официално тествани при предварително планиран междинен анализ (дата на заключение на данните 11 август 2021 г.) след медиана на проследяване 9,8 месеца. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 6 и Фигура 10. Процентът от планираното време на проследяване на ОП е 62%, а на ПБП е 84%. IMFINZI + химиотерапия (Рамо 1) показва статистически значимо подобрене спрямо плацебо + химиотерапия (Рамо 2) по отношение на ОП и при ПБП.

Таблица 8. Резултати за ефикасност в проучването TOPAZ-1^a

	IMFINZI + гемцитабин и цисплатин (n=341)	Плацебо + гемцитабин и цисплатин (n=344)
ОП		
Брой смъртни случаи (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Медиана на ОП (месеци) (95% CI)^б	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (95% CI) ^в	0,80 (0,66; 0,97)	
p-стойност ^{б,г}	0,021	
Медиана на проследяване при всички пациенти (месеци)	10,2	9,5
ПБП		
Брой събития (%)	276 (80,9)	297 (86,3)

Медиана на ПБП (месеци) (95% CI)^б	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (95% CI)^в	0,75 (0,63; 0,89)	
р-стойност^{в,д}	0,001	
Медиана на проследяване при всички пациенти (месеци)	7,2	5,6
ОЧО^е	91 (26,7)	64 (18,7)
Пълен отговор n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Частичен отговор n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Медиана на DoR (месеци) (95% CI)^б	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^а Анализ към момента на заключване на данните 11 август 2021 г.

^б Изчислено по метода на Kaplan-Meier. CI за медианата, получена въз основа на метода на Brookmeyer-Crowley.

^в Анализът за HR е извършен с помощта на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на рисковете, а 2-странната р-стойност се основава на стратифициран log-rank тест, като и двете са коригирани за статуса на заболяването и локализацията на първичния тумор.

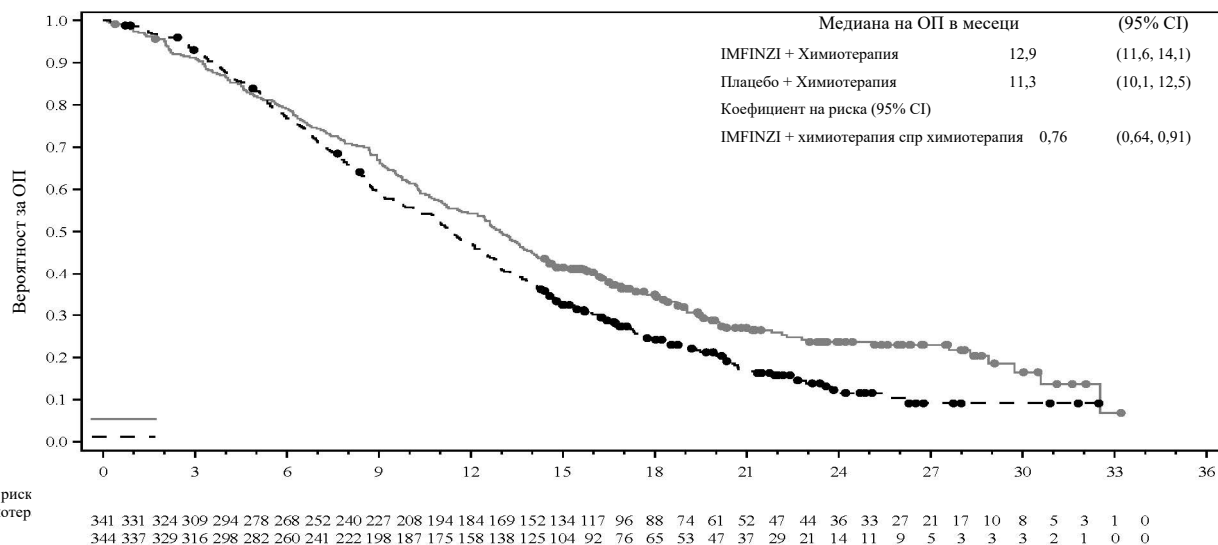
^г При междинния анализ (дата на заключване на данните 11 август 2021 г.) р-стойността за ОП е 0,021, което отговаря на границата за обявяване на статистическа значимост 0,03 за 4,9% обща 2-странна алфа, базирана на разходна функция на алфа на Lan-DeMets с граница тип O'Brien Fleming при действителен брой наблюдавани събития.

^д При междинния анализ (дата на заключване на данните 11 август 2021 г.) р-стойността на ПБП е 0,001, което отговаря на границата за обявяване на статистическа значимост 0,0481 за 4,9% обща двустранна алфа, въз основа на алфа разходна функция на Lan-DeMets с граница от типа на Pocock при действителен брой наблюдавани събития.

