

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMFINZI 50 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg δουρβαλουμάμπης.

Ένα φιαλίδιο των 2,4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 120 mg δουρβαλουμάμπης.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg δουρβαλουμάμπης.

Η δουρβαλουμάμπη παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (ωσθήκες από Κινεζικούς κρικητούς) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ορατά σωματίδια. Το διάλυμα έχει pH περίπου 6,0 και οσμωτικότητα περίπου 400 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΜΚΠ)

Το IMFINZI ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου, ανεγχείρητου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 σε $\geq 1\%$ των καρκινικών κυττάρων και των οποίων η νόσος δεν εξελίχθηκε μετά από χημειο-ακτινοθεραπεία με βάση την πλατίνα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) χωρίς μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή θετικές μεταλλάξεις της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK).

Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΚΠ)

Το IMFINZI σε συνδυασμό με ετοποσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ).

Καρκίνος των Χοληφόρων (BTC)

Το IMFINZI σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη και σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες με ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο των χοληφόρων (BTC).

Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα (ΗΚΚ)

Το IMFINZI ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ).

Το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας και η επίβλεψή της πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Έλεγχος του PD-L1 σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (ΜΜΚΠ)

Οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ πρέπει να αξιολογούνται για τη λήψη θεραπείας με βάση την έκφραση του PD-L1 που επιβεβαιώνεται με μια επικυρωμένη εργαστηριακή μέθοδο (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση για το IMFINZI ως μονοθεραπεία και το IMFINZI ως θεραπεία συνδυασμού παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Το IMFINZI χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας.

Πίνακας 1. Συνιστώμενη δόση του IMFINZI ως μονοθεραπεία και ως θεραπεία συνδυασμού

Ένδειξη	Συνιστώμενη δόση IMFINZI	Διάρκεια της θεραπείας
Μονοθεραπεία		
Τοπικά προχωρημένος ΜΜΚΠ	10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ^α	Μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή για ένα μέγιστο 12 μηνών ^β
ΗΚΚ	1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ^α	Μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας
Θεραπεία συνδυασμού		
Μεταστατικός ΜΜΚΠ	Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με πλατίνα: 1.500 mg ^γ σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 75 mg ^{γ,δ} και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ^ε κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) για 4 κύκλους (12 εβδομάδες) Μετά τη χημειοθεραπεία με πλατίνα: 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες και, με βάση την ιστολογία, θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη ^{ε,στ} κάθε 4 εβδομάδες Μια πέμπτη δόση τρεμελιμουμάμπης 75 mg ^{ζ,η} πρέπει να χορηγηθεί την εβδομάδα 16 μαζί με το IMFINZI	Μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

ΕΣ-ΜΚΠ	1.500 mg ^g σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ^ε κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία	Μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας
BTC	1.500 mg ^l σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ^ε κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) έως 8 κύκλους, ακολουθούμενη από 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία	Μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας
ΗΚΚ	IMFINZI 1.500 mg ^α χορηγούμενο σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 300 mg ^α ως μια εφάπαξ δόση στον Κύκλο 1/Ημέρα 1, ακολουθούμενη από IMFINZI ως μονοθεραπεία κάθε 4 εβδομάδες	Μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

^α Ασθενείς με σωματικό βάρος 30 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με IMFINZI 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία έως ότου το βάρος αυξηθεί σε μεγαλύτερο από 30 kg.

^β Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας για κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχική ένδειξη εξέλιξης της νόσου έως ότου επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου.

^γ Ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ με σωματικό βάρος 30 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με IMFINZI 20 mg/kg έως ότου το βάρος αυξηθεί σε μεγαλύτερο από 30 kg. Ασθενείς με σωματικό βάρος 34 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με τρεμελιμουμάμπη 1 mg/kg έως ότου το βάρος αυξηθεί σε μεγαλύτερο από 34 kg.

^δ Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, να ανατρέχετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της τρεμελιμουμάμπης.

^ε Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, να ανατρέχετε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της ετοποσίδης της παβ-πακλιταξέλης, της γεμισαβίνης, της πεμετρεξέδης και της καρβοπλατίνης ή της σισπλατίνης

^{στ} Να εξετάζετε το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξέδη για τους ασθενείς με μη πλακώδεις όγκους, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξέδη και καρβοπλατίνη/σισπλατίνη κατά τη διάρκεια του σταδίου της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

^ζ Σε περίπτωση καθυστέρησης(εών) της δόσης, μπορεί να χορηγηθεί μια πέμπτη δόση τρεμελιμουμάμπης μετά την Εβδομάδα 16, μαζί με το IMFINZI.

^η Εάν οι ασθενείς λάβουν λιγότερους από 4 κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, οι υπόλοιποι κύκλοι της τρεμελιμουμάμπης (έως συνολικά 5) μαζί με το IMFINZI πρέπει να δίνονται κατά τη φάση μετά τη χημειοθεραπεία με πλατίνα.

^θ Ασθενείς με ΕΣ-ΜΚΠ με σωματικό βάρος 30 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία IMFINZI βάσει βάρους στα 20 mg/kg. Σε συνδυασμό με δόση χημειοθεραπείας κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες), ακολουθούμενη από 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία έως ότου το βάρος αυξηθεί σε μεγαλύτερο από 30 kg.

^ι Ασθενείς με BTC με σωματικό βάρος 36 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία IMFINZI βάσει βάρους στα 20 mg/kg. Σε συνδυασμό με δόση χημειοθεραπείας κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες), ακολουθούμενη από 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία έως ότου το βάρος αυξηθεί σε μεγαλύτερο από 36 kg.

^α Ασθενείς με ΗΚΚ με σωματικό βάρος 30 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με IMFINZI 20 mg/kg έως ότου το βάρος γίνει μεγαλύτερο από 30 kg. Ασθενείς με σωματικό βάρος 40 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με τρεμελιμουμάμπη 4 mg/kg έως ότου το βάρος γίνει μεγαλύτερο από 40 kg.

Δεν συνιστάται αύξηση ή μείωση της δόσης. Η παύση ή η διακοπή της θεραπείας μπορεί να απαιτηθούν με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα, βλ. Πίνακα 2.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.4). Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη, να ανατρέχετε επίσης στην ΠΧΠ για την τρεμελιμουμάμπη.

Πίνακας 2. Τροποποιήσεις της θεραπείας και συστάσεις αντιμετώπισης για το IMFINZI ή το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας	Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια	Βαθμού 2	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή	1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα	ALT ή AST > 3 - ≤ 5 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	ALT ή AST > 5 - ≤ 10x ULN	Παύση του IMFINZI και οριστική διακοπή της τρεμελιμουμάμπης (όπου ενδείκνυται)	
	Ταυτόχρονη ALT ή AST > 3 x ULN και ολική χολερυθρίνη > 2 x ULN ^β	Οριστική διακοπή	
	ALT ή AST > 10 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN		
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα σε ΗΚΚ (ή συμμετοχή δευτερεύοντος όγκου του ήπατος με μη φυσιολογικές τιμές κατά	ALT ή AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV και ≤ 20 x ULN	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	ALT ή AST > 5 - 7 x BLV και ≤ 20 x ULN ή ταυτόχρονη ALT ή AST	Παύση του IMFINZI και οριστική διακοπή της	

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας	Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά
την αρχική εκτίμηση) ^γ	2,5 – 5 x BLV και ≤ 20 x ULN και ολική χολερυθρίνη > 1,5 - < 2 x ULN ^β	τρεμελιμουμάμπης (όπου ενδείκνυται)	
	ALT ή AST > 7 x BLV ή > 20 x ULN όποιο συμβεί πρώτο ή χολερυθρίνη > 3 x ULN	Οριστική διακοπή	
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα ή διάρροια	Βαθμού 2	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3 για το IMFINZI ως μονοθεραπεία	Παύση της δόσης	
	Βαθμού 3 για το IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη	Οριστική διακοπή	
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	
Διάτρηση του εντέρου ^δ	Οποιοσδήποτε βαθμός	Οριστική διακοπή	Συμβουλευτείτε αμέσως έναν χειρουργό εάν υπάρχει υποψία διάτρησης του εντέρου
Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα	Βαθμού 2-4	Παύση της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση	Συμπτωματική θεραπεία, βλ. παράγραφο 4.8
Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός	Βαθμού 2-4	Χωρίς μεταβολές	Έναρξη θεραπείας υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών όπως ενδείκνυται κλινικά
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπάρκεια των επινεφριδίων ή υποφυσίτιδα/ υποϋποφυσισμός	Βαθμού 2-4	Παύση της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά
Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Βαθμού 2-4	Χωρίς μεταβολές	Έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη όπως ενδείκνυται κλινικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας	Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα	Βαθμού 2 με κρεατινίνη ορού > 1,5 - 3 x (ULN ή αρχική εκτίμηση)	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3 με κρεατινίνη ορού > 3 x αρχική εκτίμηση ή > 3-6 x ULN, Βαθμού 4 κρεατινίνη ορού > 6 x ULN	Οριστική διακοπή	
Διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς)	Βαθμού 2 για >1 εβδομάδα	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3		
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή	Έναρξη 2 έως 4 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση ^ε
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Παύση της δόσης ^{στ}	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Βαθμού 1 ή 2	Διακοπή ή επιβράδυνση του ρυθμού της έγχυσης	Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών για προφύλαξη από αντιδράσεις έγχυσης
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή	
Λοίμωξη	Βαθμού 3 ή 4	Παύση της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση	
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μυσθένεια gravis	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
Ανοσομεσολαβούμενη εγκάρσια μυελίτιδα	Οποιοσδήποτε βαθμός	Οριστική διακοπή	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας	Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά
			βαθμιαία μείωση
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μηνιγγίτιδα	Βαθμού 2	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή	
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα εγκεφαλίτιδα	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
Διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα σύνδρομο Guillain-Barré	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
Άλλες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες ^η	Βαθμού 2 ή 3	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	
Μη διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 2 και 3	Παύση της δόσης μέχρι ≤ Βαθμού 1 ή μεταβολή στην αρχική εκτίμηση	
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή ^ζ	

^α Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών, έκδοση 4.03. ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN: ανώτερο φυσιολογικό όριο, BLV: τιμή κατά την αρχική εκτίμηση.

^β Για ασθενείς με εναλλακτική αιτία να ακολουθείτε τις συστάσεις για αυξήσεις AST ή ALT χωρίς ταυτόχρονες αυξήσεις της χολερυθρίνης.

^γ Εάν η AST και η ALT είναι μικρότερες από ή ίσες με το ULN κατά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με συμμετοχή του ήπατος, να γίνεται παύση ή οριστική διακοπή της δουρβαλουμάμπης με βάση τις συστάσεις για ηπατίτιδα χωρίς συμμετοχή του ήπατος.

^δ Η ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου συσχετίζεται μόνο με το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη.

^ε Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 2 έως 3 ημερών παρά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, άμεση έναρξη πρόσθετης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Μετά την υποχώρηση (Βαθμός 0), έναρξη βαθμιαίας μείωσης των κορτικοστεροειδών και να συνέχιση για τουλάχιστον 1 μήνα.

^{στ} Οριστική διακοπή του IMFINZI εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υποχωρήσει σε ≤ Βαθμό 1 εντός 30 ημερών ή εάν υπάρχουν σημεία αναπνευστικής ανεπάρκειας.

^ζ Με εξαίρεση τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα Βαθμού 4, για τα οποία η απόφαση διακοπής πρέπει να βασίζεται στα συνοδά κλινικά σημεία/συμπτώματα και την κλινική κρίση.

^η Περιλαμβάνει αυτοάνοση θρομβοπενία, παγκρεατίτιδα, ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα, κυστίτιδα μη λοιμώδη.

Για πιθανολογούμενες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να διενεργηθεί επαρκής διερεύνηση, ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες εναλλακτικές αιτιολογίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, πρέπει να γίνεται παύση του IMFINZI και/ή της τρεμελιμουμάμπης και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης των κορτικοστεροειδών και/ή χρήσης επιπρόσθετων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών θα πρέπει να εξετάζεται, εάν παρατηρείται επιδείνωση ή δεν παρατηρείται βελτίωση. Με τη βελτίωση σε \leq Βαθμό 1, πρέπει να άρχεται βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Μετά την παύση, μπορεί να γίνει επανέναρξη του IMFINZI και/ή της τρεμελιμουμάμπης εντός 12 εβδομάδων, εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες βελτιωθούν σε \leq Βαθμό 1 και η δόση των κορτικοστεροειδών έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Το IMFINZI και η τρεμελιμουμάμπη πρέπει να διακοπούν οριστικά σε υποτροπιάζουσες Βαθμού 3 (σοβαρές) διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες και σε οποιοσδήποτε Βαθμού 4 (απειλητικές για τη ζωή) διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από τις ενδοκρινολογικές που ελέγχονται με υποκατάσταση ορμονών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του IMFINZI σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα από ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του IMFINZI για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMFINZI σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί όσον αφορά τα ΜΜΚΠ, ΜΚΠ, ΒΤΚ και ΗΚΚ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Εκτός από τις εγκεκριμένες ενδείξεις του, το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών με νευροβλάστωμα, συμπαγή όγκο και σάρκωμα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν επέτρεψαν να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τα οφέλη μιας τέτοιας χρήσης υπερτερούν των κινδύνων. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Το IMFINZI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να χορηγείται ως διάλυμα ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 1 ώρας (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία

Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, να χορηγείτε το IMFINZI πριν από τη χημειοθεραπεία την ίδια ημέρα.

IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, η τρεμελιμουμάμπη χορηγείται πρώτη, ακολουθούμενη από το IMFINZI και στη συνέχεια από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα την ίδια ημέρα χορήγησης της δόσης.

Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με μια πέμπτη δόση τρεμελιμουμάμπης και θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη την εβδομάδα 16, η τρεμελιμουμάμπη χορηγείται πρώτη, ακολουθούμενη από το IMFINZI και στη συνέχεια θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη την ίδια ημέρα χορήγησης της δόσης.

Το IMFINZI, η τρεμελιμουμάμπη και η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα χορηγούνται ως ξεχωριστές ενδοφλέβιες εγχύσεις. Το IMFINZI και η τρεμελιμουμάμπη χορηγούνται το καθένα σε διάστημα 1 ώρας. Για τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, να ανατρέχετε στην ΠΧΠ για πληροφορίες σχετικές με τη χορήγηση. Για τη θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη, να ανατρέχετε στην ΠΧΠ για πληροφορίες σχετικές με τη χορήγηση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστοί σάκοι έγχυσης και φίλτρα για κάθε έγχυση.

Κατά τη διάρκεια του κύκλου 1, η τρεμελιμουμάμπη πρέπει να ακολουθείται από το IMFINZI ξεκινώντας περίπου 1 ώρα (μέγιστο 2 ώρες) μετά το τέλος της έγχυσης της τρεμελιμουμάμπης. Η έγχυση της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα πρέπει να ξεκινά περίπου 1 ώρα (μέγιστο 2 ώρες) μετά το τέλος της έγχυσης του IMFINZI. Εάν δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές ανησυχίες κατά τη διάρκεια του κύκλου 1, τότε κατά την κρίση του γιατρού, οι επόμενοι κύκλοι IMFINZI μπορούν να χορηγηθούν αμέσως μετά την τρεμελιμουμάμπη και η χρονική περίοδος μεταξύ του τέλους της έγχυσης του IMFINZI και της έναρξης της χημειοθεραπείας μπορεί να μειωθεί σε 30 λεπτά.

IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη

Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη, να χορηγείτε την τρεμελιμουμάμπη πριν το IMFINZI την ίδια ημέρα. Το IMFINZI και η τρεμελιμουμάμπη χορηγούνται ως ξεχωριστές ενδοφλέβιες εγχύσεις. Να ανατρέχετε στην ΠΧΠ για πληροφορίες σχετικές με τη χορήγηση της τρεμελιμουμάμπης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να καταγράφεται σαφώς το εμπορικό όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Πνευμονίτιδα και πνευμονίτιδα από ακτινοβόληση

Πνευμονίτιδα από ακτινοβόληση παρατηρείται συχνά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία στον πνεύμονα και η κλινική εμφάνιση πνευμονίτιδας και πνευμονίτιδας από ακτινοβόληση είναι πολύ παρόμοια. Στη μελέτη PACIFIC, σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία με τουλάχιστον 2 κύκλους ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας εντός 1 έως 42 ημερών πριν από την έναρξη της μελέτης, ανέκυψε πνευμονίτιδα ή πνευμονίτιδα από ακτινοβολία σε 161 (33,9%) ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI και σε 58 (24,8%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 (3,4% έναντι 3,0%) και Βαθμού 5 συμβάντων (1,1% έναντι 1,7%).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας ή πνευμονίτιδας από ακτινοβόληση. Η πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και πρέπει να αποκλείονται λοιποί λοιμογόνοι παράγοντες και σχετιζόμενες με τη νόσο αιτιολογίες, και αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Να παρακολουθείτε τα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της ολικής χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενη έγχυση. Να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιπρόσθετης παρακολούθησης με βάση την κλινική εκτίμηση. Η διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα ή διάρροια, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου της διάτρησης του εντέρου και διάτρησης του παχέος εντέρου αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας/διάτρησης και διάτρησης του εντέρου και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ενδοκρινολογικές παθήσεις

Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα

Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα ανέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να έπεται του υπερθυρεοειδισμού (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες θυρεοειδούς πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική εκτίμηση. Ο διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδας πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Για τη συμπτωματική επινεφριδιακή ανεπάρκεια οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη

Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος μπορεί να εμφανίζεται ως διαβητική κετοξέωση που μπορεί να είναι θανατηφόρα εάν δεν ανιχνευθεί νωρίς, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα τύπου 1 σακχαρώδους διαβήτη. Για τον συμπτωματικό τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα υποφυσίτιδα ή υποϋποφυσισμός ανέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας ή υποϋποφυσισμού. Για τη συμπτωματική υποφυσίτιδα ή τον υποϋποφυσισμό οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκλυσε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες νεφρών πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα

Διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς), τα οποία ορίζονται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκλυσε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί συμβάντα συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PD-1 αναστολείς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εξανθήματος ή δερματίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοκαρδίτιδα

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοκαρδίτιδα, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, ανέκλυσε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοκαρδίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα παγκρεατίτιδα

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα παγκρεατίτιδα ανέκλυσε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό σύστημα παγκρεατίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2

Άλλες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης του IMFINZI ή του IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη, ενδέχεται να ανακλύσουν άλλες πιθανές διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ακόλουθες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ως μονοθεραπεία ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη: μυασθένεια gravis, εγκάρσια μυελίτιδα, μυοσίτιδα, πολυμυοσίτιδα, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, άνοση θρομβοπενία, ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα και μη λοιμώδης κυστίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν IMFINZI ή IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα αυτοάνοση νόσο

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αυτοάνοση νόσος (AID), δεδομένα από μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό μετά από θεραπεία με αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα AID. Επιπλέον, οι εξάρσεις της υποκείμενης AID ήταν συχνές, αλλά η πλειονότητα ήταν ήπιες και διαχειρίσιμες.