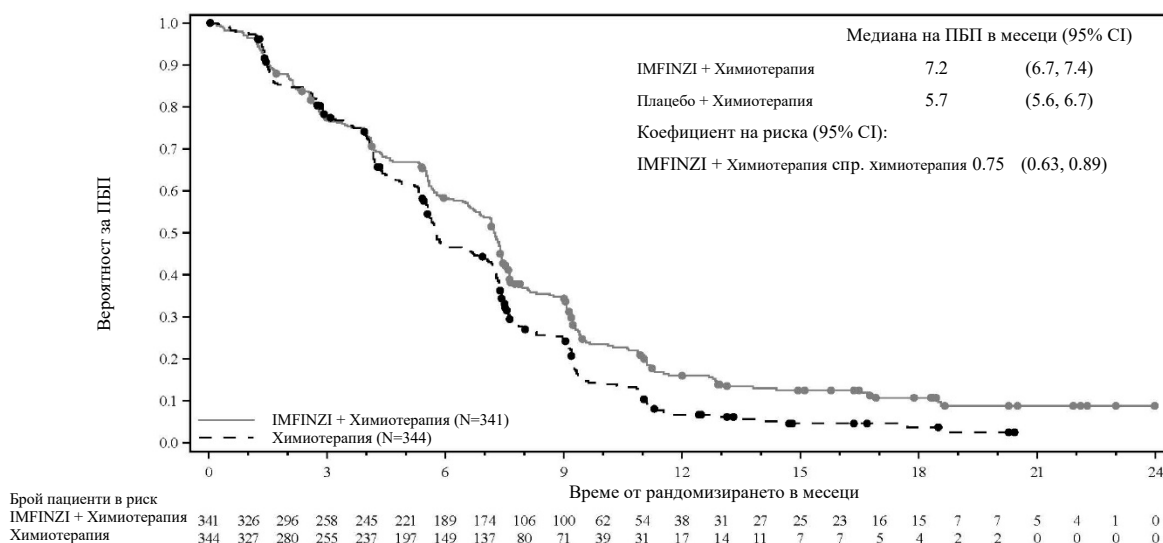
^е Потвърден обективен отговор

Допълнителен планиран анализ на проследяването на ОП (дата на заключване на данните 25 февруари 2022 г.) е извършен 6,5 месеца след междинния анализ, като процентът от планираното време на проследяване на ОП е 77%. IMFINZI + химиотерапия продължава да показва подобрена ОП в сравнение със самостоятелна химиотерапия [HR=0,76 (95% CI: 0,64; 0,91)] и медианата на проследяване се увеличава до 12 месеца.

Фигура 12: Криви на Kaplan-Meier на ОП, анализ на проследяването на ОП при дата на заключване на данните - 25 февруари 2022 г.



Фигура 13: Криви на Kaplan-Meier на ПБП, инференциален (първичен) анализ при дата на заключване на данните - 11 август 2021 г.



ХЦК – проучване HIMALAYA

Ефикасността на IMFINZI като монотерапия и приложен в комбинация с единична доза тремелимумаб 300 mg, е оценена в проучването HIMALAYA, рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при пациенти с потвърден неоперабилен ХЦК, които не са получавали преди това системно лечение за ХЦК. Проучването включва пациенти в стадий С или В (неподходящи за локорегионална терапия) по BCLC (система за стадиране на рака на черния дроб на клиниката в Барселона (Barcelona Clinic Liver Cancer)) и клас А по скалата Child-Pugh.

Проучването изключва пациенти с мозъчни метастази или анамнеза за мозъчни метастази, коинфекция с вирусен хепатит В и хепатит С; активно или документирано преди това стомашно-чревно (СЧ) кървене в рамките на 12 месеца; асцит, изискващ немедикаментозна интервенция в рамките на 6 месеца; чернодробна енцефалопатия в рамките на 12 месеца преди началото на лечението; активни или документиранни преди това автоимунни или възпалителни заболявания.

Включени са пациенти с варици на хранопровода, с изключение на пациентите с активно или документирано преди това стомашно-чревно кървене в рамките на 12 месеца преди влизане в проучването.

Рандомизирането е стратифицирано по макроваскуларна инвазия (МВИ) (да спрямо не), етиология на чернодробното заболяване (потвърден вирусен хепатит В спрямо потвърден вирусен хепатит С спрямо други) и функционален статус по ECOG (0 спрямо 1). Проучването HIMALAYA рандомизира 1 171 пациенти в съотношение 1:1:1 да получават:

- IMFINZI: дурвалумаб 1 500 mg на всеки 4 седмици.
- Тремелимумаб 300 mg като единична доза + IMFINZI 1 500 mg; последвано от IMFINZI 1 500 mg на всеки 4 седмици.
- Сорафениб 400 mg два пъти дневно.

Оценки на тумора се провеждат на всеки 8 седмици за първите 12 месеца и след това на всеки 12 седмици. Оценките на преживяемостта са извършват на всеки месец за първите 3 месеца след прекратяване на лечението и след това на всеки 2 месеца.

Първичната крайна точка е превъзходство по отношение на ОП при сравнение на IMFINZI, приложен в комбинация с единична доза тремелимуаб, спрямо сорафениб. Основните вторични цели са неинфериорност на ОП, последвано от превъзходство, при сравнение на IMFINZI спрямо сорафениб. Другите вторични крайни точки включват ПБП, ЧОО според оценката на изследователя и DoR съгласно критериите RECIST версия 1.1.

Демографските характеристики и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани сред проучваните рамена. Изходните демографски характеристики на общата проучвана популация са както следва: мъже (83,7%), възраст < 65 години (50,4%), бяла раса (44,6%), азиатци (50,7%), чернокожи или афроамериканци (1,7%), друга раса (2,3%), функционален статус по ECOG 0 (62,6%); клас А по скалата Child-Pugh (99,5%), макроваскуларна инвазия (25,2%), екстрахепатално разпространение (53,4%), изходна стойност на AFP (алфа-фетопротеин) < 400 ng/ml (63,7%), изходна стойност на AFP ≥ 400 ng/ml (34,5%), вирусна етиология; хепатит В (30,6%), хепатит С (27,2%), неинфектирани (42,2%), оценени данни за PD-L1 (86,3%), PD-L1 позитивност на туморната зона (TAP, Tumour area positivity) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [тест Ventana PD-L1 (SP263)].

Резултатите са представени в Таблица 9, Фигура 14 и Фигура 15.

Таблица 9. Резултати за ефикасност в проучването HIMALAYA за IMFINZI, приложен в комбинация с единична доза тремелимуаб 300 mg и IMFINZI като монотерапия спрямо сорафениб

	IMFINZI + тремелимуаб 300 mg (n=393)	сорафениб (n=389)	IMFINZI (n=389)
Продължителност на проследяването			
Медиана на проследяване (месеци) ^a	33,2	32,2	32,6
ОП			
Брой смъртни случаи (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Медиана на ОП (месеци) (95% CI)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)	16,6 (14,1, 19,1)
HR (95% CI) ^{b,в}	0,78 (0,66, 0,92)		-
p-стойност ^г	0,0035		-
HR (95% CI) ^{б,в,д}	-	0,86 (0,73, 1,03)	
ПБП			
Брой събития (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Медиана на ПБП (месеци) (95% CI)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
HR (95% CI)	0,90 (0,77, 1,05)		-
HR (95% CI)	-	1,02 (0,88, 1,19)	
ЧОО			
ЧОО n (%)^е	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Пълен отговор, n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Частичен отговор, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Медиана на DoR (месеци)	22,3	18,4	16,8

^a Изчислено с помощта на обратния метод на Kaplan-Meier (с обратен индикатор на цензуриране).

^б Въз основа на стратифициран модел на Cox, коригиран за лечение, етиология на чернодробно заболяване (вирусен хепатит В [HBV] спрямо вирусен хепатит С [HCV] спрямо друго), ECOG (0 спрямо 1).

^b Извършено с помощта на стратифициран log-rank тест, коригиран за лечение, етиология на чернодробно заболяване (вирусен хепатит В [HBV] спрямо вирусен хепатит С [HCV] спрямо друго), ECOG (0 спрямо 1) и макроваскуларна инвазия (да спрямо не).

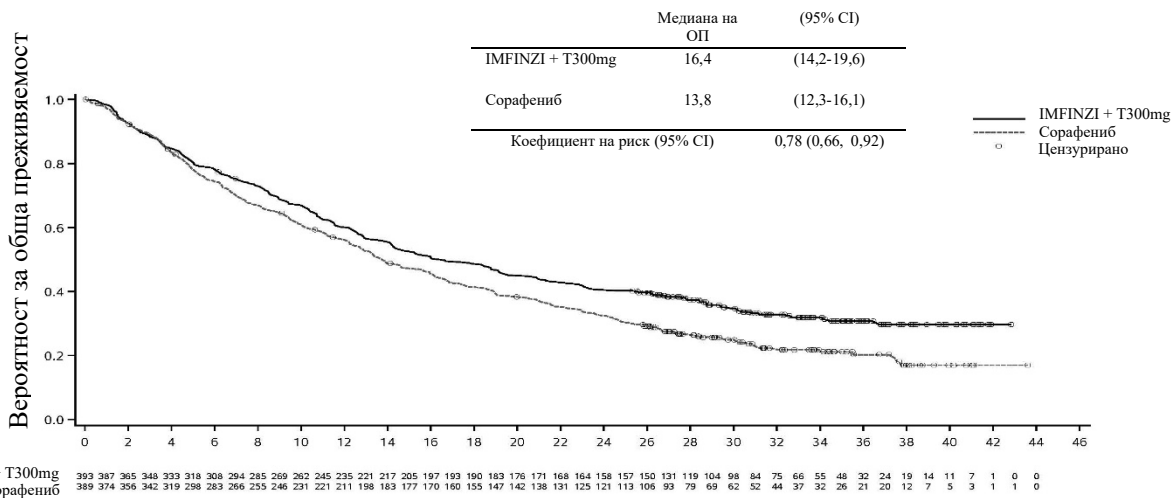
^f Въз основа на алфа разходна функция Lan-DeMets с граница тип O'Brien Fleming и действителният брой наблюдавани събития, границата за обявяване на статистическа значимост за IMFINZI + тремелимумаб 300 mg спрямо сорафениб е 0,0398 (Lan^oiDeMets 1983).

^a Границата за неинфериорност за HR (IMFINZI спрямо сорафениб) е 1,08, като се използва 95,67% доверителен интервал, базиран на алфа разходна функция Lan-DeMets с граница от типа O'Brien Fleming и действителният брой наблюдавани събития (Lan^oiDeMets 1983). P-стойността, базирана на тестване за превъзходство на IMFINZI спрямо сорафениб, е 0,0674 и не достига статистическа значимост.

^c Потвърден пълен отговор

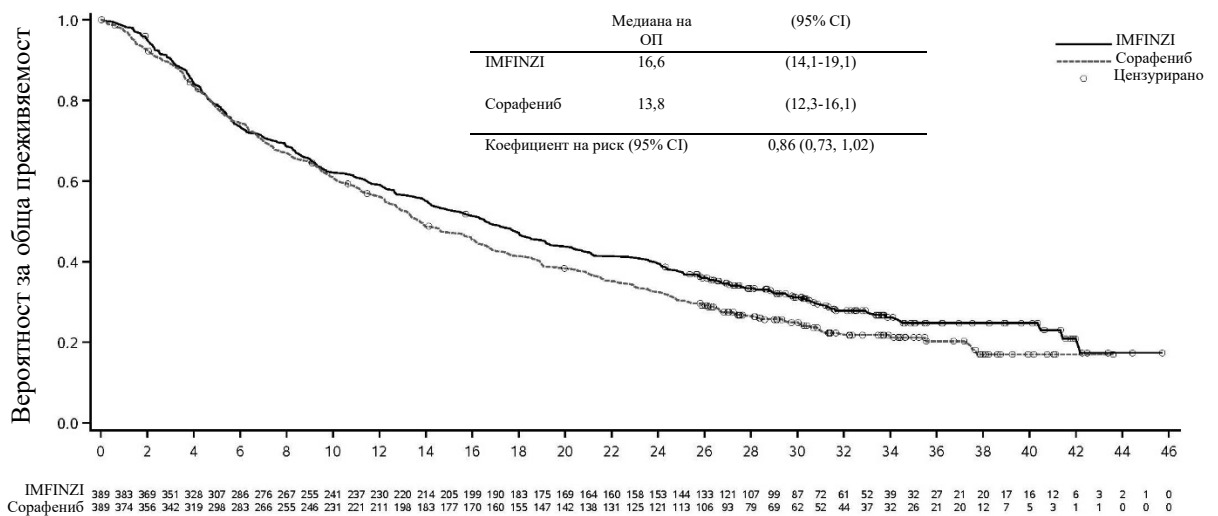
CI=доверителен интервал

Фигура 14. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (ОП) на IMFINZI, приложен в комбинация с единична доза тремелимумаб 300 mg



Време от рандомизирането (месеци)

Фигура 15. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (ОП) на IMFINZI, приложен като монотерапия



Време от рандомизирането (месеци)