Προφύλαξη για συγκεκριμένη ασθένεια (BTC)

Χολαγγειίτιδα και λοιμώξεις των χοληφόρων

Η χολαγγειίτιδα και οι λοιμώξεις των χοληφόρων δεν είναι «όχι συχνές» σε ασθενείς με προχωρημένο BTC. Συμβάντα χολαγγειίτιδας αναφέρθηκαν στη μελέτη TOPAZ-1 και στις δύο ομάδες θεραπείας [14,5% (IMFINZI + χημειοθεραπεία) έναντι 8,2% (εικονικό φάρμακο + χημειοθεραπεία)], αυτά ήταν κυρίως σε συσχέτιση με στεντ (γέφυρα) στα χοληφόρα και δεν ήταν διαμεσολαβούμενα από το ανοσοποιητικό σύστημα στην αιτιολογία. Οι ασθενείς με BTC [ιδιαίτερα εκείνοι με στεντ (γέφυρα) στα χοληφόρα] πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανάπτυξη χολαγγειίτιδας ή λοιμώξεων των χοληφόρων πριν από την έναρξη της θεραπείας και, τακτικά, στη συνέχεια.

Μεταστατικός ΜΜΚΠ

Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 75 ετών) που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Συνιστάται προσεκτική εξέταση του πιθανού οφέλους/κινδύνου αυτού του σχήματος σε ατομική βάση.

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

Ασθενείς με τα ακόλουθα εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες: βαθμολογία λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG κατά την αρχική εκτίμηση ≥ 2 , ενεργή ή προηγούμενα τεκμηριωμένη αυτοάνοση νόσος εντός 2 ετών από την έναρξη της μελέτης, ιστορικό ανοσοανεπάρκειας, ιστορικό σοβαρών διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών, ιατρικές καταστάσεις που έχρηζαν συστηματικής ανοσοκαταστολής, εκτός από τη φυσιολογική δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο), μη ελεγχόμενες ταυτόχρονες παθήσεις, ενεργή φυματίωση ή ηπατίτιδα Β ή C ή HIV λοίμωξη ή ασθενείς που έλαβαν εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη του IMFINZI. Ελλείψει δεδομένων, η δουρβαλουμάμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεκτική αξιολόγηση του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Η ασφάλεια της ταυτόχρονης προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβολίας (PCI) με IMFINZI σε ασθενείς με ΕΣ-ΜΚΠ δεν είναι γνωστή.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα κριτήρια αποκλεισμού για κάθε συγκεκριμένη μελέτη, βλ. παράγραφο 5.1.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν από την έναρξη της δουρβαλουμάμπης, εκτός φυσιολογικών δόσεων των συστηματικών κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο), δεν συνιστάται λόγω της ενδεχόμενης παρεμβολής τους στη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της δουρβαλουμάμπης. Ωστόσο, μετά την έναρξη της δουρβαλουμάμπης μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά για τη θεραπεία διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοκινητικές (PK) μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με τη δουρβαλουμάμπη. Δεδομένου ότι οι πρωταρχικές οδοί αποβολής της δουρβαλουμάμπης είναι ο καταβολισμός των πρωτεϊνών μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή διαμεσολαβούμενης από το στόχο εναπόθεσης, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου. Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ δουρβαλουμάμπης και χημειοθεραπείας εκτιμήθηκε στη μελέτη CASPIAN και καταδείχθηκε ότι η ταυτόχρονη θεραπεία με τη δουρβαλουμάμπη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ετοποσιδής, της καρβοπλατίνης ή της σισπλατίνης. Επιπλέον, με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ταυτόχρονη χημειοθεραπεία δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της δουρβαλουμάμπης. Οι φαρμακοκινητικές (PK) αλληλεπιδράσεις φαρμάκου μεταξύ της δουρβαλουμάμπης σε συνδυασμό με την τρεμελιμουμάμπη και τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα αξιολογήθηκαν στη μελέτη POSEIDON και δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές PK αλληλεπιδράσεις μεταξύ τρεμελιμουμάμπης,

δουρβαλουμάμπης, pab-πακλιταξέλης, γεμισιταβίνης, πεμετρεξέδης, καρβοπλατίνης ή σισπλατίνης στη συγχωρηγούμενη θεραπεία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση της δουρβαλουμάμπης.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δουρβαλουμάμπης σε εγκυμονούσες γυναίκες. Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, η δουρβαλουμάμπη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη διατήρηση της εγκυμοσύνης και σε ένα μοντέλο αλλογενούς εγκυμοσύνης σε ποντικό, η διάσπαση του σήματος του PD-L1 αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε μια αυξημένη εμβρυϊκή απώλεια. Οι μελέτες σε ζώα με δουρβαλουμάμπη δεν είναι ενδεικτικές της αναπαραγωγικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG1 διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα και η μεταφορά της δουρβαλουμάμπης μέσω του πλακούντα επιβεβαιώθηκε σε μελέτες σε ζώα. Η δουρβαλουμάμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα και δεν συνιστάται η χορήγησή του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δουρβαλουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε κυνομολόγους πιθήκους κατέδειξαν χαμηλά επίπεδα δουρβαλουμάμπης στο μητρικό γάλα την ημέρα 28 μετά τη γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3). Στους ανθρώπους, τα αντισώματα μπορούν να μεταφερθούν στο μητρικό γάλα, αλλά η πιθανότητα απορρόφησης και πρόκλησης βλάβης στο νεογέννητο δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ένας πιθανός κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις της δουρβαλουμάμπης στη γονιμότητα σε ανθρώπους ή ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δουρβαλουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

IMFINZI ως μονοθεραπεία

Η ασφάλεια του IMFINZI ως μονοθεραπεία βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα σε 4.045 ασθενείς με πολλαπλούς τύπους όγκων. Το IMFINZI χορηγήθηκε σε δόση των 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ή 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες. Οι πιο συχνές (> 10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν βήχας/παραγωγικός βήχας (18,7%), διάρροια (16,1%), εξάνθημα (15,5%), αρθραλγία (13,8%), πυρεξία (13,0%), κοιλιακό άλγος (13,0%), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (12,1%), κνησμός (11,4%) και υποθυρεοειδισμός (10,9%). Οι πιο συχνές (> 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες NCI CTCAE Βαθμού \geq 3 ήταν πνευμονία (3,6%) και σπασματική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (2,9%).

Το IMFINZI διακόπηκε οριστικά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 3,7% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν πνευμονίτιδα (0,9%) και πνευμονία (0,7%).

Το IMFINZI καθυστέρησε ή διακόπηκε προσωρινά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 13,0% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε καθυστέρηση ή προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν πνευμονία (2,2%) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (2,2%).

Η ασφάλεια του IMFINZI ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΗΚΚ βασίζεται σε δεδομένα σε 492 ασθενείς και ήταν σύμφωνη με το συνολικό προφίλ ασφάλειας της ομάδας μονοθεραπείας IMFINZI (N = 4.045). Οι πιο συχνές (> 10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξημένη AST/ αυξημένη ALT (20,3%), κοιλιακό άλγος (17,9%), διάρροια (15,9%), κνησμός (15,4%) και εξάνθημα (15,2%). Οι πιο συχνές (> 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 ήταν αυξημένη AST/αυξημένη ALT (8,1%) και κοιλιακό άλγος (2,2%).

Το IMFINZI διακόπηκε οριστικά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 3,7% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν αυξημένη AST/αυξημένη ALT (0,8%) και ηπατίτιδα (0,6%).

Το IMFINZI καθυστέρησε ή διακόπηκε προσωρινά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 11,6% των ασθενών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε καθυστέρηση ή προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν αυξημένη AST/αυξημένη ALT (5,9%).

IMFINZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια του IMFINZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα σε 603 ασθενείς από 2 μελέτες (TOPAZ-1 και CASPIAN). Οι πιο συχνές (> 10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδετεροπενία (53,1%), αναιμία (43,9%), ναυτία (37,5%), κόπωση (36,8%), θρομβοπενία (28,0%), δυσκοιλιότητα (25,4%), μειωμένη όρεξη (22,6%), κοιλιακό άλγος (18,4%), αλωπεκία (18,4%), λευκοπενία (17,2%), έμετος (16,9%), πυρεξία (15,1%), εξάνθημα (14,8%), διάρροια (13,8%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (10,9%), βήχας/παραγωγικός βήχας (10,8%) και κνησμός (10,4%). Οι πιο συχνές (> 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες NCI CTCAE Βαθμού ≥ 3 ήταν ουδετεροπενία (35,2%), αναιμία (17,4%), θρομβοπενία (11,1%), λευκοπενία (7,1%), κόπωση (5,0%), εμπύρετη ουδετεροπενία (3,0%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (2,8%) και η πνευμονία (2,5%).

Το IMFINZI διακόπηκε οριστικά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 2,0% των ασθενών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε στη διακοπή της θεραπείας ήταν κόπωση (0,3%).

Το IMFINZI καθυστέρησε ή διακόπηκε προσωρινά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 29,2% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε καθυστέρηση ή προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν ουδετεροπενία (17,1%), αναιμία (3,8%), θρομβοπενία (4,3%), λευκοπενία (3,5%), κόπωση (1,7%) και πυρεξία (1,3%).

IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 75 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Η ασφάλεια του IMFINZI που χορηγείται σε συνδυασμό με τρεμελουμάμπη 75 mg και χημειοθεραπεία βασίζεται σε δεδομένα από 330 ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ. Οι πιο συχνές (> 20%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναιμία (49,7%), ναυτία (41,5%), ουδετεροπενία (41,2%), κόπωση (36,1%), εξάνθημα (25,8%), θρομβοπενία (24,5%) και διάρροια (21,5%). Οι πιο συχνές (> 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες NCI CTCAE Βαθμού ≥ 3 ήταν ουδετεροπενία (23,9%), αναιμία (20,6%), πνευμονία (9,4%), θρομβοπενία (8,2%), λευκοπενία (5,5%), κόπωση (5,2%), λιπάση αυξημένη (3,9%), αμυλάση αυξημένη (3,6%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2,4%), κολίτιδα (2,1%) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (2,1%).

Το IMFINZI διακόπηκε οριστικά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 8,5% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν πνευμονία (2,1%) και κολίτιδα (1,2%).

Το IMFINZI διακόπηκε προσωρινά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 49,4% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν ουδετεροπενία (16,1%), αναιμία (10,3%), θρομβοπενία (7,3%), λευκοπενία (5,8%), πνευμονία (5,2%), ασπαστική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (4,8%), κολίτιδα (3,3%) και πνευμονίτιδα (3,3%).

IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 300 mg

Η ασφάλεια του IMFINZI που χορηγείται σε συνδυασμό με μια εφάπαξ δόση τρεμελιμουμάμπης 300 mg βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα (ομάδα ΗΚΚ) σε 462 ασθενείς με ΗΚΚ από τη Μελέτη HIMALAYA και μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με ΗΚΚ, τη Μελέτη 22. Οι πιο συχνές (> 10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξάνθημα (32,5%), κνησμός (25,5%), διάρροια (25,3%), κοιλιακό άλγος (19,7%), ασπαστική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (18,0%), πυρεξία (13,9%), υποθυρεοειδισμός (13,0%), βήχας/παραγωγικός βήχας (10,8%), οίδημα περιφερικό (10,4%) και λιπάση αυξημένη (10,0%) (βλ. Πίνακα 4). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (NCI CTCAE Βαθμού ≥ 3) ήταν ασπαστική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (8,9%), λιπάση αυξημένη (7,1%), αμυλάση αυξημένη (4,3%) και διάρροια (3,9%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κολίτιδα (2,6%), διάρροια (2,4%), πνευμονία (2,2%) και ηπατίτιδα (1,7%).

Η συχνότητα οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 6,5%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν ηπατίτιδα (1,5%) και ασπαστική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (1,3%).

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου αξιολογήθηκε με βάση τα κριτήρια CTCAE, που ορίζουν βαθμός 1 = ήπια, βαθμός 2 = μέτρια, βαθμός 3 = σοβαρή, βαθμός 4 = απειλητική για τη ζωή και βαθμός 5 = θάνατος.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 απεικονίζει τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στη συγκεντρωτική βάση δεδομένων ασφαλείας της μονοθεραπείας με IMFINZI (N=4.045) και σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (N=603). Εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά, ο Πίνακας 4 απεικονίζει τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 75 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα στη μελέτη POSEIDON (N=330) και σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με εφάπαξ δόση τρεμελιμουμάμπης 300 mg στην ομάδα ΗΚΚ (N=462). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα συχνότητα. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI

	IMFINZI ως μονοθεραπεία	IMFINZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^α	
Συχνές	Πνευμονία ^{β, γ} , Γρίπη, Καντιντίαση	Πνευμονία ^{β, γ} , Λοιμώξεις του ανώτερου

	του στόματος, Λοιμώξεις των οδόντων και μαλακών μορίων του στόματος ^δ	αναπνευστικού συστήματος ^α
Όχι συχνές		Καντιντίαση του στόματος, Γρίπη, Λοιμώξεις των οδόντων και μαλακών μορίων του στόματος ^δ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Πολύ συχνές		Αναιμία, Λευκοπενία ^ε , Ουδετεροπενία ^{στ} , Θρομβοπενία ^ς
Συχνές		Εμπύρετη ουδετεροπενία, Πανκυτταροπενία ^γ
Σπάνιες	Άνοση θρομβοπενία ^γ	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		
Πολύ συχνές	Υποθυρεοειδισμός ^η	
Συχνές	Υπερθυρεοειδισμός ^θ	Ανεπάρκεια των επινεφριδίων, Υπερθυρεοειδισμός ^θ , Υποθυρεοειδισμός ^η
Όχι συχνές	Θυρεοειδίτιδα ^ι , Ανεπάρκεια των επινεφριδίων	Θυρεοειδίτιδα ^ι , Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης
Σπάνιες	Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης, Υποφυσίτιδα/Υποϋποφυσισμός, Άποιος διαβήτης	
Οφθαλμικές διαταραχές		
Σπάνιες	Ραγοειδίτιδα	Ραγοειδίτιδα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
Πολύ συχνές		Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Συχνές		Περιφερική νευροπάθεια ^{ια}
Σπάνιες	Μυασθένεια gravis, Μηνιγγίτιδα ^{ιβ}	
Μη γνωστές	Μη λοιμώδης εγκεφαλίτιδα ^{ιγ} , Σύνδρομο Guillain-Barré, Εγκάρσια μυελίτιδα ^{ιδ}	
Καρδιακές διαταραχές		
Όχι συχνές	Μυοκαρδίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		
Πολύ συχνές	Βήχας/Παραγωγικός Βήχας	Βήχας/Παραγωγικός Βήχας
Συχνές	Πνευμονίτιδα ^{ιγ} , Δυσφωνία	Πνευμονίτιδα
Όχι συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια	Διάμεση πνευμονοπάθεια, Δυσφωνία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Πολύ συχνές	Διάρροια, Κοιλιακό άλγος ^{ιε}	Διάρροια, Κοιλιακό άλγος ^{ιε} , Δυσκοιλιότητα, Ναυτία, Έμετος
Συχνές		Στοματίτιδα ^{ιστ}
Όχι συχνές	Κολίτιδα ^{ις} , Παγκρεατίτιδα ^{ιη}	Κολίτιδα ^{ις} , Παγκρεατίτιδα ^{ιη}
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Πολύ συχνές		Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη ή Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ^{ιθ}
Συχνές	Ηπατίτιδα ^{ιζ,κ} , Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη ή Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ^{ιθ,ιδ}	Ηπατίτιδα ^{ιζ,κ}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Πολύ συχνές	Εξάνθημα ^{κα} , Κνησμός	Εξάνθημα ^{κα} , Αλωπεκία, Κνησμός
Συχνές	Νυχτερινές εφιδρώσεις	Δερματίτιδα
Όχι συχνές	Δερματίτιδα, Ψωρίαση,	Πεμφιγοειδές ^{κβ} , Νυχτερινές εφιδρώσεις,

	Πεμφιγοειδές ^{κβ}	Ψωρίαση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Πολύ συχνές	Αρθραλγία	
Συχνές	Μυαλγία	Μυαλγία, Αρθραλγία
Όχι συχνές	Μυοσίτιδα	Ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα
Σπάνιες	Πολυμυοσίτιδα ^{κγ} , Ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, Δυσουρία	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, Δυσουρία
Όχι συχνές	Νεφρίτιδα ^{κδ}	
Σπάνιες	Μη λοιμώδης κυστίτιδα	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Πολύ συχνές	Πυρεξία	Πυρεξία, Κόπωση ^{κε}
Συχνές	Περιφερικό οίδημα ^{κστ}	Περιφερικό οίδημα ^{κστ}
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		
Συχνές	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^{κς}	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^{κς}

Οι συχνότερες ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως στη δουρβαλουμάμπη μόνο, αλλά μπορεί να περιέχουν συνεισφορές από την υποκείμενη νόσο ή από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

- ^α περιλαμβάνει λαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, περιαμυγδαλικό απόστημα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγδαλίτιδα, τραχειοβρογχίτιδα και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.
- ^β περιλαμβάνει πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*, πνευμονία, πνευμονία από αδενοϊό, πνευμονία βακτηριακή, πνευμονία από κυτταρομεγαλοϊό, πνευμονία από αιμόφιλο, πνευμονία από πνευμονιόκοκκο, πνευμονία από στρεπτόκοκκο, πνευμονία από κάντιντα και πνευμονία από λεγιονέλλα.
- ^γ συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης.
- ^δ περιλαμβάνει ουλίτιδα, λοίμωξη του στόματος, περιοδοντίτιδα, φλεγμονή του οδοντικού πολφού, οδοντικό απόστημα και οδοντική λοίμωξη.
- ^ε περιλαμβάνει λευκοπενία και μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.
- ^{στ} περιλαμβάνει ουδετεροπενία και μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων.
- ^ζ περιλαμβάνει θρομβοπενία και μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων
- ^η περιλαμβάνει αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό, υποθυρεοειδισμό, διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμό, θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος αυξημένη.
- ^θ περιλαμβάνει υπερθυρεοειδισμό, νόσο του Basedow, διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό υπερθυρεοειδισμό και θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος μειωμένη.
- ^ι περιλαμβάνει αυτοάνοση θυροειδίτιδα, ανοσομεσολαβούμενη θυροειδίτιδα, θυροειδίτιδα και θυροειδίτιδα υποξεία.
- ^{ια} περιλαμβάνει περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία και περιφερική αισθητική νευροπάθεια.
- ^{ιβ} περιλαμβάνει μηνιγγίτιδα και μη λοιμώδη μηνιγγίτιδα.
- ^{ιγ} η αναφερθείσα συχνότητα στις χορηγούμενες από την AstraZeneca κλινικές μελέτες εκτός της συνδυασμένης βάσης δεδομένων ασφαλείας είναι σπάνια και περιλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση.
- ^{ιδ} αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βάσει στοιχείων που προέκυψαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά
- ^{ιε} περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και πόνο στη ράχη.
- ^{ιστ} περιλαμβάνει στοματίτιδα και φλεγμονή βλεννογόνου.
- ^{ιζ} περιλαμβάνει κολίτιδα, εντερίτιδα, εντεροκολίτιδα και πρωκτίτιδα.
- ^{ιη} περιλαμβάνει παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα οξεία.
- ^{ιθ} περιλαμβάνει αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα και τρανσαμινάσες αυξημένες.
- ^κ περιλαμβάνει ηπατίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα, ηπατίτιδα τοξική, ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατίτιδα οξεία, ηπατοτοξικότητα και διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα.
- ^{κα} περιλαμβάνει εξάνθημα ερυθριματώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα φυλκταινώδες, ερύθημα, έκζεμα και εξάνθημα.
- ^{κβ} περιλαμβάνει πεμφιγοειδές, δερματίτιδα πομφολυγώδης και πέμφιγα. Η αναφερθείσα συχνότητα από ολοκληρωμένες και εξελισσόμενες μελέτες είναι όχι συχνή.
- ^{κγ} πολυμυοσίτιδα (θανατηφόρα) παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με IMFINZI από μια εξελισσόμενη χορηγούμενη κλινική μελέτη εκτός της συνδυασμένης βάσης δεδομένων ασφαλείας.

- κδ περιλαμβάνει αυτοάνοση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, νεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα και σπειραματονεφρίτιδα μεμβρανώδη.
- κε περιλαμβάνει κόπωση και εξασθένιση.
- κστ περιλαμβάνει οίδημα περιφερικό και περιφερική διόγκωση.
- κζ περιλαμβάνει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση και κνίδωση με έναρξη την ημέρα χορήγησης της δόσης ή 1 ημέρα μετά τη χορήγηση της δόσης.

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη

	IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 75 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα	IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 300 mg
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^α , Πνευμονία ^β	
Συχνές	Γρίπη, Καντιντίαση του στόματος	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^α , Πνευμονία ^β , Γρίπη, Λοιμώξεις των οδόντων και μαλακών μορίων του στόματος ^γ
Όχι συχνές	Λοιμώξεις των οδόντων και μαλακών μορίων του στόματος ^γ	Καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Πολύ συχνές	Αναιμία ^δ , Ουδετεροπενία ^{δ,ε} , Θρομβοπενία ^{δ,στ} , Λευκοπενία ^{δ,ζ}	
Συχνές	Εμύρευτη ουδετεροπενία ^δ , Πανκυτταροπενία ^δ	
Όχι συχνές	Άνοση θρομβοπενία	
Μη γνωστές		Άνοση θρομβοπενία ^η
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		
Πολύ συχνές	Υποθυρεοειδισμός ^θ	Υποθυρεοειδισμός ^θ
Συχνές	Υπερθυρεοειδισμός ^ι , Ανεπάρκεια των επινεφριδίων, Υποϋποφυσισμός/Υποφυσίτιδα, Θυρεοειδίτιδα ^{ια}	Υπερθυρεοειδισμός ^ι , Θυρεοειδίτιδα ^{ια} , Ανεπάρκεια των επινεφριδίων
Όχι συχνές	Αποιος διαβήτης, Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Υποϋποφυσισμός/ Υποφυσίτιδα
Μη γνωστές		Άποιος διαβήτης ^η , Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης ^η
Οφθαλμικές διαταραχές		
Όχι συχνές	Ραγοειδίτιδα	
Σπάνιες		Ραγοειδίτιδα ^η
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη ^δ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια ^{δ,ιφ}	
Όχι συχνές	Εγκεφαλίτιδα ^{ιγ} ,	Μυασθένεια gravis, Μηνιγγίτιδα
Μη γνωστές	Μυασθένεια gravis ^δ , Σύνδρομο Guillain-Barré ^δ , Μηνιγγίτιδα ^δ	Σύνδρομο Guillain-Barré ^η , Εγκεφαλίτιδα ^η
Καρδιακές διαταραχές		
Όχι συχνές	Μυοκαρδίτιδα ^{ιε}	Μυοκαρδίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		
Πολύ συχνές	Βήχας/Παραγωγικός Βήχας	Βήχας/Παραγωγικός Βήχας
Συχνές	Πνευμονίτιδα ^{ιστ} , Δυσφωνία	Πνευμονίτιδα ^{ιστ}

	IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 75 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα	IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 300 mg
Όχι συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια	Δυσφωνία, Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Πολύ συχνές	Ναυτία ^δ , Διάρροια, Δυσκοιλιότητα ^δ , Έμετος ^δ	Διάρροια, Κοιλιακό άλγος ^ζ
Συχνές	Στοματίτιδα ^{δ,η} , Αμυλάση αυξημένη, Κοιλιακό άλγος ^ζ , Λιπάση αυξημένη, Κολίτιδα ^θ , Παγκρεατίτιδα ^κ	Λιπάση αυξημένη, Αμυλάση αυξημένη, Κολίτιδα ^θ , Παγκρεατίτιδα ^κ
Μη γνωστές	Διάτρηση του εντέρου ^{ιδ} , Διάτρηση του παχέος εντέρου ^{ιδ}	Διάτρηση του εντέρου ^ι , Διάτρηση του παχέος εντέρου ^ι
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Πολύ συχνές	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ^{κα}	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ^{κα}
Συχνές	Ηπατίτιδα ^{κβ}	Ηπατίτιδα ^{κβ}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Πολύ συχνές	Αλωπεκία ^δ , Εξάνθημα ^{κγ} , Κνησμός	Εξάνθημα ^{κγ} , Κνησμός
Συχνές		Δερματίτιδα ^{κδ} , Νυχτερινή εφίδρωση,
Όχι συχνές	Δερματίτιδα, Νυχτερινή εφίδρωση, Πεμφιγοειδές	Πεμφιγοειδές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Πολύ συχνές	Αρθραλγία	
Συχνές	Μυαλγία	Μυαλγία
Όχι συχνές	Μυοσίτιδα, Πολυμυοσίτιδα, Ανοσοεπαγόμενη αρθρίτιδα ^{ιδ}	Μυοσίτιδα, Πολυμυοσίτιδα, Ανοσοεπαγόμενη αρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, Δυσουρία	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, Δυσουρία
Όχι συχνές	Νεφρίτιδα, Μη λοιμώδης κυστίτιδα	Νεφρίτιδα ^{κε}
Μη γνωστές		Μη λοιμώδης κυστίτιδα ^ι
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Πολύ συχνές	Κόπωση ^δ , Πυρεξία	Πυρεξία, Περιφερικό οίδημα ^{κστ}
Συχνές	Περιφερικό οίδημα ^{κστ}	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		
Συχνές	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^{κς}	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^{κς}

^α Περιλαμβάνει λαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγαλίτιδα, τραχειοβρογχίτιδα και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

^β Περιλαμβάνει πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*, πνευμονία και πνευμονία βακτηριακή.

^γ Περιλαμβάνει περιοδοντίτιδα, φλεγμονή του οδοντικού πολφού, οδοντικό απόστημα και οδοντική λοίμωξη.

^δ Η ανεπιθύμητη ενέργεια ισχύει μόνο στις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου της χημειοθεραπείας στη μελέτη Poseidon.

^ε Περιλαμβάνει ουδετεροπενία και αριθμό ουδετερόφιλων μειωμένο.

^{στ} Περιλαμβάνει αριθμό αιμοπεταλίων μειωμένο και θρομβοπενία.

^ζ Περιλαμβάνει λευκοπενία και αριθμό λευκοκυττάρων μειωμένο.

^η Η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα ΗΚΚ, αλλά αναφέρθηκε σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη στις χορηγούμενες από την AstraZeneca κλινικές μελέτες.

^θ Περιλαμβάνει θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος αυξημένη, υποθυρεοειδισμό και διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμό.

^ι Περιλαμβάνει θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος μειωμένη και υπερθυρεοειδισμό.

^{ια} Περιλαμβάνει αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα θυρεοειδίτιδα, θυρεοειδίτιδα και θυρεοειδίτιδα υποξεία.

^{ιβ} Περιλαμβάνει περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία και περιφερική αισθητική νευροπάθεια

- ιγ Περιλαμβάνει εγκεφαλίτιδα και εγκεφαλίτιδα αυτοάνοση.
- ιδ Η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη POSEIDON, αλλά αναφέρθηκε σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMFINZI ή IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη σε κλινικές μελέτες εκτός του συνόλου δεδομένων της POSEIDON.
- ιε Περιλαμβάνει αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα.
- ιστ Περιλαμβάνει διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα και πνευμονίτιδα.
- ιζ Περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και πόνο στη ράχη.
- ιη Περιλαμβάνει φλεγμονή βλεννογόνου και στοματίτιδα.
- ιθ Περιλαμβάνει κολίτιδα, εντερίτιδα και εντεροκολίτιδα.
- κ Περιλαμβάνει αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα οξεία.
- κα Περιλαμβάνει αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα και τρανσαμινάσες αυξημένες.
- κβ Περιλαμβάνει αυτοάνοση ηπατίτιδα, ηπατίτιδα, ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατοτοξικότητα, ηπατίτιδα οξεία και διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα.
- κγ Περιλαμβάνει έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνηστώδες και εξάνθημα φυλκταινώδες.
- κδ Περιλαμβάνει δερματίτιδα και διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα δερματίτιδα.
- κε Περιλαμβάνει αυτοάνοση νεφρίτιδα και διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα.
- κστ Περιλαμβάνει οίδημα περιφερικό και περιφερική διόγκωση.
- κζ Περιλαμβάνει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση και κνίδωση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το IMFINZI έχει συνδεθεί με διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρού βαθμού ανεπιθύμητων ενεργειών, υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας και/ή τροποποιήσεις της θεραπείας. Τα δεδομένα από τις ακόλουθες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες αντικατοπτρίζουν τη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας 4.045 ασθενών υπό IMFINZI ως μονοθεραπεία, η οποία περιλαμβάνει τη Μελέτη PACIFIC και επιπρόσθετες μελέτες σε ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους σε ενδείξεις για τις οποίες η δουρβαλουμάμπη δεν είναι εγκεκριμένο. Σε όλες τις μελέτες, το IMFINZI χορηγήθηκε σε δόση των 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ή 1.500 mg κάθε 3 ή 4 εβδομάδες. Λεπτομέρειες για τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες του IMFINZI όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία παρουσιάζονται στην περίπτωση που παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές σε σύγκριση με το IMFINZI ως μονοθεραπεία.

Τα δεδομένα για τις ακόλουθες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται επίσης σε 2.280 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν IMFINZI 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 1 mg/kg ή IMFINZI 1.500 mg σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 75 mg κάθε 4 εβδομάδες. Οι λεπτομέρειες για τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες για το IMFINZI, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, παρουσιάζονται εάν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη.

Τα δεδομένα για τις ακόλουθες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες αντικατοπτρίζουν επίσης τη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας 462 ασθενών με ΗΚΚ υπό IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 300 mg (ομάδα ΗΚΚ). Σε αυτές τις δύο μελέτες, το IMFINZI χορηγήθηκε σε δόση 1.500 mg σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 300 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.2 και 4.4.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI (n=4.045 πολλαπλοί τύποι όγκων), διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 103 (2,5%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 σε 27 (0,7%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 2 (<0,1%) ασθενείς και Βαθμού 5 σε 7 (0,2%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 56 ημέρες (εύρος: 2-814 ημέρες). Εβδομήντα πέντε από τους 103

ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα), 2 ασθενείς έλαβαν επίσης ινφλιξιμάμπη και 1 ασθενής έλαβε επίσης κυκλοσπορίνη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 40 ασθενείς. Αποκατάσταση σημειώθηκε σε 61 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε συχνότερα στους ασθενείς στη Μελέτη PACIFIC, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία με ταυτόχρονη χημειο-ακτινοβολία εντός 1 έως 42 ημερών πριν από την έναρξη της μελέτης (10,7%), απ' ό,τι στους άλλους ασθενείς στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας (1,0%).

Στη μελέτη PACIFIC (n=475 στο σκέλος IMFINZI και n=234 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 47 (9,9%) ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI και σε 14 (6,0%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 9 (1,9%) ασθενείς υπό IMFINZI έναντι 6 (2,6%) ασθενών υπό εικονικό φάρμακο και Βαθμού 5 (θανατηφόρας) σε 4 (0,8%) ασθενείς υπό IMFINZI έναντι 3 (1,3%) ασθενών υπό εικονικό φάρμακο. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI ήταν 46 ημέρες (εύρος: 2-342 ημέρες) έναντι 57 ημερών (εύρος: 26-253 ημέρες) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI, όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων 30 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα) και 2 ασθενείς έλαβαν επίσης ινφλιξιμάμπη. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων 12 ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα) και 1 ασθενής επίσης έλαβε κυκλοφωσφαμίδη και τακρόλιμους. Υποχώρηση επήλθε σε 29 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI έναντι 6 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 86 (3,8%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 30 (1,3%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 1 (< 0,1%) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 7 (0,3%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 57 ημέρες (εύρος: 8-912 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 79 από τους 86 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Επτά ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 39 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 51 ασθενείς.

Στην ομάδα HKK (n=462) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 6 (1,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (0,2%) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 29 ημέρες (εύρος: 5-744 ημέρες). Έξι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 5 από τους 6 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Ένας ασθενής έλαβε επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 3 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας με μονοθεραπεία IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα ανέκυψε σε 112 (2,8%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 65 (1,6%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 8 (0,2) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 6 (0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 31 ημέρες (εύρος: 1-644 ημέρες). Ογδόντα έξι από τους 112 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Επτά ασθενείς έλαβαν επίσης θεραπεία με μυκοφαινολάτη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 26 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 54 ασθενείς.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα ανέκυψε σε 80 (3,5%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 48 (2,1%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 8 (0,4%) ασθενείς και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 2 (< 0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 36 ημέρες (εύρος: 1-533 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά

κορτικοστεροειδή και 68 από τους 80 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Οκτώ ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 27 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 47 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα ανέκυψε σε 34 (7,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 20 (4,3%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 1 (0,2%) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 3 (0,6%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 29 ημέρες (εύρος: 13-313 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 32 από τους 34 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Εννιά ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 10 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 13 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα ή διάρροια ανέκυψαν σε 77 (1,9%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 15 (0,4%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 2 (< 0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 71 ημέρες (εύρος: 1-920 ημέρες). Πενήντα πέντε από τους 77 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Δύο ασθενείς έλαβαν επίσης θεραπεία με ινφλιξimάμπη και 1 ασθενής έλαβε επίσης μυκοφαινόλη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 13 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 54 ασθενείς.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα ή διάρροια ανέκυψε σε 167 (7,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 76 (3,3%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 3 (0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 57 ημέρες (εύρος: 3-906 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 151 από τους 167 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Είκοσι δύο ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 54 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 141 ασθενείς.

Διάτρηση του εντέρου και διάτρηση του παχέος εντέρου αναφέρθηκαν όχι συχνά σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα ή διάρροια ανέκυψε σε 31 (6,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 17 (3,7%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 23 ημέρες (εύρος: 2-479 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 28 από τους 31 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Τέσσερις ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 5 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 29 ασθενείς.

Διάτρηση του εντέρου παρατήρηθηκε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (σπάνια) σε μελέτες εκτός της ομάδας ΗΚΚ.

Διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ενδοκρινοπάθειες

Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 307 (7,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 3 (<0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 86 ημέρες (εύρος: 1-951 ημέρες). Από τους 307 ασθενείς, 303 ασθενείς έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και 5 ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα) για διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμό. Το IMFINZI δεν διακόπηκε σε κανέναν ασθενή λόγω διαμεσολαβούμενου από το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμού. Υποχώρηση επήλθε σε 61 ασθενείς.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 209 (9,2%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 6 (0,3%) ασθενείς. Ο διάμεσος

χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 85 ημέρες (εύρος: 1-624 ημέρες). Δεκατρείς ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 8 από τους 13 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 52 ασθενείς. Ο διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός προηγήθηκε του διαμεσολαβούμενου από το ανοσοποιητικό σύστημα υπερθυρεοειδισμού σε 25 ασθενείς ή της διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό σύστημα θυρεοειδίτιδας σε 2 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 46 (10,0%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 85 ημέρες (εύρος: 26-763 ημέρες). Ένας ασθενής έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Όλοι οι ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Υποχώρηση επήλθε σε 6 ασθενείς. Ο διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός προηγήθηκε του διαμεσολαβούμενου από το ανοσοποιητικό σύστημα υπερθυρεοειδισμού σε 4 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό υπερθυρεοειδισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υπερθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 64 (1,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (<0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 43 ημέρες (εύρος: 1-253 ημέρες). Πενήντα εννέα από τους 64 ασθενείς έλαβαν ιατρική θεραπεία (θειαμαζόλη, καρβιμιδαζόλη, προπυλοθειουρακίλη, υπερχλωρικό, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστές), 13 ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 5 από τους 13 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση συστηματικών κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI διακόπηκε σε έναν ασθενή λόγω διαμεσολαβούμενου από το ανοσοποιητικό υπερθυρεοειδισμού. Υποχώρηση επήλθε σε 47 ασθενείς. Είκοσι δύο ασθενείς παρουσίασαν υποθυρεοειδισμό μετά από υπερθυρεοειδισμό.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υπερθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 62 (2,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 5 (0,2%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 33 ημέρες (εύρος: 4-176 ημέρες). Δεκαοκτώ ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 11 από τους 18 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Πενήντα τρεις ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία (θειαμαζόλη, καρβιμιδαζόλη, προπυλοθειουρακίλη, υπερχλωρικό, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστές). Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω υπερθυρεοειδισμού. Υποχώρηση επήλθε σε 47 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υπερθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 21 (4,5%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 30 ημέρες (εύρος: 13-60 ημέρες). Τέσσερις ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και όλοι οι τέσσερις ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Είκοσι ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία (θειαμαζόλη, καρβιμιδαζόλη, προπυλοθειουρακίλη, υπερχλωρικό, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστές). Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω υπερθυρεοειδισμού. Υποχώρηση επήλθε σε 17 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό θυρεοειδίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα θυρεοειδίτιδα ανέκυψε σε 16 (0,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης Βαθμού 3 σε 2 (<0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 49 ημέρες (εύρος: 14-217 ημέρες). Από τους 16 ασθενείς, 13 ασθενείς έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και 3 ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI διακόπηκε σε έναν ασθενή λόγω διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό θυρεοειδίτιδας. Υποχώρηση επήλθε σε 5 ασθενείς. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν υποθυρεοειδισμό μετά από θυρεοειδίτιδα.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα θυρεοειδίτιδα ανέκυψε σε 15 (0,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 57 ημέρες (εύρος: 22-141 ημέρες). Πέντε ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 2 από τους 5 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Δεκατρείς ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, θειαμαζόλης, καρβιμιδαζόλης, προπυλοθειουρακίλης, υπερχλωρικού, αποκλειστών διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστών. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό σύστημα θυρεοειδίτιδας. Υποχώρηση επήλθε σε 5 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα θυρεοειδίτιδα ανέκυψε σε 6 (1,3%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 56 ημέρες (εύρος: 7-84 ημέρες). Δύο ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 1 από τους 2 ασθενείς έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Όλοι οι ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Υποχώρηση επήλθε σε 2 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας με μονοθεραπεία IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε 20 (0,5%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης Βαθμού 3 σε 6 (0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 157,5 ημέρες (εύρος: 20-547 ημέρες). Όλοι οι 20 ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή, 7 από τους 20 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI δεν διακόπηκε σε κανέναν ασθενή λόγω επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Υποχώρηση επήλθε σε 6 ασθενείς.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε 33 (1,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 16 (0,7%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 105 ημέρες (εύρος: 20-428 ημέρες). Τριάντα δύο ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 10 από τους 32 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε έναν ασθενή. Υποχώρηση επήλθε σε 11 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε 6 (1,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 64 ημέρες (εύρος: 43-504 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 1 από τους 6 ασθενείς έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Υποχώρηση επήλθε σε 2 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης ανέκυψε σε 3 (<0,1%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 2 (<0,1%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 1 (<0,1%) ασθενή. Ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 43 ημέρες (εύρος: 42-518 ημέρες). Και οι τρεις ασθενείς χρειάστηκαν μακροχρόνια θεραπεία με ινσουλίνη. Το IMFINZI διακόπηκε μόνιμα σε έναν ασθενή. Ένας ασθενής ανάρρωσε και ένας ασθενής ανάρρωσε με επακόλουθα..

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης ανέκυψε σε 6 (0,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή και Βαθμού 4 σε 2 (< 0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 58 ημέρες (εύρος: 7-220 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ινσουλίνη. Η θεραπεία διακόπηκε σε 1 ασθενή. Υποχώρηση επήλθε σε 1 ασθενή.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας με μονοθεραπεία IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός ανέκυψε σε 4 (< 0,1%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 3 (<0,1%) ασθενείς. Ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση για τα συμβάντα ήταν 74 ημέρες (εύρος: 44-225 ημέρες). Δύο ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα) και το IMFINZI διακόπηκε σε δύο ασθενείς λόγω διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό σύστημα υποφυσίτιδας/υποϋποφυσισμού και υποχώρηση επήλθε σε 1 ασθενή.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός ανέκυψε σε 16 (0,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 8 (0,4%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση για τα συμβάντα ήταν 123 ημέρες (εύρος: 63-388 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 8 από τους 16 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Τέσσερις ασθενείς χρειάστηκαν επίσης ενδοκρινική θεραπεία. Η θεραπεία διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 7 ασθενείς.

Στην ομάδα HKK (n=462) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός ανέκυψε σε 5 (1,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση για τα συμβάντα ήταν 149 ημέρες (εύρος: 27-242 ημέρες). Τέσσερις ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 1 από τους 4 ασθενείς έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Τρεις ασθενείς χρειάστηκαν επίσης ενδοκρινική θεραπεία. Υποχώρηση επήλθε σε 2 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα ανέκυψε σε 18 (<0,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης Βαθμού 3 σε 4 (< 0,1%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 1 (<0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 77,5 ημέρες (εύρος: 4-393 ημέρες). Δεκατρείς ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα) και 1 ασθενής έλαβε επίσης μυκοφαινολάτη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 7 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 9 ασθενείς.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα ανέκυψε σε 9 (0,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 79 ημέρες (εύρος: 39-183 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 7 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 5 ασθενείς.

Στην ομάδα HKK (n=462) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα ανέκυψε σε 4 (0,9%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 2 (< 0,4%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 53 ημέρες (εύρος: 26-242 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 3 από τους 4 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 3 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς) ανέκυψαν σε 65 (1,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου Βαθμού 3 σε 17 (0,4%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 54 ημέρες (εύρος: 4-576 ημέρες). Τριάντα τρεις από τους 65 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών

(τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI διακόπηκε σε 5 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 43 ασθενείς.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς) ανέκυψε σε 112 (4,9%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 17 (0,7%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 35 ημέρες (εύρος: 1-778 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 57 από τους 112 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 10 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 65 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς) ανέκυψε σε 26 (5,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 9 (1,9%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 25 ημέρες (εύρος: 2-933 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 14 από τους 26 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Ένας ασθενής έλαβε άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 19 ασθενείς.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ανέκυψαν σε 55 (1,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 5 (0,1%) ασθενείς. Δεν υπήρξαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5.

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη (n=2.280) σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ανέκυψαν σε 45 (2,0%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 2 (< 0,1) ασθενείς. Δεν υπήρξαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5.

Εργαστηριακά ευρήματα μη φυσιολογικά

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δουρβαλουμάμπη ως μονοθεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μετατόπιση μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ήταν ως εξής: 3,8% για την αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, 6,1% για την αυξημένη ασπάρτική αμινοτρανσφεράση, 0,9% για την αυξημένη κρεατινίνη αίματος, 5,4% για την αυξημένη αμυλάση και 8,4% για την αυξημένη λιπάση. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν \leq ULN σε οποιοδήποτε βαθμό > ULN ήταν 19,3% και μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν \geq LLN σε οποιοδήποτε βαθμό < LLN ήταν 17,5%.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δουρβαλουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε μετατόπιση μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ήταν ως εξής: 6,4% για την αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, 6,5% για την αυξημένη ασπάρτική αμινοτρανσφεράση, 4,2% για την αυξημένη κρεατινίνη αίματος, 6,4% για την αυξημένη αμυλάση και 11,7% για την αυξημένη λιπάση. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν \leq ULN σε οποιοδήποτε βαθμό > ULN ήταν 20,3% και μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν \geq LLN σε οποιοδήποτε βαθμό < LLN ήταν 24,1%.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν απόκλιση των φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ήταν ως εξής: 6,2% για την αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, 5,2% για την αυξημένη ασπάρτική αμινοτρανσφεράση, 4,0% για την αυξημένη κρεατινίνη αίματος, 9,4% για την αυξημένη αμυλάση και 13,6% για την αυξημένη λιπάση. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν απόκλιση της TSH σε

σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν \leq ULN έως $>$ ULN ήταν 24,8% και απόκλιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν \geq LLN έως $<$ LLN ήταν 32,9%.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν απόκλιση μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ήταν ως εξής: 5,1% για την αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, 5,98% για την αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, 1,0% για την αυξημένη κρεατινίνη αίματος, 5,9% για την αυξημένη αμυλάση και 11,3% για την αυξημένη λιπάση. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν απόκλιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν \leq ULN έως $>$ ULN ήταν 4,2% και απόκλιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν \geq LLN έως $<$ LLN ήταν 17,2%.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του IMFINZI ως μονοθεραπεία βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 3.069 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με IMFINZI 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADAs). Ογδόντα τέσσερις ασθενείς (2,7%) που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADAs στη θεραπεία. Εξουδετερωτικά αντισώματα (nAb) κατά της δουρβαλουμάμπης ανιχνεύθηκαν στο 0,5% (16/3.069) των ασθενών. Η παρουσία ADAs δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή στην ασφάλεια. Δεν υπάρχει επαρκής αριθμός ασθενών για τον προσδιορισμό της επίδρασης των ADA στην αποτελεσματικότητα.

Στις πολλαπλές μελέτες φάσης III, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, 0% έως 10,1% των ασθενών ανέπτυξαν ADAs που προέκυψαν από τη θεραπεία. Εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της δουρβαλουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε 0% έως 1,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες. Η παρουσία των ADAs δεν είχε φαινομενική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή την ασφάλεια.

Ηλικιωμένοι

Δεν αναφέρθηκαν συνολικά διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ των ηλικιωμένων (\geq 65 ετών) και των νεότερων ασθενών.

Στις μελέτες PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 και HIMALAYA τα δεδομένα ασφαλείας για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένα για την εξαγωγή συμπεράσματος σε αυτό τον πληθυσμό.

Στη μελέτη POSEIDON σε ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής, αναφέρθηκαν ορισμένες διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ ηλικιωμένων (\geq 65 ετών) και νεότερων ασθενών. Τα δεδομένα ασφαλείας από ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων περιορίζονται σε συνολικά 74 ασθενείς. Υπήρξε υψηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και διακοπή οποιασδήποτε θεραπείας της μελέτης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε 35 ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (45,7% και 28,6% αντίστοιχα) σε σχέση με 39 ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο (35,9% και 20,5%, αντίστοιχα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την υπερδοσολογία με δουρβαλουμάμπη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως κατάλληλη συμπτωματική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, PD-1/PDL-1 (Πρωτεΐνη 1 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου/συνδέτη θανάτου 1) αναστολείς, κωδικός ATC: L01FF03.

Μηχανισμός δράσης

Η έκφραση της πρωτεΐνης συνδέτη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-L1) είναι μία προσαρμοζόμενη ανοσολογική ανταπόκριση που βοηθά τους όγκους να αποφεύγουν την ανίχνευση και την εξάλειψη από το ανοσοποιητικό σύστημα. Ο PD-L1 μπορεί να επαχθεί από φλεγμονώδη σήματα (π.χ. IFN- γ) και μπορεί να εκφραστεί τόσο σε καρκινικά κύτταρα όσο και σε σχετιζόμενα με τον όγκο ανοσοκύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Ο PD-L1 αποκλείει τη λειτουργία και την ενεργοποίηση των T-κυττάρων μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς PD-1 και CD80 (B7.1). Με τη σύνδεση στους υποδοχείς του, ο PD-L1 επηρεάζει αρνητικά την κυτταροτοξική δραστηριότητα των T-κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή κυτοκινών.

Η δουρβαλουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 κάπα (IgG1κ) που αποκλείει εκλεκτικά την αλληλεπίδραση του PD-L1 με τους PD-1 και CD80 (B7.1). Η δουρβαλουμάμπη δεν επάγει εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρομεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα (ADCC). Ο εκλεκτικός αποκλεισμός των αλληλεπιδράσεων PD-L1/PD-1 και PD-L1/CD80 ενισχύει τις αντικαρκινικές ανοσολογικές ανταποκρίσεις και αυξάνει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων.

Ο συνδυασμός της τρεμελιμουμάμπης, ενός αναστολέα του CTLA-4, και της δουρβαλουμάμπης, ενός αναστολέα του PD-L1, δρα για να ενισχύει την αντικαρκινική ενεργοποίηση των T-κυττάρων και τη λειτουργία της ανοσολογικής απόκρισης σε πολλαπλά στάδια που έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένες αντικαρκινικές αποκρίσεις. Σε μοντέλα συγγενούς όγκου ποντικού, ο διπλός αποκλεισμός των PD-L1 και CTLA-4 οδήγησε σε ενισχυμένη αντικαρκινική δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι δόσεις δουρβαλουμάμπης 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες MMKΠ και ΕΣ-ΜΚΠ. Με βάση τη μοντελοποίηση και την προσομοίωση της έκθεσης, της σχέσης ασφάλειας-έκθεσης και των συγκρίσεων των δεδομένων έκθεσης-αποτελεσματικότητας, δεν υπάρχουν αναμενόμενες κλινικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ των δόσεων δουρβαλουμάμπης 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες.

ΜΜΚΠ – Μελέτη PACIFIC

Η αποτελεσματικότητα του IMFINZI αξιολογήθηκε στη μελέτη PACIFIC, μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη σε 713 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο ΜΜΚΠ. Οι ασθενείς είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 2 κύκλους πλήρους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και ακτινοθεραπεία εντός 1 έως 42 ημερών πριν από την έναρξη της μελέτης και είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 ή 1. Ενενήντα δύο τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει συνολική δόση 54 έως 66 Gy ακτινοβολίας. Η μελέτη απέκλεισε την ένταξη ασθενών, των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί μετά από χημειο-ακτινοθεραπεία, ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε οποιοδήποτε αντίσωμα anti-PD-1 ή anti-PD-L1, ασθενών με ενεργή ή προηγούμενα επιβεβαιωμένη αυτοάνοση νόσο εντός 2 ετών από την έναρξη της μελέτης, με ιστορικό ανοσοανεπάρκειας, με ιστορικό σοβαρών διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών, με ιατρικές καταστάσεις που έρχονταν συστηματικής ανοσοκαταστολής,

εκτός από τη φυσιολογική δόση συστηματικών κορτικοστεροειδών, με ενεργό φυματίωση ή ηπατίτιδα Β ή C ή HIV λοίμωξη ή ασθενών που έλαβαν εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη του IMFINZI. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε 10 mg/kg IMFINZI (n=476) ή 10 mg/kg εικονικού φαρμάκου (n=237) μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 2 εβδομάδες για έως και 12 μήνες ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή επιβεβαιωμένης εξέλιξης της νόσου. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε κατά φύλο, ηλικία (< 65 ετών έναντι ≥ 65 ετών) και κατάστασης καπνίσματος (καπνιστής έναντι μη καπνιστή). Στους ασθενείς που παρουσίαζαν έλεγχο της νόσου στους 12 μήνες δόθηκε η επιλογή να επαναλάβουν τη θεραπεία έως την εξέλιξη της νόσου. Οι εκτιμήσεις του όγκου διεξάγονταν κάθε 8 εβδομάδες για τους πρώτους 12 μήνες και ακολούθως κάθε 12 εβδομάδες μετέπειτα.

Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από το επίπεδο έκφρασης του PD-L1 του όγκου τους. Όπου ήταν διαθέσιμα, αρχειακά δείγματα ιστών όγκου που ελήφθησαν πριν από τη θεραπεία χημειο-ακτινοθεραπεία ελέγχθηκαν αναδρομικά για την έκφραση του PD-L1 σε κύτταρα όγκου (TC), χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία IHC VENTANA PD-L1 (SP263). Από τους 713 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, το 63% των ασθενών παρείχε δείγμα ιστού επαρκούς ποιότητας και ποσότητας για τον προσδιορισμό της έκφρασης του PD-L1 και στο 37% ήταν μη γνωστό.

Τα δημογραφικά και χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (70%), ηλικία ≥ 65 ετών (45%), ηλικία ≥ 75 ετών (8%), Λευκοί (69%), Ασιάτες (27%), άλλοι (4%), ενεργοί καπνιστές (16%), πρώην καπνιστές (75%), ασθενείς που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές (9%), Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG 0 (49%), Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG 1 (51%). Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν τα εξής: Στάδιο IIIA (53%), Στάδιο IIIB (45%), υποομάδες πλακώδους ιστολογικού τύπου (46%), μη πλακώδους ιστολογικού τύπου (54%). Από τους 451 ασθενείς με διαθέσιμη έκφραση του PD L1, το 67% παρουσίαζαν έκφραση TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD L1 TC ≥ 25% (35%)] και το 33% παρουσίαζε έκφραση TC < 1%.

Τα δύο πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS) στο σκέλος του IMFINZI έναντι του εικονικού φαρμάκου. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την PFS στους 12 μήνες (PFS 12) και τους 18 μήνες (PFS 18) από την τυχαιοποίηση, τον Χρόνο από την Τυχαιοποίηση έως τη Δεύτερη Εξέλιξη (PFS2). Η PFS εκτιμήθηκε μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) v1.1.

Η μελέτη κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [αναλογία κινδύνου (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65), p < 0,0001]. Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [HR = 0,68 (95% CI: 0,53, 0,87), p = 0,00251].

Στην ανάλυση παρακολούθησης 5 ετών, με διάμεση παρακολούθηση 34,2 μήνες, το IMFINZI συνέχισε να επιδεικνύει βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS) και ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της OS και της PFS από την πρωταρχική ανάλυση και την ανάλυση παρακολούθησης συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη PACIFIC

	Πρωταρχική ανάλυση ^a		Ανάλυση παρακολούθησης 5 ετών ^b	
	IMFINZI (n=476)	Εικονικό φάρμακο (n=237)	IMFINZI (n=476)	Εικονικό φάρμακο (n=237)
OS				

	Πρωταρχική ανάλυση ^α		Ανάλυση παρακολούθησης 5 ετών ^β	
	IMFINZI (n=476)	Εικονικό φάρμακο (n=237)	IMFINZI (n=476)	Εικονικό φάρμακο (n=237)
Αριθμός θανάτων (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Διάρκεια (μήνες) (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)	
αμφίπλευρη p-τιμή (95% CI)	0,00251			
OS στους 24 μήνες (%) (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%)
p-τιμή	0,005			
OS στους 48 μήνες (%) (95% CI)			49,7% (45,0%, 54,2%)	36,3% (30,1%, 42,6%)
OS στους 60 μήνες (%) (95% CI)			42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)
PFS				
Αριθμός συμβάντων (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Διάρκεια PFS (μήνες) (95% CI)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	16,9 (13,03, 23,9)	5,6 (4,8, 7,7)
HR (95% CI)	0,52 (0,42, 0,65)		0,55 (0,45, 0,68)	
p-τιμή	p < 0,0001			
PFS στους 12 μήνες (%) (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%)
PFS στους 18 μήνες (%) (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%)
PFS στους 48 μήνες (%) (95% CI)			35,0% (29,9%, 40,1%)	19,9% (14,4%, 26,1%)
PFS στους 60 μήνες (%) (95% CI)			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
PFS2^γ				
Διάρκεια PFS2 (μήνες) (95% CI)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)		
HR (95% CI)	0,58 (0,46, 0,73)			
p-τιμή	p < 0,0001			

^α Πρωταρχική ανάλυση της PFS κατά την αποκοπή δεδομένων (data cut-off) στις 13 Φεβρουαρίου 2017. Πρωταρχική ανάλυση της OS και της PFS2 κατά την αποκοπή δεδομένων (data cut-off) στις 22 Μαρτίου 2018.