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Проучване D419EC00001 е многоцентрово, открито проучване за установяване на дозата и с разширяване на обхвата на дозата, за оценка на безопасността, предварителната ефикасност и фармакокинетиката на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, последвано от монотерапия с IMFINZI, при педиатрични пациенти с авансирани злокачествени солидни тумори (с изключение на тумори на централната нервна система), които са имали прогресия на заболяването и за които не съществува стандартно лечение. В проучването са включени 50 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години с основни категории на туморите: невробластом, солиден тумор и сарком. Пациентите получават или IMFINZI 20 mg/kg в комбинация с тремелимумаб 1 mg/kg, или IMFINZI 30 mg/kg в комбинация с тремелимумаб 1 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици за 4 цикъла, последвано от монотерапия с IMFINZI на всеки 4 седмици. Във фазата за установяване на дозата комбинираната терапия с IMFINZI и тремелимумаб се предшества от един цикъл на монотерапия с IMFINZI; 8 пациенти в тази фаза обаче преустановяват лечението, преди да получат тремелимумаб. Така от 50-те пациенти, включени в проучването, 42 получават IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и 8 получават само IMFINZI. Във фазата на разширяване на обхвата на дозата се съобщава за ORR 5,0 % (1/20 пациенти) в оценката за отговор група за анализ. Не са наблюдавани нови сигнали, свързани с безопасността, спрямо известните профили на безопасност на IMFINZI и тремелимумаб при възрастни. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на дурвалумаб е оценена при IMFINZI като самостоятелно средство, в комбинация с химиотерапия, в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, и в комбинация с тремелимумаб.

ФК на дурвалумаб е проучена при 2 903 пациенти със солидни тумори с дози, вариращи от 0,1 до 20 mg/kg, прилагани интравенозно веднъж през две, три или четири седмици като монотерапия. ФК експозиция се повишава повече от пропорционално на дозата (нелинейна ФК) при дози <3 mg/kg и пропорционално на дозата (линейна ФК) при дози от 3 mg/kg. Стационарно състояние се достига след приблизително 16 седмици. Въз основа на популационен ФК анализ, включващ 1 878 пациенти, получавали монотерапия с дурвалумаб в дозов диапазон от 10 mg/kg през 2 седмици, средно геометричното на обема на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е 5,64 l. Клирънсът (CL) на дурвалумаб намалява с времето, което води до средно геометрично на клирънса в стационарно състояние (CL_{ss}) 8,16 ml/h на ден 365; намалението на CL_{ss} не се счита за клинично значимо. Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) въз основа на CL на изходното ниво е приблизително 18 дни. Няма клинично значима разлика между ФК на дурвалумаб като самостоятелно средство, в комбинация с химиотерапия, в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина и в комбинация с тремелимумаб. Основните пътища на елиминиране на дурвалумаб са белтъчен катаболизъм чрез ретикуло-ендотелната система или таргетно медирана диспозиция.

Специални популации

Възрастта (19–96 години), телесното тегло (31–149 kg), полът, положителният статус на анти-лекарствени антитела (ADA), нивата на албумин, нивата на LDH, нивата на креатинин, разтворимите PD-L1, видът на тумора, расата или статусът по ECOG нямат клинично значим ефект върху ФК на дурвалумаб.

Бъбречно увреждане

Лека (креатининов клирънс (CrCL) 60 до 89 ml/min) и умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 30 до 59 ml/min) нямат клинично значим ефект върху ФК на дурвалумаб. Ефектът на тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL 15 до 29 ml/min) върху ФК на дурвалумаб не е известен; тъй като основният път на очистване на моноклоналните IgG

антитела обаче не е през бъбреците, не се очаква промяната в бъбречната функция да повлияе на експозицията на дурвалумаб.

Чернодробно увреждане

Лекото чернодробно увреждане (билирубин \leq ГГН и AST $>$ ГГН или билирубин $>1,0$ до $1,5 \times$ ГГН и всяка стойност на AST) или умереното чернодробно увреждане (билирубин $>1,5$ до $3 \times$ ГГН и всяка стойност на AST) нямат клинично значим ефект върху ФК на дурвалумаб. Ефектът на тежко чернодробно увреждане (билирубин $>3,0 \times$ ГГН и всяка стойност на AST) върху фармакокинетика на дурвалумаб не е известен обаче, тъй като моноклоналните антитела IgG не се изчистват основно чрез чернодробните пътища, не се очаква промяна в чернодробната функция да повлияе експозицията на дурвалумаб.

Педиатрична популация

ФК на дурвалумаб в комбинация с тремелимумаб е оценена в проучване при 50 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години в проучване D419EC00001. Пациентите получават или дурвалумаб 20 mg/kg в комбинация с тремелимумаб 1 mg/kg, или дурвалумаб 30 mg/kg в комбинация с тремелимумаб 1 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици за 4 цикъла, последвано от монотерапия с дурвалумаб на всеки 4 седмици. Въз основа на популационния ФК анализ системната експозиция на дурвалумаб при педиатрични пациенти ≥ 35 kg, получаващи дурвалумаб 20 mg/kg на всеки 4 седмици, е сходна с експозицията при възрастни, получаващи дурвалумаб 20 mg/kg на всеки 4 седмици, докато при педиатрични пациенти (≥ 35 kg), получаващи дурвалумаб 30 mg/kg на всеки 4 седмици, експозицията е приблизително 1,5 пъти по-висока в сравнение с експозицията при възрастни, получаващи дурвалумаб 20 mg/kg на всеки 4 седмици. При педиатрични пациенти < 35 kg, получаващи дурвалумаб 30 mg/kg на всеки 4 седмици, системната експозиция е сходна с експозицията при възрастни, получаващи дурвалумаб 20 mg/kg на всеки 4 седмици.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност и мутагенност

Канцерогенният и генотоксичният потенциал на дурвалумаб не е оценяван.

Репродуктивна токсичност

Както се съобщава в литературата, пътят PD-1/PD-L1 играе централна роля за запазване на бременността чрез поддържане на майчината имунна толерантност към плода и е доказано в миши алогенни модели на бременност, че нарушаването на PD-L1 сигнализирането води до повишаване на феталните загуби. В проучвания за репродукцията при животни приложението на дурвалумаб на бременни дългоопашати макаци от потвърждаването на бременността до раждането при нива на експозиция приблизително 18 пъти по-високи от наблюдаваните при клиничната доза 10 mg/kg дурвалумаб (въз основа на AUC) е свързано с преминаване през плацентата, но не с токсичност при майката или ефекти върху ембриофеталното развитие, изхода от бременността или постнаталното развитие. Незначителни нива на дурвалумаб се установяват в млякото на дългоопашати макаци на 28-мия ден след раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Трехалоза дихидрат
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност в периода на употреба до 30 дни при 2°C до 8°C и до 24 часа от времето на приготвяне при стайна температура (до 25°C).