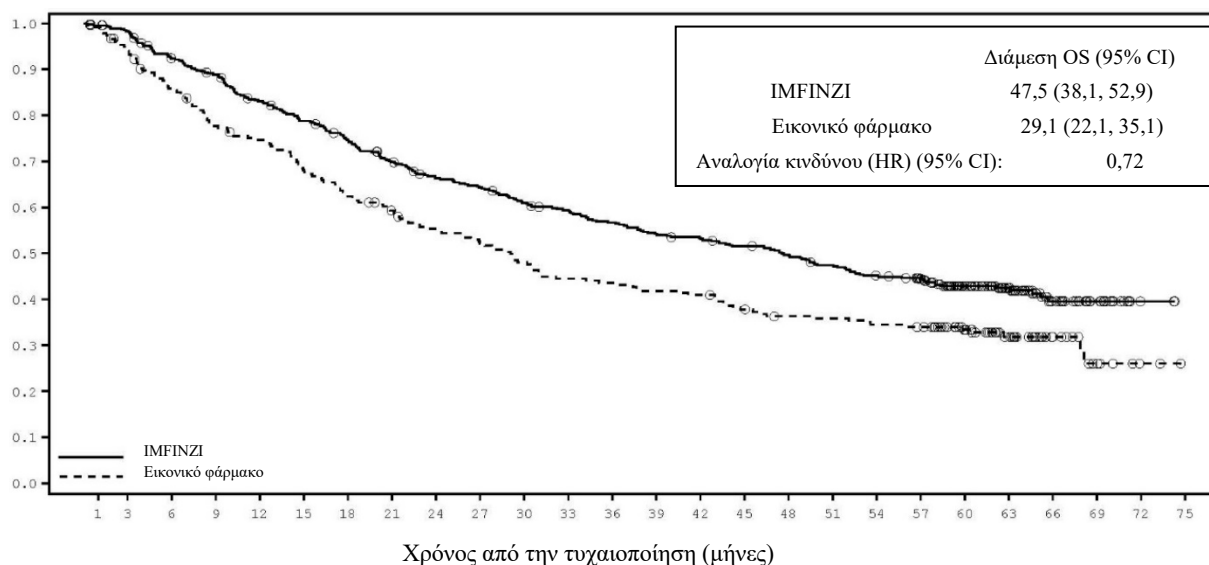
^β Ανάλυση της OS και της PFS στην επανεξέταση, κατά την αποκοπή δεδομένων (data cut-off) στις 11 Ιανουαρίου 2021.

^γ Η PFS2 ορίζεται ως ο χρόνος από την ημερομηνία τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία δεύτερης εξέλιξης της νόσου (που ορίζεται από τα τοπικά πρότυπα κλινικής πρακτικής) ή τον θάνατο.

NR: Δεν επετεύχθη

Οι καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης και της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης από την ανάλυση της παρακολούθησης 5 ετών παρουσιάζονται στις Εικόνες 1 και 2.

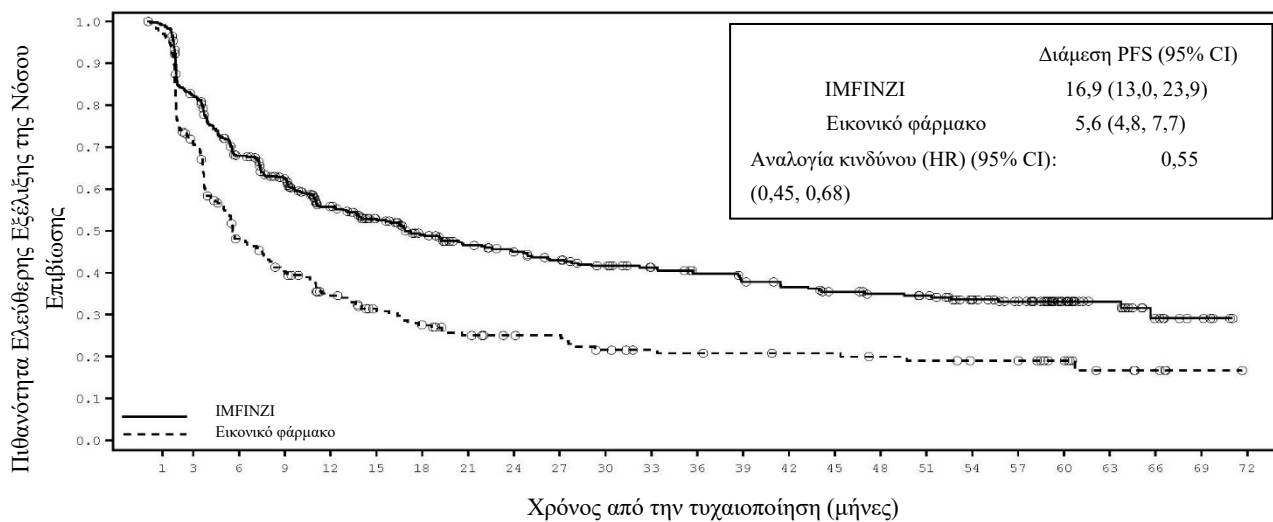
Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

Μήνας	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
Εικονικό φάρμακο	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

Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

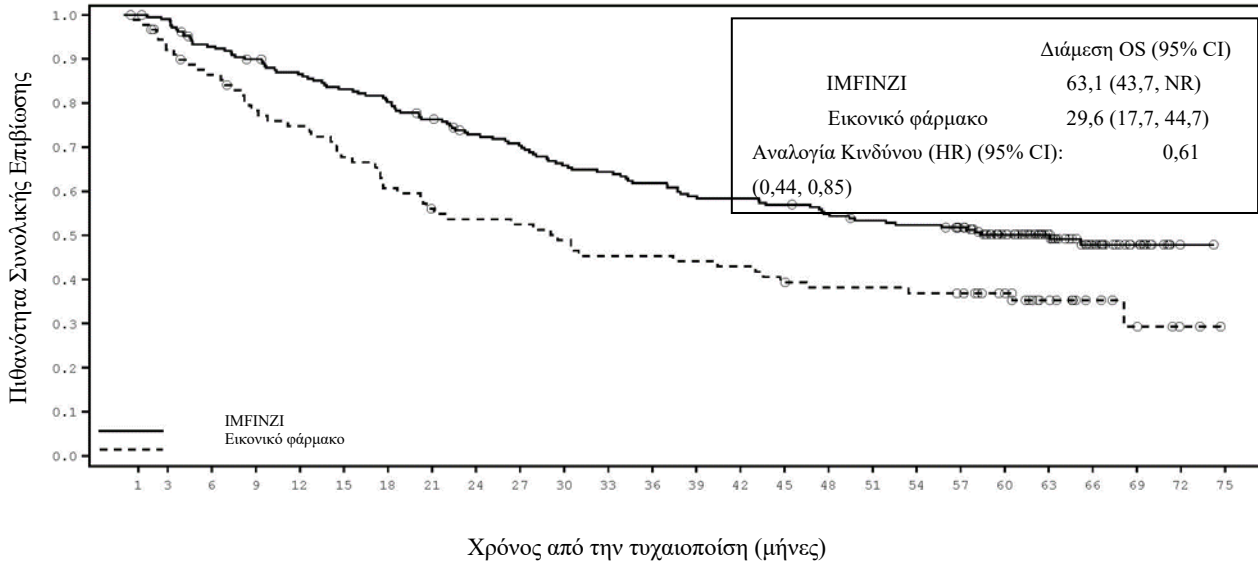
Μήνας	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Εικονικό φάρμακο	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

Η βελτίωση στην PFS και την OS υπέρ των ασθενών που έλαβαν IMFINZI σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν σταθερά σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της εθνικής προέλευσης, της ηλικίας, του φύλου, του ιστορικού καπνίσματος, της κατάστασης μετάλλαξης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και της ιστολογίας.

Μεταγενέστερη ανάλυση υπο-ομάδας ανά έκφραση του PD-L1

Έχουν διεξαχθεί επιπρόσθετες αναλύσεις υπο-ομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ανά επίπεδο έκφρασης του PD-L1 του όγκου ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) και για τους ασθενείς των οποίων η κατάσταση του PD-L1 δεν μπορεί να καθορισθεί (PD-L1 μη γνωστή). Τα αποτελέσματα της PFS και της OS από την ανάλυση παρακολούθησης 5 ετών συνοψίζονται στις Εικόνες 3, 4, 5 και 6.

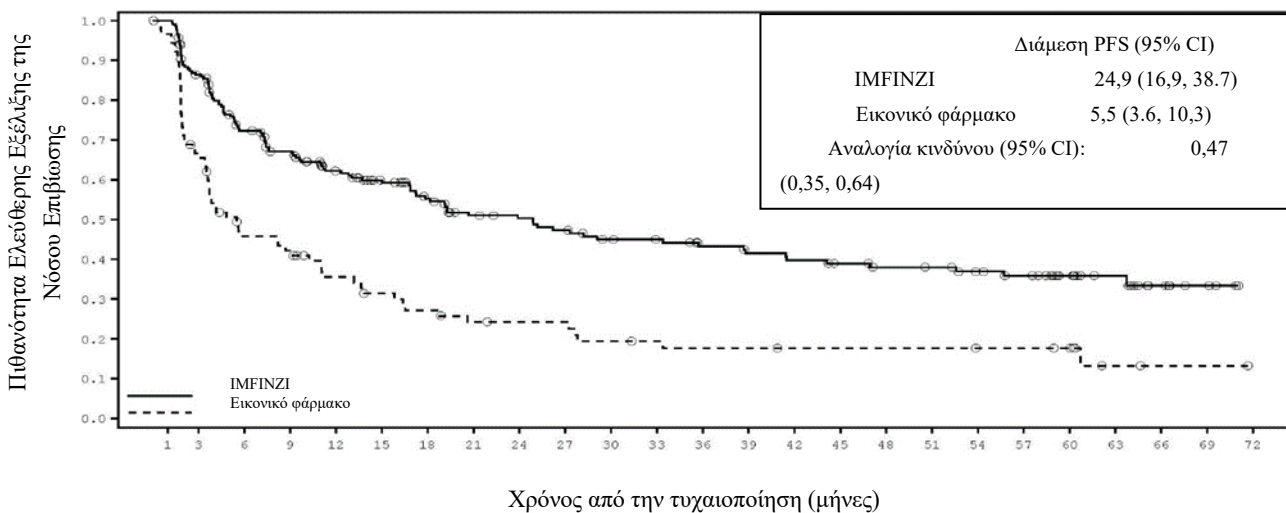
Εικόνα 3. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης για PD-L1 TC $\geq 1\%$



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

Μήνας	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
Εικονικό φάρμακο	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

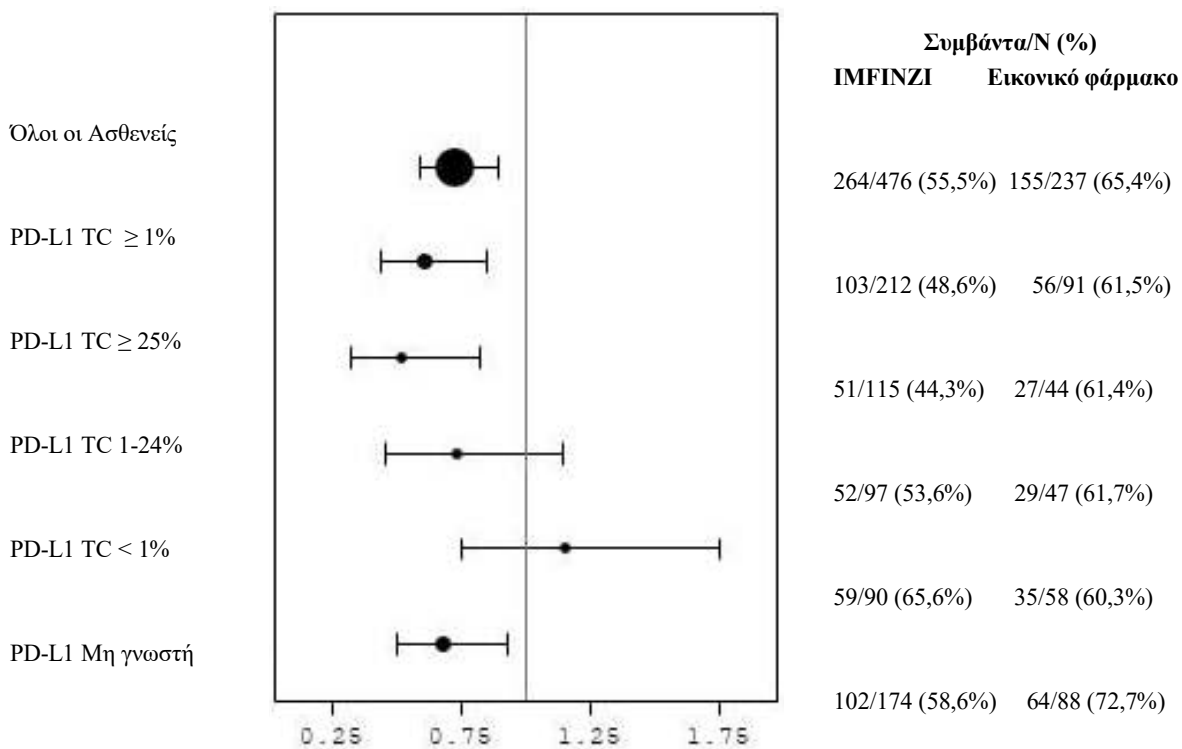
Εικόνα 4. Καμπύλη Kaplan-Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης για PD-L1 TC $\geq 1\%$



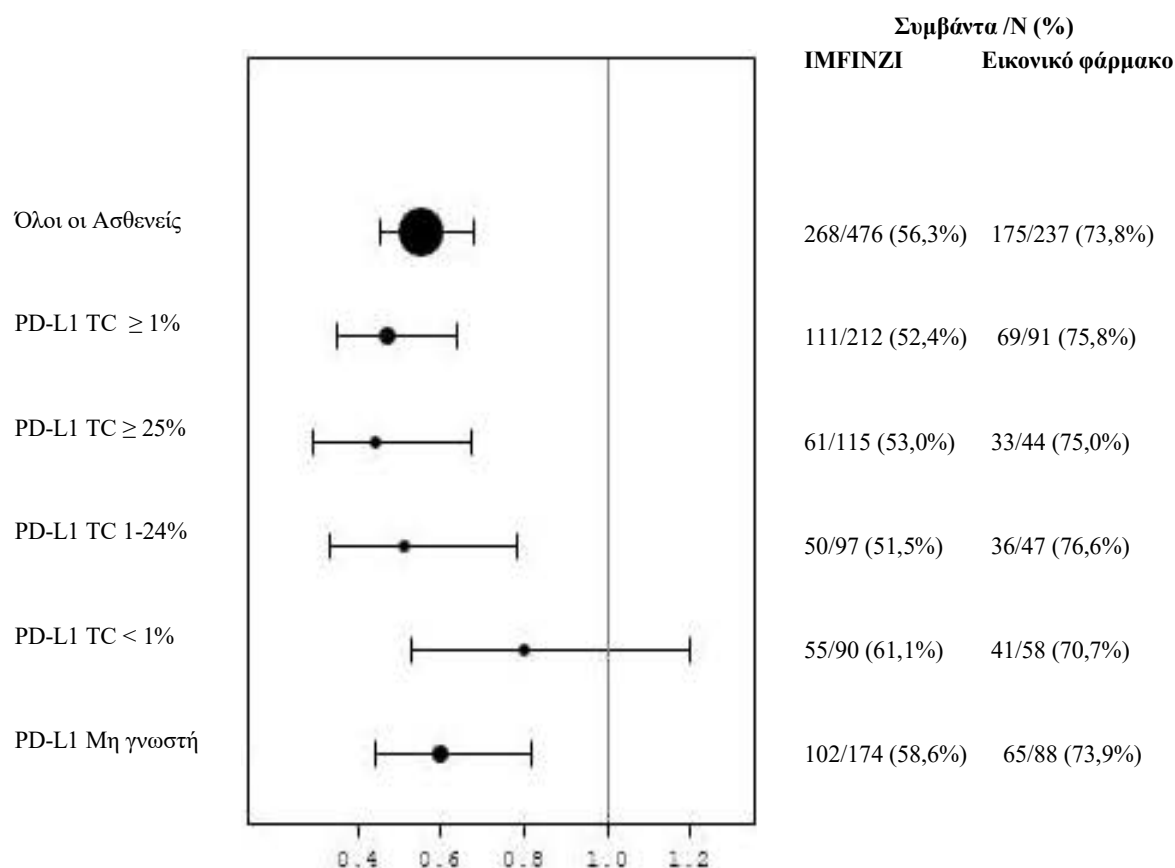
Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

Μήνας	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
Εικονικό φάρμακο	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

Εικόνα 5. Δενδρόγραμμα της Συνολικής Επιβίωσης ανά επίπεδο έκφρασης του PD-L1



Εικόνα 6. Δενδρόγραμμα της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης ανά επίπεδο έκφρασης του PD-L1



Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας της δουρβαλουμάμπης στην υποομάδα ασθενών με PD-L1 TC \geq 1% παρουσίαζε συνέπεια με του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας, όπως και της υποομάδας ασθενών με PD-L1 TC < 1%.

Εκβάσεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (PRO)

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, η λειτουργικότητα και τα δεδομένα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Το LC13 και το C30 αξιολογήθηκαν κατά την αρχική εκτίμηση, κάθε 4 εβδομάδες για τις πρώτες 8 εβδομάδες, ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες έως την ολοκλήρωση της περιόδου θεραπείας ή τη διακοπή του IMFINZI λόγω τοξικότητας ή εξέλιξης της νόσου. Η συμμόρφωση ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας με IMFINZI και εικονικό φάρμακο (83% έναντι 85,1% των συνολικών αξιολογήσιμων εντύπων που συμπληρώθηκαν).