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C или 12 часа при стайна температура (до 25°C), освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

IMFINZI се предлага в два вида опаковки:

2,4 ml (общо 120 mg дурвалумаб) концентрат във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и сива отчупваща се алуминиева обкатка. Опаковка с 1 флакон.

10 ml (общо 500 mg дурвалумаб) концентрат във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и бяла отчупваща се алуминиева обкатка. Опаковка с 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на разтвора

IMFINZI се доставя в еднодозов флакон и не съдържа консерванти, трябва да се спазва асептична техника.

- Прегледайте визуално лекарствения продукт за видими частици и промяна на цвета. IMFINZI е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици. Не разклащайте флакона.
- Изтеглете необходимия обем от флакона(ите) с IMFINZI и прехвърлете в сак за интравенозна (i.v.) инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или на глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Смесете разреждания

разтвор, като обръщате внимателно сака. Крайната концентрация на разредения разтвор трябва да бъде между 1 mg/ml и 15 mg/ml. Не замразявайте и не разклащайте разтвора.

- Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.

Приложение

- Приложете инфузионния разтвор интравенозно в продължение на 1 час чрез интравенозна система, съдържаща стерилен вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини 0,2 или 0,22 микрона.
- Не прилагайте едновременно с други лекарствени продукти през същата инфузионна система.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 септември 2018 г.
Дата на последно подновяване: 24 април 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Република Корея

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMFINZI 50 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
дурвалумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml концентрат съдържа 50 mg дурвалумаб.
Един флакон с 2,4 ml концентрат съдържа 120 mg дурвалумаб.
Един флакон с 10 ml концентрат съдържа 500 mg дурвалумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат, полисорбат 80, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1322/002 120 mg флакон

EU/1/18/1322/001 500 mg флакон

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

IMFINZI 50 mg/ml стерилен концентрат
дурвалумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

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

6. ДРУГО

AstraZeneca AB

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

IMFINZI 50 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор дурвалумаб (durvalumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IMFINZI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи IMFINZI
3. Как ще Ви се приложи IMFINZI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IMFINZI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IMFINZI и за какво се използва

IMFINZI съдържа активното вещество дурвалумаб, което представлява моноклонално антитяло, вид протеин, предназначен да разпознава специфично прицелно вещество в организма. IMFINZI действа като помага на Вашата имунна система да се бори с рака.

IMFINZI се използва за лечение на вид рак на белите дробове, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) при възрастни. Той се използва самостоятелно, когато Вашият НДРБД:

- се е разпространил в белия Ви дроб и не може да се отстрани с операция и
- се е повлиял или стабилизирал след начално лечение с химиотерапия и лъчетерапия.

Използва се в комбинация с тремелидумаб и химиотерапия, когато Вашият НДРБД:

- се е разпространил в двата Ви бели дроба (и/или в други части на тялото) и не може да се отстрани с операция и
- не е показал промени (мутации) в гените, наречени EGFR (рецептор на епидермалния растежен фактор) или ALK (анапластичен лимфом киназа).

IMFINZI в комбинация с химиотерапия се използва за лечение на вид рак на белия дроб, наречен дребноклетъчен рак на белия дроб в екстензивен стадий (ЕС-ДРБД), при възрастни. Той се използва, когато ДРБД:

- се е разпространил в белите Ви дробове (или в други части на тялото) и
- не е лекуван преди това.

IMFINZI в комбинация с химиотерапия се използва при възрастни за лечение на вид рак на жлъчните пътища (холангиокарцином) и жлъчния мехур, които се наричат общо рак на жлъчните пътища (РЖП). Той се използва, когато Вашият РЖП:

- се е разпространил в жлъчните Ви пътища и жлъчния мехур (или в други части на организма).

IMFINZI се използва самостоятелно или в комбинация с тремелидумаб за лечение на вид рак на черния дроб, наречен авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК), при възрастни. Той се използва, когато ХЦК:

- не може да бъде отстранен чрез операция (неоперабилен) и
- може да се е разпространил в рамките на черния дроб или в други части на тялото.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа IMFINZI или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Когато IMFINZI се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, е важно да сте прочели също така листовката на тези лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи IMFINZI

Не трябва да Ви се прилага IMFINZI

- ако сте алергични към дурвалумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 “Съдържание на опаковката и допълнителна информация”). Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи IMFINZI, ако:

- имате автоимунно заболяване (болест, при която имунната система на организма атакува своите собствени клетки);
- сте имали органна трансплантация;
- имате проблеми с белите дробове или дишането;
- имате чернодробни проблеми.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи IMFINZI.

Когато Ви се прилага IMFINZI, може да имате някои сериозни нежелани реакции.

Ако имате нещо от следните, веднага се обадете или посетете Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, които предотвратяват по-тежки усложнения и да помогне за намаляване на симптомите. Вашият лекар може да отложи следващата доза на IMFINZI или да спре лечението Ви с IMFINZI, ако имате:

- **възпаление на белите дробове:** симптомите може да включват новопоявила се кашлица или влошаване на кашлицата, задух или болка в гърдите;
- **възпаление на черния дроб:** симптомите може да включват гадене или повръщане, по-слабо усещане за глад, болка в дясната страна на корема, пожълтяване на кожата или бялото на очите, сънливост, тъмна урина или по-лесно от нормалното кървене или насиняване;
- **възпаление на червата:** симптомите може да включват диария или по-голям брой изхождания от обичайното, черни, катранени или лепкави изпражнения с кръв или слуз, силна стомашна болка или чувствителност, пробив на червата;
- **възпаление на жлезите** (особено на щитовидната жлеза, надбъбречната жлеза, хипофизата и панкреаса): симптомите може да включват ускорена сърдечна дейност, изключително силна умора, наддаване на тегло или загуба на тегло, замаяност или припадане, косопад, усещане за студ, запек, главоболие, което не преминава, или необичайно главоболие, коремна болка, гадене и повръщане;
- **диабет тип 1:** симптомите може да включват висока кръвна захар, по-силно от обичайното усещане за глад или жажда, уриниране по-често от обичайното, учестено и дълбоко дишане, обърканост, дъх със сладникава миризма, сладък или метален вкус в устата, или променена миризма на урината или потта.
- **възпаление на бъбреците:** симптомите може да включват намалено количество урина;
- **възпаление на кожата:** симптомите може да включват обрив, сърбеж, образуване на мехури по кожата или язви в устата или върху други лигавици;

- **възпаление на сърдечния мускул:** симптомите може да включват болка в гръдния кош, недостиг на въздух или неритмична сърдечна дейност;
- **възпаление или проблеми с мускулите:** симптомите може да включват мускулна болка, или слабост, или бърза умора на мускулите;
- **възпаление на гръбначния мозък** (трансверзален миелит): симптомите могат да включват болка, изтръпване, мравучкане или слабост в ръцете или краката; проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, незадържане на урина, затруднено уриниране и запек;
- **реакции, свързани с инфузията:** симптомите може да включват студени тръпки или треперене, сърбеж или обрив, зачервяване на кожата, задух или свиркащи хрипове, замайване или повишена температура.
- **възпаление на мозъка** (енцефалит) **или възпаление на обвивката на главния и гръбначния мозък** (менингит): симптомите може да включват гърчове, скованост във врата, главоболие, повишена температура, втрисане, повръщане, чувствителност на очите към светлина, обърканост и сънливост.
- **възпаление на нервите:** симптомите може да включват болка, слабост и парализа в крайниците (синдром на Гилен-Баре).
- **възпаление на ставите:** признаците и симптомите включват болка в ставите, подуване и/или скованост (имуномедиран артрит).
- **възпаление на окото:** признаците и симптомите включват зачервяване на окото, болка в окото, чувствителност към светлина и/или промени в зрението (увеит).
- **нисък брой тромбоцити:** симптомите може да включват кървене (кървене от носа или венците) и/или насиняване.

Ако имате някои от симптомите, изброени по-горе, веднага се обадете или посетете Вашия лекар.

IMFINZI действа на имунната Ви система. Той може да причини възпаление на части от тялото Ви. Рискът от тези нежелани реакции при Вас може да е по-висок, ако вече имате автоимунно заболяване (състояние, при което организмът атакува собствените си клетки). Възможно е също да получавате чести обостряния на Вашето автоимунно заболяване, които в по-голямата част от случаите са леки.

Деца и юноши

IMFINZI не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучван при тези пациенти.

Други лекарства и IMFINZI

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови лекарства и лекарства, получени без рецепта.

Бременност

- Този лекарствен продукт не се препоръчва по време на бременност.
- Кажете на Вашия лекар ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва ефективно да се предпазвате от забременяване, докато се лекувате с IMFINZI и в продължение на най-малко 3 месеца след последната Ви доза.

Кърмене

- Кажете на Вашия лекар, ако кърмите.
- Попитайте Вашия лекар дали може да кърмите по време на или след лечение с IMFINZI.
- Не е известно дали IMFINZI преминава в кърмата при човека.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност IMFINZI да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Ако обаче имате нежелани реакции, които засягат способността Ви за концентрация и реагиране, трябва да бъдете внимателни, когато шофирате или работите с машини.

3. Как ще Ви се приложи IMFINZI

IMFINZI ще Ви бъде приложен в болница или в клиника под наблюдението на лекар с опит.

- Препоръчителната доза IMFINZI е 10 mg на килограм телесно тегло през 2 седмици или 1 500 mg през 3 или 4 седмици.
- Вашият лекар ще Ви прилага IMFINZI чрез инфузия във вена (капково) за около 1 час.
- Вашият лекар ще реши колко терапии са Ви необходими.
- В зависимост от вида на рака, IMFINZI може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства.
- Когато IMFINZI се прилага в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия за рак на белия дроб, първо ще Ви бъде приложен тремелимумаб, последван от IMFINZI и след това химиотерапия.
- Когато IMFINZI се прилага в комбинация с химиотерапия за рак на белия дроб, първо ще Ви бъде приложен IMFINZI, последван от химиотерапия.
- Когато IMFINZI се прилага в комбинация с тремелимумаб за рак на черния дроб, първо ще Ви бъде приложен тремелимумаб, последвано от IMFINZI.
- Моля, вижте листовката на другите противоракови лекарства, за да разберете как се използват тези лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

Ако пропуснете своя час за приложение на IMFINZI

- Обадете се веднага на Вашия лекар, за да си определите друг час.
- Много е важно да не пропускате доза от това лекарство.

Ако имате някакви допълнителни въпроси за Вашето лечение, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Когато се лекувате с IMFINZI, може да получите някои сериозни нежелани реакции (вижте точка 2).

Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите някои от следните нежелани реакции, които се съобщават в клиничните проучвания при пациенти, получаващи само IMFINZI:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекции на горните дихателни пътища
- намалена активност на щитовидната жлеза, което може да предизвика умора или наддаване на тегло
- кашлица
- диария
- стомашна болка
- кожен обрив или сърбеж
- повишена температура
- ставни болки (артралгия)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сериозни инфекции на белите дробове (пневмония)
- гъбична инфекция в устата
- инфекции на зъбите и меките тъкани в устата
- грипоподобно заболяване
- повишена активност на щитовидната жлеза, което може да предизвика ускорен пулс или загуба на тегло
- възпаление на белите дробове (пневмонит)
- прегракнал глас (дисфония)
- отклонения в чернодробните изследвания (повишена аспартат аминотрансфераза; повишена аланин аминотрансфераза)
- нощни изпотявания
- мускулна болка (миалгия)
- отклонения в изследванията на бъбречната функция (повишен креатинин в кръвта)
- болезнено уриниране (дизурия)
- подуване на краката (периферен оток)
- реакция към инфузията на лекарството, която може да предизвика повишена температура или зачервяване
- възпаление на черния дроб, което може да предизвика гадене или по-слабо усещане за глад (хепатит)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление на щитовидната жлеза (тиреоидит)
- намалена секреция на хормоните, произведени от надбъбречните жлези, което може да предизвика умора
- образуване на съединителна тъкан в белите дробове
- мехури по кожата
- възпаление на червата (колит)
- възпаление на мускулите (миозит)
- възпаление на сърцето (миокардит)
- възпаление на бъбреците (нефрит), което може да намали количеството на урината
- възпаление на панкреаса (панкреатит)
- червени, сърбящи, сухи, люспести петна от удебелена кожа (псориазис)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- заболяване, водещо до високи нива на кръвната захар (захарен диабет тип 1)
- намалена функция на хипофизната жлеза (хипопитуитаризъм, включително безвкусен диабет), което може да предизвика умора, повишение на количеството на урината
- състояние, при което мускулите стават слаби и е налице бърза умора на мускулите (миастения гравис)
- възпаление на обвивката на гръбначния и главния мозък (менингит)
- нисък брой тромбоцити, причинено от имунна реакция (имунна тромбоцитопения)
- възпаление на пикочния мехур (цистит). Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема
- възпаление на окото (увеит)
- възпаление на ставите (имуномедиран артрит)

Други нежелани лекарствени реакции, които са съобщавани с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- възпаление на нервите (синдром на Гилен-Баре)

Следните нежелани реакции се съобщават в клиничните проучвания при пациенти, приемащи IMFINZI в комбинация с химиотерапия (честотата и тежестта на нежеланите реакции може да варират в зависимост от приеманите химиотерапевтични средства):

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- нисък брой бели кръвни клетки
- нисък брой червени кръвни клетки
- нисък брой тромбоцити
- гадене, повръщане, запек, болка в стомаха, диария
- отклонения в изследванията на чернодробната функция (повишена аспартат аминотрансфераза; повишена аланин аминотрансфераза)
- косопад
- обрив, червен надигнат обрив, суха или сърбяща кожа; възпаление на кожата
- повишена температура
- намален апетит
- усещане за умора или слабост
- кашлица

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- нисък брой бели кръвни клетки с признаци на повишена температура
- намалена активност на щитовидната жлеза; свръхактивност на щитовидната жлеза; възпаление на щитовидната жлеза
- липса на енергия; общо усещане за дискомфорт или болест
- възпаление на нервите, причиняващо изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката (периферна невропатия)
- недостиг на въздух
- сериозна инфекция на белите дробове (пневмония)
- инфекции на зъбите и меките тъкани в устата
- подуване (оток)
- подуване на краката (периферен оток)
- възпаление на устата или устните
- мускулна болка (миалгия)
- възпаление на белите дробове (пневмонит)
- кръвен съсирек в белите дробове (белодробна емболия)
- инфекция на горните дихателни пътища
- нисък брой червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (панцитопения)
- намалена секреция на хормони, произвеждани от надбъбречните жлези, което може да причини умора
- възпаление на черния дроб, което може да причини гадене или намаление на апетита (хепатит)
- отклонения в изследванията на бъбречната функция (повишен креатинин в кръвта)
- болезнено уриниране (дизурия)
- реакция към инфузията на лекарството, която може да причини повишена температура или зачервяване
- гъбична инфекция в устата
- ставни болки (артралгия)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- грипоподобно заболяване
- захарен диабет тип 1
- прегракналост (дисфония)
- образуване на съединителна тъкан в белите дробове
- възпаление на червата (колит)
- нощни изпотявания
- червени, сърбящи, сухи, люспести петна от удебелена кожа (псориазис)
- възпаление на панкреаса (панкреатит)
- образуване на мехури по кожата
- възпаление на ставите (имуномедиран артрит)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- възпаление на окото (увеит)

Следните нежелани реакции са съобщени в клинични проучвания при пациенти, приемащи IMFINZI в комбинация с тремелимуаб и химиотерапия, съдържаща платина (честотата и тежестта на нежеланите реакции може да варира в зависимост от приетите химиотерапевтични средства):

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекции на горните дихателни пътища
- инфекции на белите дробове (пневмония)
- нисък брой на червените кръвни клетки
- нисък брой на белите кръвни клетки
- нисък брой на тромбоцитите
- намалена активност на щитовидната жлеза, което може да предизвика умора или наддаване на тегло
- намален апетит
- кашлица
- гадене
- диария
- запек
- повръщане
- отклонения в чернодробните изследвания (повишена аспартат аминотрансфераза; повишена аланин аминотрансфераза)
- косопад
- кожен обрив
- сърбеж
- ставни болки (артралгия)
- усещане за умора или слабост
- повишена температура

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- грипоподобно заболяване
- гъбична инфекция в устата
- нисък брой на белите кръвни клетки с признаци на повишена температура
- нисък брой на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите (панцитопения)
- повишена активност на щитовидната жлеза, което може да предизвика ускорена сърдечна дейност или загуба на тегло
- намалени нива на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези, което може да предизвика умора
- намалена функция на хипофизната жлеза; възпаление на хипофизната жлеза
- възпаление на щитовидната жлеза (тиреодит)
- възпаление на нервите, което предизвиква скованост, слабост, изтръпване или пареща болка в ръцете и краката (периферна невропатия)
- възпаление на белия дроб (пневмонит)
- дрезгав глас (дисфония)
- възпаление на устата или устните
- отклонения в изследванията на панкреаса
- болка в стомаха
- възпаление на тънкото черво или дебелото черво (колит)
- възпаление на панкреаса (панкреатит)
- възпаление на черния дроб, което може да причини гадене или намалено чувство за глад (хепатит)