Κατά την αρχική εκτίμηση, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, τη λειτουργικότητα και τη HRQoL μεταξύ των ομάδων του IMFINZI και του εικονικού φαρμάκου. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης έως την Εβδομάδα 48, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων του IMFINZI και του εικονικού φαρμάκου στα συμπτώματα, τη λειτουργικότητα και τη HRQoL (όπως εκτιμάται από διαφορά μεγαλύτερη από ή ίση με 10 μονάδες).

MMKΠ – μελέτη POSEIDON

Η POSEIDON ήταν μια μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του IMFINZI με ή χωρίς τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Η POSEIDON ήταν μια τυχαίοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε 1.013 ασθενείς με μεταστατικό MMKΠ χωρίς ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του υποδοχέα του επιδερμικού

αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή γονιδιωματικές ανωμαλίες όγκου της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK). Ασθενείς με ιστολογικά ή κυτταρολογικά τεκμηριωμένο μεταστατικό ΜΜΚΠ ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία ή οποιαδήποτε άλλη συστηματική θεραπεία για μεταστατικό ΜΜΚΠ. Πριν από την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς είχαν κατάσταση PD-L1 του όγκου επιβεβαιωμένη με τη χρήση της δοκιμασίας Ventana PD-L1 (SP263). Οι ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης (PS) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ή 1 κατά την ένταξη.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενη καταγεγραμμένη αυτοάνοση νόσο, ενεργές και/ή μη θεραπευμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις, ιστορικό ανοσοανεπάρκειας, χορήγηση συστηματικής ανοσοκαταστολής εντός 14 ημερών πριν από την έναρξη του IMFINZI ή της τρεμελιμουμάμπης, εκτός από τη φυσιολογική δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών, ενεργή φυματίωση ή ηπατίτιδα Β ή C ή λοίμωξη HIV ή ασθενείς που έλαβαν ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη του IMFINZI και/ή της τρεμελιμουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 των κυττάρων του όγκου (TC \geq 50% έναντι TC < 50%), το στάδιο της νόσου (Στάδιο IVA έναντι Σταδίου IVB, σύμφωνα με την 8η έκδοση της Αμερικανικής Μικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο) και την ιστολογία (μη πλακώδης έναντι πλακώδους).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1: 1: 1 για να λάβουν:

- Σκέλος 1: IMFINZI 1.500 mg με τρεμελιμουμάμπη 75 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενα από IMFINZI 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Μια πέμπτη δόση τρεμελιμουμάμπης 75 mg χορηγήθηκε την Εβδομάδα 16 μαζί με τη δόση 6 του IMFINZI.
- Σκέλος 2: IMFINZI 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενα από IMFINZI 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία.
- Σκέλος 3: Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν 2 επιπλέον κύκλους (συνολικά 6 κύκλους μετά την τυχαιοποίηση), όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά την κρίση του Ερευνητή.

Στα 3 σκέλη της θεραπείας οι ασθενείς έλαβαν ένα από τα ακόλουθα σχήματα χημειοθεραπείας με βάση την ιστολογία:

- Μη πλακώδης ΜΜΚΠ
 - Πεμετρεξέδη 500 mg/m² με καρβοπλατίνη AUC 5-6 ή σισπλατίνη 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες. Εκτός εάν αντενδείκνυται από τον ερευνητή, μπορούσε να χορηγηθεί θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη.
- Πλακώδης ΜΜΚΠ
 - Γεμισταβίνη 1.000 ή 1.250 mg/m² τις Ημέρες 1 και 8 με σισπλατίνη 75 mg/m² ή καρβοπλατίνη AUC 5-6 την Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες.
- Μη πλακώδης ή πλακώδης ΜΜΚΠ
 - Nab-πακλιταξέλη 100 mg/m² τις Ημέρες 1, 8 και 15 με καρβοπλατίνη AUC 5-6 την Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες.

Η τρεμελιμουμάμπη χορηγήθηκε έως και 5 δόσεις, εκτός εάν υπήρχε εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Το IMFINZI και η θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη με βάση την ιστολογία (όταν εφαρμόζεται) συνεχίστηκαν μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 12 από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, μέχρι να επιβεβαιωθεί η αντικειμενική εξέλιξη της νόσου. Οι αξιολογήσεις επιβίωσης διεξάγονταν κάθε 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τα διπλά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η PFS και η OS για το IMFINZI + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η PFS και η OS για το IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη +

χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR). Η PFS, το ORR και η DoR εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας BICR σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) v1.1.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (76%), ηλικία ≥ 65 ετών (47,1%), ηλικία ≥ 75 ετών (11,3%), διάμεση ηλικία 64 ετών (εύρος 27 έως 87 ετών), Λευκοί (55,9%), Ασιάτες (34,6%), Μαύροι ή Αφρο Αμερικάνοι (2,0%), Άλλοι (7,6%), μη Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι (84,2%), ενεργοί καπνιστές ή πρώην καπνιστές (78,0%), Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG/ΠΟΥ 0 (33,4%), Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG/ΠΟΥ 1 (66,5%). Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν τα εξής: Στάδιο IVA (50,0%), Στάδιο IVB (49,6%), υποομάδες πλακώδους ιστολογικού τύπου (36,9%), μη πλακώδους ιστολογικού τύπου (62,9%), εγκεφαλικές μεταστάσεις (10,5%), έκφραση του PD-L1 των κυττάρων του όγκου TC $\geq 50\%$ (28,8%), έκφραση του PD-L1 των κυττάρων του όγκου TC $< 50\%$ (71,1%).

Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS με IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Το IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS έναντι της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 6. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη POSEIDON

	Σκέλος 1: IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (n=338)	Σκέλος 3: χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (n=337)
OS^α		
Αριθμός των θανάτων (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95% CI) ^β	0,77 (0,650, 0,916)	
p-τιμή ^γ	0,00304	
PFS^α		
Αριθμός των συμβάντων (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95% CI) ^β	0,72 (0,600, 0,860)	
p-τιμή ^γ	0,00031	
ORR n (%)^{δ,ε}	130 (38,8)	81 (24,4)
Πλήρης Ανταπόκριση n (%)	2 (0,6)	0
Μερική Ανταπόκριση n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Διάμεση DoR (μήνες) (95% CI)^{δ,ε}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^α Ανάλυση της PFS κατά την αποκοπή των δεδομένων 24 Ιουλίου 2019 (διάμεση παρακολούθηση 10,15 μήνες). Ανάλυση της OS κατά την αποκοπή των δεδομένων 12 Μαρτίου 2021 (διάμεση παρακολούθηση 34,86 μήνες). Τα όρια για τη δήλωση αποτελεσματικότητας (Σκέλος 1 έναντι Σκέλους 3: PFS 0,00735, OS 0,00797, αμφίπλευρη) ορίστηκαν με βάση τη συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου O'Brien Fleming. Η PFS εκτιμήθηκε μέσω BICR σύμφωνα με το RECIST v1.1.

^β Η HR προέρχεται χρησιμοποιώντας ένα pH μοντέλο του Cox στρωματοποιημένο κατά PD-L1, ιστολογία και στάδιο της νόσου

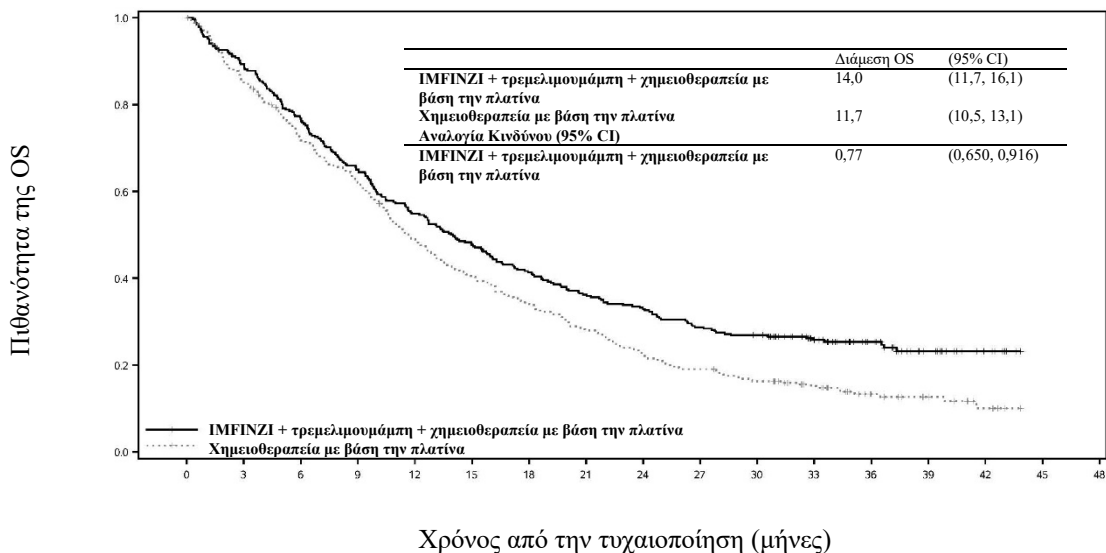
^γ αμφίπλευρη p-τιμή με βάση δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης στρωματοποιημένη κατά PD-L1, ιστολογία και στάδιο της νόσου.

^δ Επιβεβαιωμένη Αντικειμενική Ανταπόκριση.

^ε Εκ των υστέρων ανάλυση.

NR=Δεν Επιτεύχθηκε, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης

Εικόνα 7. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης OS

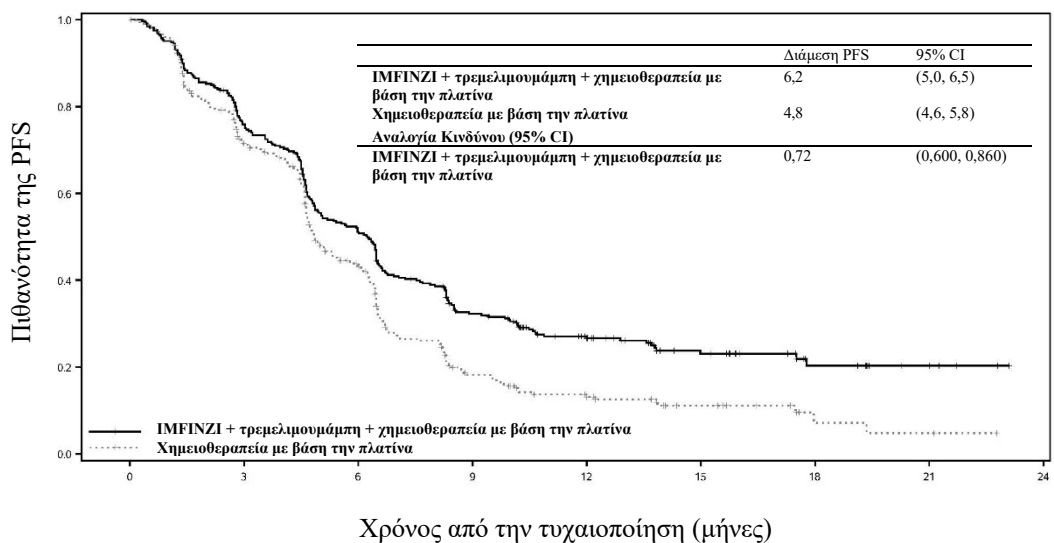


Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο

Μήνας

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Εικόνα 8. Καμπύλη Kaplan-Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης PFS



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο

Μήνας

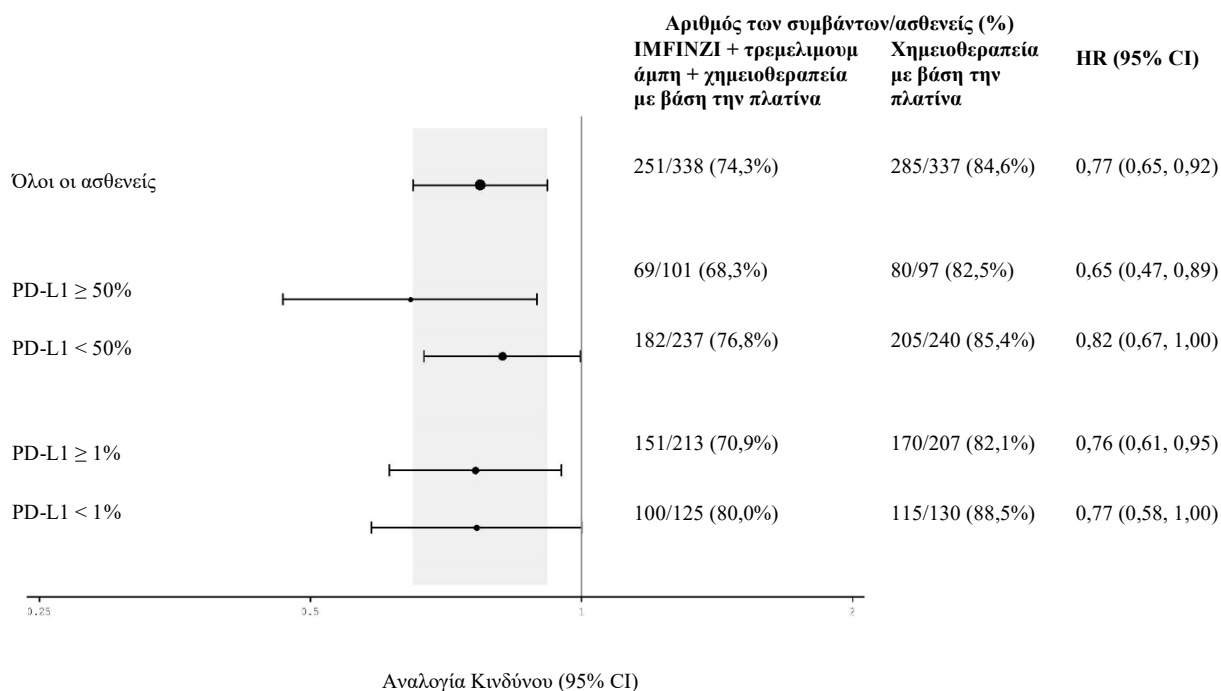
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα	338	243	161	94	56	32	13	5	0

Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

337 219 121 43 23 12 3 2 0

Η Εικόνα 9 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της OS με βάση την έκφραση του PD-L1 του όγκου σε αναλύσεις προκαθορισμένης υποομάδας.

Εικόνα 9. Δενδρόγραμμα της Συνολικής Επιβίωσης OS ανά επίπεδο έκφρασης του PD-L1 για το IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα



Πληθυσμός ηλικιωμένων

Συνολικά 75 ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών εντάχθηκαν στα σκέλη IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία (n=35) και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο (n=40) της μελέτης POSEIDON. Παρατηρήθηκε μια διερευνητική αναλογία κινδύνου HR 1,05 (95% CI: 0,64, 1,71) για τη OS για το IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα σε αυτήν την υποομάδα της μελέτης. Λόγω του διερευνητικού χαρακτήρα της ανάλυσης αυτής της υποομάδας δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα, αλλά συνιστάται προσοχή όταν εξετάζεται αυτό το δοσολογικό σχήμα για ηλικιωμένους ασθενείς.

MKII – Μελέτη CASPIAN

Η CASPIAN ήταν μια μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του IMFINZI με ή χωρίς tremelimumab σε συνδυασμό με ετοποσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη. Η CASPIAN ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε 805 ασθενείς με ΕΣ-MKII που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, με λειτουργική κατάσταση κατά ΠΟΥ/ECOG 0 ή 1, σωματικό βάρος > 30 kg, κατάλληλους για λήψη θεραπευτικού σχήματος χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα ως θεραπεία πρώτης γραμμής για MKII, με προσδόκιμο ζωής ≥ 12 εβδομάδες, τουλάχιστον μία βλάβη-στόχο σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 και επαρκή λειτουργία οργάνων και μυελού των οστών. Οι ασθενείς με ασυμπτωματικές ή θεραπευμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν επιλέξιμοι. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ακτινοβολία στο θώρακα, ιστορικό ενεργού πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας, αυτοάνοσες διαταραχές συμπεριλαμβανομένου του παρανεοπλασματικού συνδρόμου (PNS), ενεργές ή προηγούμενες καταγεγραμμένες αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις διαταραχές, χρήση συστηματικών ανοσοκατασταλτικών εντός 14 ημερών πριν από την πρώτη δόση της θεραπείας εκτός από τη

φυσιολογική δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών, ενεργή φυματίωση ή ηπατίτιδα Β ή C ή HIV λοίμωξη ή ασθενείς που έλαβαν ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη του IMFINZI.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την προγραμματισμένη θεραπεία με βάση την πλατίνα (καρβοπλατίνη ή σισπλατίνη) στον κύκλο 1.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1: 1: 1 για να λάβουν:

- Σκέλος 1: IMFINZI 1.500 mg + τρεμελιμουμάμπη 75 mg + ετοποσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη.
- Σκέλος 2: IMFINZI 1.500 mg + ετοποσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη.
- Σκέλος 3: Είτε καρβοπλατίνη (AUC 5 ή 6 mg/ml/min) είτε σισπλατίνη (75-80 mg/m²) την Ημέρα 1 και ετοποσίδη (80-100 mg/m²) ενδοφλέβια τις Ημέρες 1, 2 και 3 κάθε κύκλου 21 ημερών για 4 έως 6 κύκλους.

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο Σκέλος 1 και 2, η ετοποσίδη και είτε η καρβοπλατίνη είτε η σισπλατίνη περιορίστηκαν σε 4 κύκλους σε πρόγραμμα κάθε 3 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση. Η μονοθεραπεία με IMFINZI συνεχίστηκε κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η χορήγηση μονοθεραπείας IMFINZI επιτρεπόταν πέραν της εξέλιξης της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και αποκόμιζε κλινικό όφελος όπως καθορίστηκε από τον ερευνητή.

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο Σκέλος 3, είχαν τη δυνατότητα να λάβουν συνολικά έως και 6 κύκλους ετοποσίδης και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη. Μετά την ολοκλήρωση της ετοποσίδης + πλατίνας, η προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία (PCI) επιτράπηκε μόνο στο Σκέλος 3 κατά την κρίση του ερευνητή.

Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 12 από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, μέχρι να επιβεβαιωθεί η αντικειμενική εξέλιξη της νόσου. Οι αξιολογήσεις επιβίωσης διεξάγονταν κάθε 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η OS των IMFINZI + ετοποσίδη + πλατίνα (Σκέλος 2) έναντι ετοποσίδης + πλατίνας μόνο (Σκέλος 3) και IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη + ετοποσίδη + πλατίνα μόνο (Σκέλος 1) έναντι ετοποσίδης + πλατίνας μόνο (Σκέλος 3). Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η PFS. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ORR, τα ορόσημα OS και PFS και οι PRO. Οι PFS και ORR αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τις εκτιμήσεις του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1.

Τα δημογραφικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά σταθμισμένα μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης (268 ασθενείς στο Σκέλος 2 και 269 ασθενείς στο Σκέλος 3). Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (69,6%), ηλικία ≥ 65 ετών (39,6%), διάμεση ηλικία 63 ετών (εύρος 28 έως 82 ετών), Λευκοί (83,8%), Ασιάτες (14,5%), Μαύροι ή Αφροαμερικανοί (0,9%), άλλοι (0,6%), μη Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι (96,1%), ενεργοί ή πρώην καπνιστές (93,1%), ασθενείς που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές (6,9%), Κατάσταση Απόδοσης κατά ΠΟΥ/ECOG 0 (35,2%), Κατάσταση Απόδοσης κατά ΠΟΥ/ECOG 1 (64,8%), Στάδιο IV 90,3%, 24,6% των ασθενών είχαν λάβει σισπλατίνη και το 74,1% των ασθενών είχαν λάβει καρβοπλατίνη. Στο Σκέλος 3, το 56,8% έλαβαν 6 κύκλους ετοποσίδης + πλατίνας και το 7,8% των ασθενών έλαβε PCI.

Σε μια προγραμματισμένη ενδιάμεση (πρωταρχική) ανάλυση, η μελέτη κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στη OS με το IMFINZI + ετοποσίδη + πλατίνα (Σκέλος 2) έναντι ετοποσίδης + πλατίνας μόνο (Σκέλος 3) [HR=0,73 (95% CI: 0,591, 0,909), p=0,0047]. Παρόλο που δεν εξετάστηκε επίσημα ως προς τη σημαντικότητα, το IMFINZI + ετοποσίδη + πλατίνα κατέδειξε βελτίωση στην PFS έναντι ετοποσίδης + πλατίνας μόνο [HR=0,78 (95% CI: 0,645, 0,936)].

Τα αποτελέσματα της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης PFS, του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης ORR και της διάρκειας της ανταπόκρισης (DoR), από την προγραμματισμένη τελική ανάλυση (DCO: 27 ΙΑΝ 2020) συνοψίζονται στον Πίνακα 7. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 11.

Τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης (OS) στην προγραμματισμένη ανάλυση μακροχρόνιας παρακολούθησης της OS (DCO: 22 Μαρτίου 2021) (διάμεση διάρκεια: 39,3 μήνες) παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Το IMFINZI + ετοποσίδη + πλατίνα (Σκέλος 2) έναντι ετοποσίδης + πλατίνας (Σκέλος 3) συνέχισε να καταδεικνύει παρατεταμένη βελτίωση στην OS. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την OS παρουσιάζεται στην Εικόνα 10.

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη CASPIAN

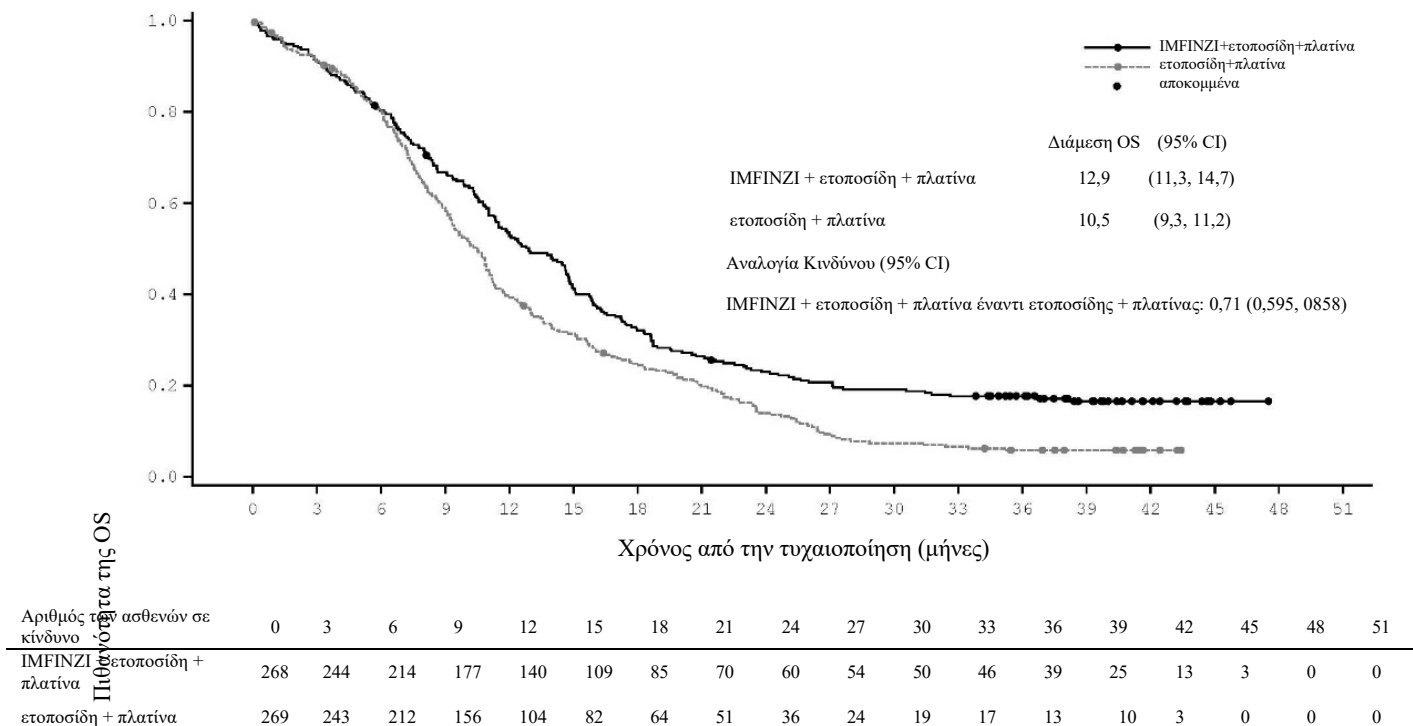
	Τελική ανάλυση ^α		Ανάλυση μακροχρόνιας παρακολούθησης ^β	
	Σκέλος 2: IMFINZI + ετοποσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη (n=268)	Σκέλος 3: ετοποσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη (n=269)	Σκέλος 2: IMFINZI + ετοποσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη (n=268)	Σκέλος 3: ετοποσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη (n=269)
OS				
Αριθμός των θανάτων (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Διάμεση OS (μήνες) (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) ^γ	0,75 (0,625, 0,910)		0,71 (0,595, 0,858)	
p- τιμή ^δ	0,0032		0,0003	
OS στους 18 μήνες (%) (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)
OS στους 36 μήνες (%) (95% CI)			17,6 (13,3, 22,4)	5,8 (3,4, 9,1)
PFS				
Αριθμός των συμβάντων (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	5,1 (4,7, 6,2)	5,4 (4,8, 6,2)		
HR (95% CI) ^γ	0,80 (0,665, 0,959)			
PFS στους 6 μήνες (%) (95% CI)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)		
PFS στους 12 μήνες (%) (95% CI)	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)		
ORR n (%) (95% CI)^ε	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)		
Πλήρης Ανταπόκριση n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Μερική Ανταπόκριση n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Διάμεση DoR (μήνες) (95% CI)^{ε, στ}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)		

^α Τελική ανάλυση της παρακολούθησης των PFS, ORR και DoR με αποκοπή των δεδομένων 27 Ιανουαρίου 2020.

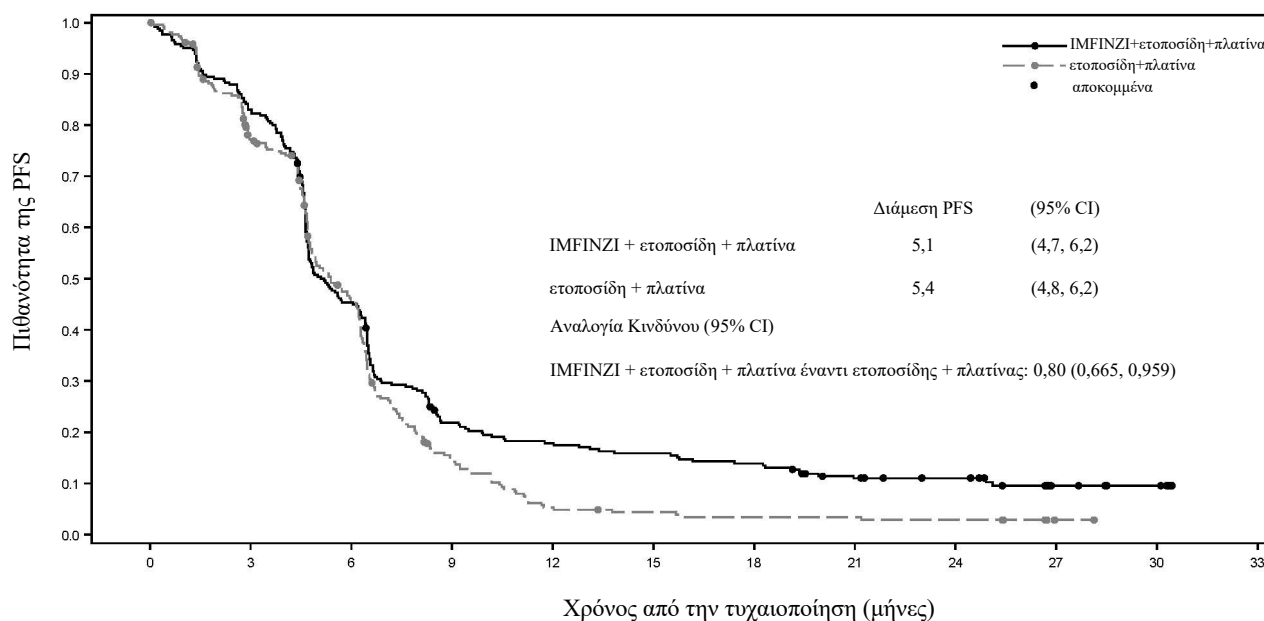
^β Ανάλυση μακροχρόνιας παρακολούθησης της OS με αποκοπή των δεδομένων 22 Μαρτίου 2021.

- γ Η ανάλυση διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης, προσαρμόζοντας την προγραμματισμένη θεραπεία πλατίνας στον Κύκλο 1 (καρβοπλατίνη ή σισπλατίνη) και χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες κατάταξης της προσέγγισης συσχέτισης.
- δ Κατά την ενδιάμεση ανάλυση (αποκοπή δεδομένων 11 Μαρτίου 2019) η p-τιμή της OS ήταν 0,0047, η οποία πληρούσε το όριο για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας του 0,0178 για 4% συνολικά αμφίπλευρη τιμή α, με βάση τη συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου O'Brien Fleming με τον πραγματικό αριθμό συμβάντων που παρατηρήθηκαν.
- ε Επιβεβαιωμένη Αντικειμενική Ανταπόκριση.
- στ Εκ των υστέρων ανάλυση.

Εικόνα 10. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης (OS)



Εικόνα 11. Καμπύλη Kaplan-Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS)



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + ετοποσίδη + πλατίνα	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
ετοποσίδη + πλατίνα	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Ανάλυση υποομάδας

Οι βελτιώσεις στη Συνολική Επιβίωση (OS) υπέρ των ασθενών που έλαβαν IMFINZI + ετοποσίδη + πλατίνα σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ετοποσίδη + πλατίνα μόνο παρατηρήθηκαν με συνέπεια σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες με βάση τα δημογραφικά στοιχεία, τη γεωγραφική περιοχή, τη χρήση καρβοπλατίνης ή σισπλατίνης και τα χαρακτηριστικά της νόσου.

BTC – Μελέτη TOPAZ-1

Η TOPAZ-1 ήταν μια μελέτη σχεδιασμένη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του IMFINZI σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη και σισπλατίνη. Η TOPAZ-1 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη σε 685 ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό BTC (συμπεριλαμβανομένων του ενδοηπατικού και εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος και του καρκινώματος της χοληδόχου κύστης) και κατάσταση Απόδοσης κατά ECOG 0 ή 1. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία στο προχωρημένο/ανεγχείρητο στάδιο. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που ανέπτυξαν υποτροπιάζουσα νόσο > 6 μήνες μετά την επέμβαση ή/και την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επαρκή λειτουργία οργάνων και μυελού των οστών και να έχουν αποδεκτά επίπεδα χολερυθρίνης ορού [$\leq 2,0 \times$ το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)] και οποιαδήποτε κλινικά σημαντική απόφραξη των χοληφόρων έπρεπε να επιλυθεί πριν από την τυχαιοποίηση.

Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με καρκίνωμα φύματος, με εγκεφαλικές μεταστάσεις, ενεργές ή προηγούμενες καταγεγραμμένες αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις διαταραχές, HIV λοίμωξη ή ενεργές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων της φυματίωσης ή της ηπατίτιδας C ή ασθενείς με τρέχουσα ή προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής εντός 14 ημερών πριν από την πρώτη δόση του IMFINZI. Ασθενείς με ενεργή λοίμωξη HBV επιτράπη να συμμετάσχουν εάν βρίσκονταν υπό αντιική θεραπεία.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση της νόσου (αρχικά ανεγχείρητη έναντι υποτροπιάζουσας) και την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου (ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα έναντι εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος έναντι καρκινώματος της χοληδόχου κύστης).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν:

- Σκέλος 1: IMFINZI 1.500 mg που χορηγείται την Ημέρα 1 + γεμισταβίνη 1.000 mg/m² και σισπλατίνη 25 mg/m² (η καθεμία χορηγείται τις Ημέρες 1 και 8) κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) για έως και 8 κύκλους, ακολουθούμενη από IMFINZI 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα, ή
- Σκέλος 2: Εικονικό φάρμακο που χορηγείται την Ημέρα 1+ γεμισταβίνη 1.000 mg/m² και σισπλατίνη 25 mg/m² (η καθεμία χορηγείται τις Ημέρες 1 και 8) κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) για έως και 8 κύκλους, ακολουθούμενη από εικονικό φάρμακο κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι αξιολογήσεις των όγκων πραγματοποιούνταν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 24 εβδομάδες μετά την ημερομηνία της τυχαιοποίησης και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες μέχρι να επιβεβαιωθεί η αντικειμενική εξέλιξη της νόσου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η OS, το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η PFS. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ORR, η DoR και οι PRO. Τα PFS, ORR και DoR αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή σύμφωνα με το RECIST v1.1.

Τα δημογραφικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά σταθμισμένα μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης (341 ασθενείς στο Σκέλος 1 και 344 ασθενείς στο Σκέλος 2). Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (50,4%), ηλικίας < 65 ετών (53,3%), Λευκοί (37,2%), Ασιάτες (56,4%), Μαύροι ή Αφροαμερικανοί (2,0%), άλλοι (4,2 %), μη Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι (93,1%), κατάσταση Απόδοσης (PS) κατά ECOG 0 (49,1%), έναντι PS 1 (50,9%), εντόπιση πρωτοπαθούς όγκου (ενδοηπατικός όγκος των χοληφόρων 55,9%, εξωηπατικός όγκος των χοληφόρων 19,1% και όγκος της χοληδόχου κύστης 25,0%), κατάσταση της νόσου [υποτροπιάζουσα (19,1%) έναντι ανεγχείρητης (80,7%), μεταστατικής (86,0%) έναντι τοπικά προχωρημένης (13,9%)]. Η έκφραση του PD-L1 αξιολογήθηκε σε κύτταρα του όγκου και του ανοσοποιητικού με τη χρήση της δοκιμασίας Ventana PD-L1 (SP263) και του αλγόριθμου TAP (θετικότητα της περιοχής του όγκου), 58,7% ασθενείς είχαν TAP ≥ 1% και 30,1% TAP < 1%.

Η OS και η PFS ελέγχθηκαν επίσημα σε μια προσχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση (αποκοπή δεδομένων 11 Αυγούστου 2021) μετά από διάμεση παρακολούθηση 9,8 μηνών. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας φαίνονται στον Πίνακα 8 και την Εικόνα 13. Η ωριμότητα για τη OS ήταν 62% και η ωριμότητα για την PFS ήταν 84%. Το IMFINZI + χημειοθεραπεία (Σκέλος 1) έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου + χημειοθεραπείας (Σκέλος 2) στην OS και στην PFS.

Πίνακας 8. Στοιχεία Αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη TOPAZ-1^a

	IMFINZI + γεμισταβίνη και σισπλατίνη (n=341)	Εικονικό φάρμακο + γεμισταβίνη και σισπλατίνη (n=344)
OS		
Αριθμός των θανάτων (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)^b	12,8 (11,1, 14,0)	11,5 (10,1, 12,5)
HR (95% CI) ^c	0,80 (0,66, 0,97)	
p-τιμή ^d	0,021	
Διάμεση παρακολούθηση σε όλους τους ασθενείς (μήνες)	10,2	9,5
PFS		
Αριθμός των συμβάντων (%)	276 (80,9)	297 (86,3)

Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)^β	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)
HR (95% CI)^γ	0,75 (0,63, 0,89)	
p-τιμή^{γ,ε}	0,001	
Διάμεση παρακολούθηση σε όλους τους ασθενείς (μήνες)	7,2	5,6
ORR^δ	91 (26,7)	64 (18,7)
Πλήρης Ανταπόκριση n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Μερική Ανταπόκριση n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Διάμεση DoR (μήνες) (95% CI)^β	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)

^α Ανάλυση κατά την αποκοπή των δεδομένων 11 Αυγούστου 2021.

^β Υπολογίζεται με την τεχνική Kaplan-Meier. Διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για διάμεση τιμή που προκύπτει με βάση τη μέθοδο Brookmeyer-Crowley.

^γ Η ανάλυση για την HR διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας ένα στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox και η αμφίπλευρη p-τιμή βασίζεται σε στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης, αμφοτέρως προσαρμοσμένες για την κατάσταση της νόσου και την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου.