- мускулна болка (миалгия)
- отклонения в бъбречните изследвания (повишен креатинин в кръвта)
- болезнено уриниране (дизурия)
- подуване на краката (периферен оток)
- реакция към инфузията на лекарството, която може да причини повишена температура или зачервяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление на зъбите и меките тъкани в устата
- нисък брой на тромбоцитите с признаци като прекомерно кървене и поява на синини (имунна тромбоцитопения)
- безвкусен диабет
- захарен диабет тип 1
- възпаление на мозъка (енцефалит)
- възпаление на сърцето (миокардит)
- образуване на съединителна тъкан в белите дробове
- образуване на мехури по кожата
- нощно изпотяване
- възпаление на кожата
- възпаление на мускулите (миозит)
- възпаление на мускулите и съдовете
- възпаление на бъбреците (нефрит), което може да причини намаление на количеството на урината Ви
- възпаление на пикочния мехур (цистит). Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема
- възпаление на окото (увейт)
- възпаление на ставите (имуномедиран артрит)

Други нежелани лекарствени реакции, които са съобщени с неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни)

- заболяване, при което мускулите стават слаби и настъпва бърза умора на мускулите (миастения гравис)
- възпаление на нервите (синдром на Гилен-Баре)
- възпаление на обвивката на гръбначния и главния мозък (менингит)
- пробив на червата (перфорация на червата)

Следните нежелани реакции са съобщени в клинични проучвания при пациенти, приемащи IMFINZI в комбинация с тремелимумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намалена активност на щитовидната жлеза, което може да предизвика умора или наддаване на тегло
- кашлица
- диария
- болка в стомаха
- отклонения в чернодробните изследвания (повишена аспаргат аминотрансфераза; повишена аланин аминотрансфераза)
- кожен обрив
- сърбеж
- повишена температура
- подуване на краката (периферен оток)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на горните дихателни пътища

- инфекции на белите дробове (пневмония)
- грипоподобно заболяване
- инфекции на зъбите и меките тъкани в устата
- повишена активност на щитовидната жлеза, което може да предизвика ускорена сърдечна дейност или загуба на тегло
- възпаление на щитовидната жлеза (тиреоидит)
- намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези, което може да предизвика умора
- възпаление на белите дробове (пневмонит)
- отклонения в изследванията на функцията на панкреаса
- възпаление на тънките черва или дебелото черво (колит)
- възпаление на панкреаса (панкреатит)
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- възпаление на кожата
- нощно изпотяване
- мускулна болка (миалгия)
- отклонения в бъбречните изследвания (повишен креатинин в кръвта)
- болезнено уриниране (дизурия)
- реакция към инфузията на лекарството, която може да причини повишена температура или зачервяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- гъбична инфекция в устата
- намалена функция на хипофизната жлеза; възпаление на хипофизната жлеза
- заболяване, при което мускулите стават слаби и настъпва бърза мускулна умора (миастения гравис)
- възпаление на обвивката на гръбначния и главния мозък (менингит)
- възпаление на сърцето (миокардит)
- дрезгав глас (дисфония)
- образуване на съединителна тъкан в белите дробове
- образуване на мехури по кожата
- възпаление на мускулите (миозит)
- възпаление на мускулите и съдовете
- възпаление на бъбреците (нефрит), което може да причини намаление на количеството на урината Ви
- възпаление на ставите (имуномедиран артрит)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- възпаление на окото (увеит)

Други нежелани лекарствени реакции, които са съобщени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- нисък брой на тромбоцитите с признаци на прекомерно кървене и поява на синини (имунна тромбоцитопения)
- безвкусен диабет
- захарен диабет тип 1
- възпаление на нервите (синдром на Гилен-Баре)
- възпаление на главния мозък (енцефалит)
- пробив на червата (перфорация на червата)
- възпаление на пикочния мехур (цистит). Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема.

Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите някоя от гореспоменатите нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IMFINZI

IMFINZI ще Ви се прилага в болница или клиника и медицинският специалист ще бъде отговорен за неговото съхранение. Подробностите за съхранение са както следва:

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от светлина.

Не използвайте, ако това лекарство е мътно, с променен цвят или съдържа видими частици.

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IMFINZI

Активното вещество е дурвалумаб.

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg дурвалумаб.

Всеки флакон съдържа или 500 mg дурвалумаб в 10 ml концентрат, или 120 mg дурвалумаб в 2,4 ml концентрат.

Другите съставки са: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

Как изглежда IMFINZI и какво съдържа опаковката

IMFINZI концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е без консерванти, бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, без видими частици.

Той е наличен в опаковки, съдържащи или 1 стъклен флакон с 2,4 ml концентрат или 1 стъклен флакон с 10 ml концентрат.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtnavägen

SE-152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Подготовка и приложение на инфузията

- Парентералните лекарствени продукти трябва да се преглеждат визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложението. Концентратът е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, без видими частици. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици.
- Не разклащайте флакона.
- Изтеглете необходимия обем концентрат от флакона(ите) и прехвърлете в сак за интравенозна (i.v.) инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да пригответе разреден разтвор с крайна концентрация между 1 и 15 mg/ml. Смесете разредения разтвор, като обръщате внимателно сака.
- Веднъж разреден, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Разределеният разтвор не трябва да се замразява. Доказана е химична и физична стабилност в периода на употреба до 30 дни при 2°C до 8°C и до 24 часа от времето на приготвяне при стайна температура (до 25°C).
- От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C или 12 часа при стайна температура (до 25°C), освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.
- Ако са в хладилник, саковете за интравенозна инфузия трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба. Приложете инфузионния разтвор интравенозно в продължение на 1 час чрез интравенозна система, съдържаща стерилен, вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини 0,2 или 0,22 микрона.
- Не прилагайте едновременно с други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
- IMFINZI съдържа една доза. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за дурвалумаб, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за „увеит“ и „артрит“ от клинични изпитвания, литературата, спонтанни съобщения и с оглед на правдоподобен механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствена връзка между дурвалумаб и „увеит“ и „артрит“ най-малко е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи дурвалумаб, трябва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни за имуносвързани нежелани реакции при пациенти с предварително съществуващо автоимунно заболяване, лекувано с инхибитори на контролна точка, от литературата и с оглед на правдоподобен механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствена връзка между дурвалумаб и повишен риск от имуносвързани нежелани реакции при пациенти с предварително съществуващо автоимунно заболяване най-малко е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи дурвалумаб, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за дурвалумаб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) дурвалумаб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.