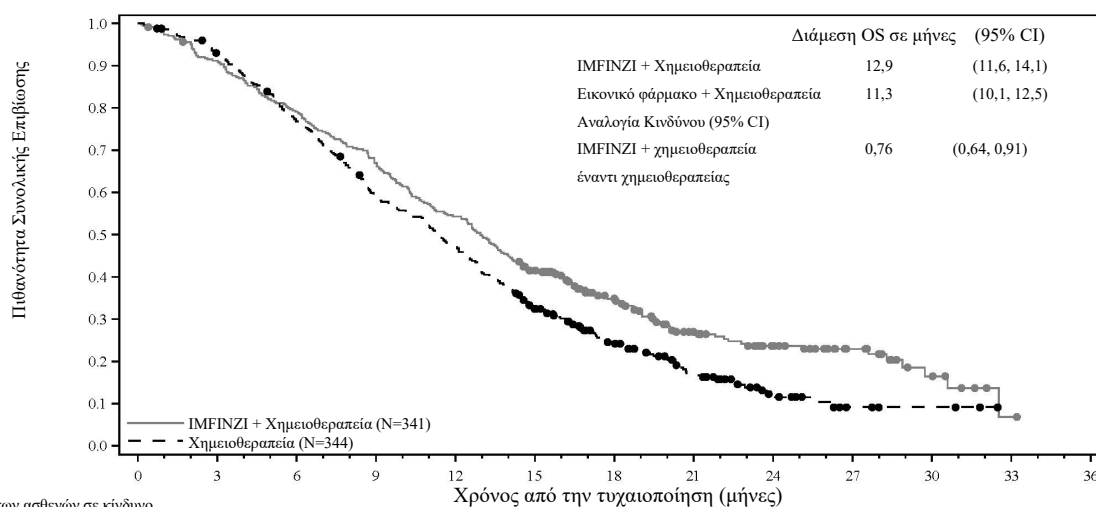
^δ Κατά την ενδιάμεση ανάλυση (αποκοπή δεδομένων 11 Αυγούστου 2021) η p-τιμή της OS ήταν 0,021, η οποία πληρούσε το όριο για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας του 0,03 για 4,9% συνολικά αμφίπλευρη τιμή α, με βάση τη συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου Pocock με τον πραγματικό αριθμό συμβάντων που παρατηρήθηκαν.

^ε Κατά την ενδιάμεση ανάλυση (αποκοπή δεδομένων 11 Αυγούστου 2021) η p-τιμή της PFS ήταν 0,001, η οποία πληρούσε το όριο για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας του 0,0481 για 4,9% συνολικά αμφίπλευρη τιμή α, με βάση τη συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου Pocock με τον πραγματικό αριθμό συμβάντων που παρατηρήθηκαν.

^ς Επιβεβαιωμένη Αντικειμενική Ανταπόκριση

Μια πρόσθετη προγραμματισμένη ανάλυση παρακολούθησης της OS (αποκοπή δεδομένων 25 Φεβρουαρίου 2022) πραγματοποιήθηκε 6,5 μήνες μετά την ενδιάμεση ανάλυση με ωριμότητα της OS κατά 77%. Το IMFINZI + χημειοθεραπεία συνέχισε να καταδεικνύει βελτιωμένη OS έναντι της χημειοθεραπείας μόνο [HR=0,76, (95% CI: 0,64, 0,91)] και η διάμεση παρακολούθηση αυξήθηκε σε 12 μήνες.

Εικόνα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS, ανάλυση παρακολούθησης της OS κατά την αποκοπή των δεδομένων 25 Φεβρουαρίου 2022

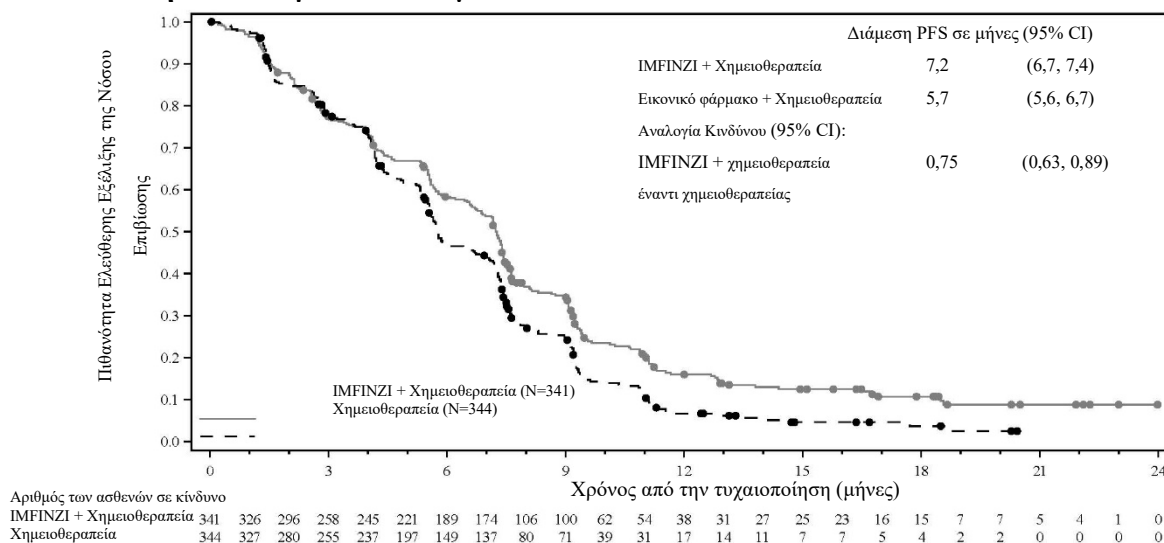


Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο

IMFINZI + Χημειοθεραπεία: 341 331 324 309 294 278 268 252 240 227 208 194 184 169 152 134 117 96 88 74 61 52 47 44 36 33 27 21 17 10 8 5 3 1 0

Χημειοθεραπεία: 344 337 329 316 298 282 260 241 222 198 187 175 158 138 125 104 92 76 65 53 47 37 29 21 14 11 9 5 3 3 3 2 1 0 0

Εικόνα 13: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS, συμπερασματική (πρωτεύουσα) ανάλυση κατά την αποκοπή των δεδομένων 11 Αυγούστου 2021



HKK – μελέτη HIMALAYA

Η αποτελεσματικότητα του IMFINZI ως μονοθεραπεία και χορηγούμενου σε συνδυασμό με εφάπαξ δόση τρεμελιμουμάμπης 300 mg αξιολογήθηκε στη Μελέτη HIMALAYA, μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ανεγχείρητο HKK (uHCC), οι οποίοι δεν έλαβαν προηγούμενη συστηματική θεραπεία για HKK. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με Καρκίνο του Ήπατος της Κλινικής της Βαρκελώνης (BCLC) Σταδίου C ή B (μη επιλέξιμοι για τοπική θεραπεία) και Στάδιο Child-Pugh A.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις ή ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων, συνυπάρχουσα λοίμωξη από ιογενή ηπατίτιδα B και ηπατίτιδα C, ενεργή ή προηγούμενη τεκμηριωμένη αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (GI) εντός 12 μηνών, ασκίτη που έρχηζε μη φαρμακολογικής παρέμβασης εντός 6 μηνών, ηπατική εγκεφαλοπάθεια εντός 12 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας, ενεργές ή προηγούμενες τεκμηριωμένες αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις διαταραχές.

Ασθενείς με κίρσους οισοφάγου συμπεριλήφθηκαν εκτός από αυτούς με ενεργό ή προηγούμενη τεκμηριωμένη αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα εντός 12 μηνών πριν από την ένταξη στη μελέτη.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την μακροαγγειακή διήθηση (MVI) (ναι έναντι όχι), την αιτιολογία της ηπατικής νόσου (επιβεβαιωμένος ιός ηπατίτιδας B έναντι επιβεβαιωμένου ιού ηπατίτιδας C έναντι άλλων) και Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG (0 έναντι 1). Στη μελέτη HIMALAYA τυχαιοποιήθηκαν 1.171 ασθενείς 1:1:1 για να λάβουν:

- IMFINZI: δουρβαλουμάμπη 1 500 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Τρεμελιμουμάμπη 300 mg ως εφάπαξ δόση + IMFINZI 1.500 mg, ακολουθούμενα από IMFINZI 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Σοραφενίμπη 400 mg δύο φορές ημερησίως.

Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξάγονταν κάθε 8 εβδομάδες για τους πρώτους 12 μήνες και ακολούθως κάθε 12 εβδομάδες μετέπειτα. Οι αξιολογήσεις επιβίωσης διεξάγονταν κάθε μήνα για τους πρώτους 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας και ακολούθως κάθε 2 μήνες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ανωτερότητα στη Συνολική Επιβίωση (OS) για τη σύγκριση του IMFINZI χορηγούμενου σε συνδυασμό με εφάπαξ δόση τρεμελιμουμάμπης έναντι της Σοραφενίμπης. Οι βασικοί δευτερεύοντες στόχοι ήταν η μη κατωτερότητα στη Συνολική Επιβίωση (OS) ακολουθούμενη από ανωτερότητα της σύγκρισης του IMFINZI έναντι της Σοραφενίμπης. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) που αξιολογήθηκαν από Ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) v1.1.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (83,7%), ηλικία < 65 ετών (50,4%), Λευκοί (44,6%), Ασιάτες (50,7%), Μαύροι ή Αφρο Αμερικάνοι (1,7%), Άλλη φυλή (2,3%), Κατάσταση Απόδοσης κατά ECOG 0 (62,6%), Στάδιο Child-Pugh A (99,5%), μακροαγγειακή διήθηση (22,5%), εξωηπατική εξάπλωση (53,4%), AFP κατά την αρχική εκτίμηση < 400 ng/ml (63,7%), AFP κατά την αρχική εκτίμηση ≥ 400 ng/ml (34,5%), ιογενής αιτιολογία, ηπατίτιδα B (30,6%), ηπατίτιδα C (27,2%), μη φλεγμονώδης (42,2%), αξιολογήσιμα δεδομένα PD-L1 (86,3%), PD-L1 θετικότητα της περιοχής του όγκου (TAP) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263) δοκιμασία].

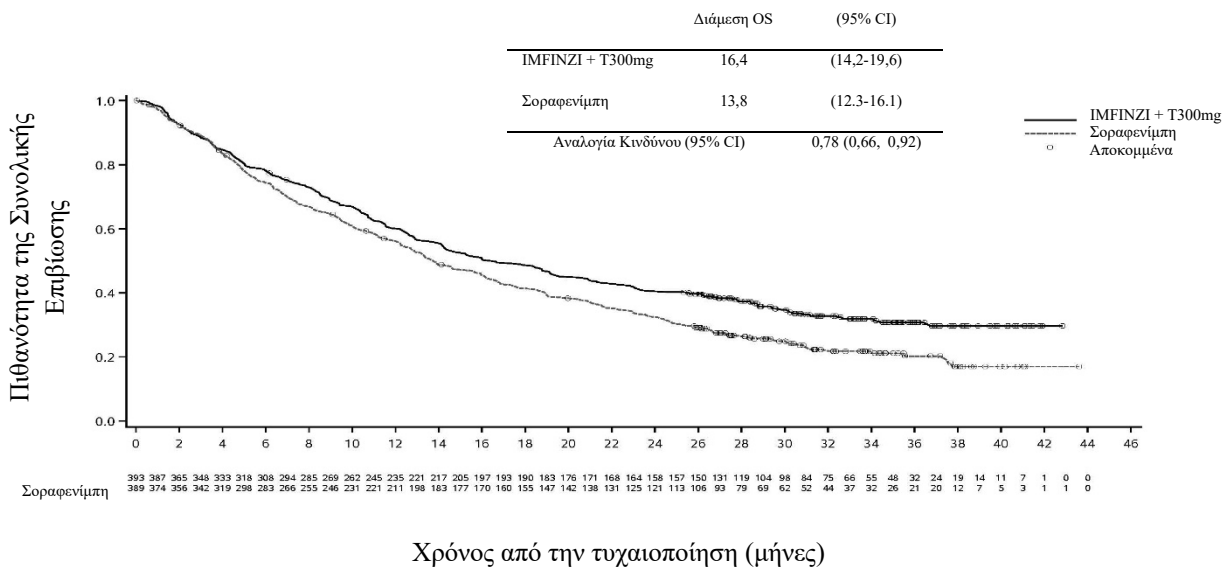
Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9, την Εικόνα 14 και την Εικόνα 15.

Πίνακας 9. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη HIMALAYA για το IMFINZI χορηγούμενο σε συνδυασμό με εφάπαξ δόσης τρεμελιμουμάμπης 300 mg και IMFINZI ως μονοθεραπεία έναντι Σοραφενίμπης

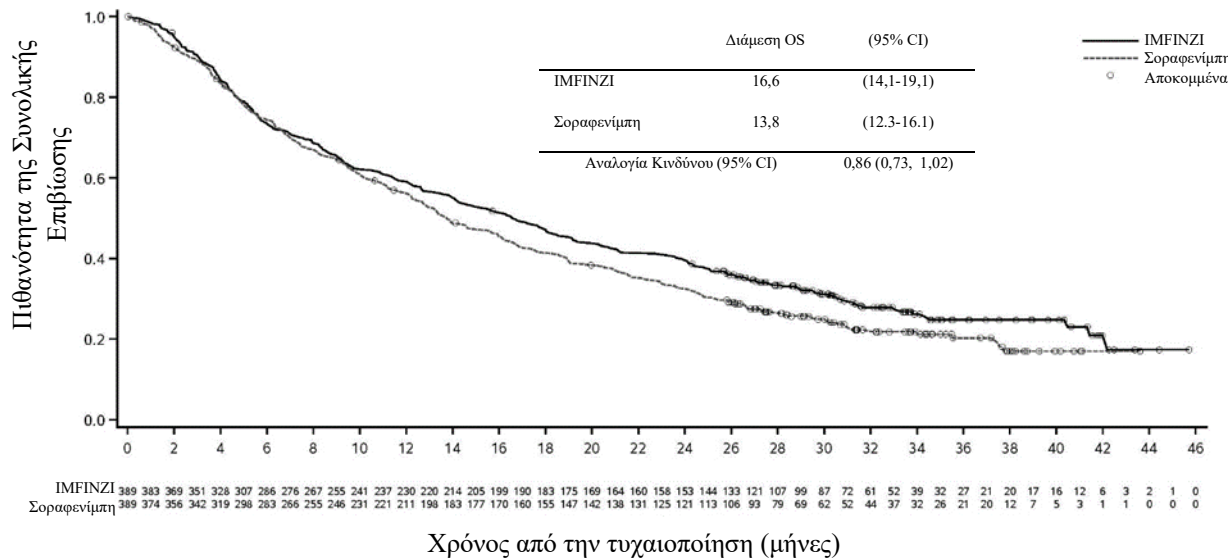
	IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη 300 mg (n=393)	Σοραφενίμπη (n=389)	IMFINZI (n=389)
Διάρκεια παρακολούθησης			
Διάρκεια παρακολούθησης (μήνες) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Αριθμός των θανάτων (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Διάρκεια OS (μήνες) (95% CI)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)	16,6 (14,1, 19,1)
HR (95% CI) ^{β,γ}	0,78 (0,66, 0,92)		-
p-value ^d	0,0035		-
HR (95% CI) ^{β,γ,ε}	-	0,86 (0,73, 1,03)	
PFS			
Αριθμός των συμβάντων (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Διάρκεια PFS (μήνες) (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)	
ORR			
ORR n (%)^{στ}	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Πλήρης Ανταπόκριση n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Μερική Ανταπόκριση n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Διάρκεια DoR (μήνες)	22,3	18,4	16,8

- ^α Υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την αντίστροφη τεχνική Kaplan-Meier (με αντίστροφη ένδειξη αποκοπής).
- ^β Με βάση την προσαρμογή του στρωματοποιημένου μοντέλου Cox για τη θεραπεία, αιτιολογία ηπατικής νόσου (HBV έναντι HCV έναντι άλλων, ECOG (0 έναντι 1)).
- ^γ Διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας μια προσαρμοσμένη στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης για τη θεραπεία, αιτιολογία ηπατικής νόσου (HBV έναντι HCV έναντι άλλων), ECOG (0 έναντι 1), και μακροαγγειακή προσβολή (ναι έναντι όχι).
- ^δ Με βάση τη συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου O'Brien Fleming και τον πραγματικό αριθμό των συμβάντων που παρατηρήθηκαν, το όριο για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας για το IMFINZI + τρεμελιμουμάμπη 300 mg έναντι Σοραφενίμπης ήταν 0,0398 (Lan^oand^oDeMets 1983).
- ^ε Το περιθώριο μη-κατωτερότητας για την HR (IMFINZI έναντι Σοραφενίμπης) είναι 1,08 χρησιμοποιώντας ένα διάστημα εμπιστοσύνης 95,67% με βάση τη συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου O'Brien Fleming και τον πραγματικό αριθμό των συμβάντων που παρατηρήθηκαν (Lan^oand^oDeMets 1983). Η τιμή P-value με βάση τον έλεγχο ανωτερότητας του IMFINZI έναντι της Σοραφενίμπης ήταν 0,0674 και δεν είχε στατιστική σημαντικότητα.
- ^{στ} Επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση
- CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης

Εικόνα 14. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης (OS) του IMFINI χορηγούμενου σε συνδυασμό με εφάπαξ δόση τρεμελιμουμάμπης 300 mg



Εικόνα 15. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης (OS) του IMFINI χορηγούμενου ως μονοθεραπεία



Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η μελέτη D419EC00001 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη εύρεσης δόσης και επέκτασης δόσης, για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της προκαταρκτικής αποτελεσματικότητας και της φαρμακοκινητικής του IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με IMFINZI, σε παιδιατρικούς ασθενείς με προχωρημένους κακοήθεις συμπαγείς όγκους (εκτός από τους πρωτοπαθείς όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος) που είχαν εξέλιξη της νόσου και για τους οποίους δεν υπάρχει πρότυπο θεραπείας. Στη μελέτη εντάχθηκαν 50 παιδιατρικοί ασθενείς με ηλικιακό εύρος από 1 έως 17 έτη με κατηγορίες πρωτοπαθούς όγκου: νευροβλάστωμα, συμπαγής όγκος και σάρκωμα. Οι ασθενείς έλαβαν είτε IMFINZI 20 mg/kg σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 1 mg/kg είτε IMFINZI 30 mg/kg σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 1 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενο από IMFINZI ως μονοθεραπεία κάθε 4 εβδομάδες. Στη φάση εύρεσης δόσης, της συνδυαστικής θεραπείας IMFINZI και τρεμελιμουμάμπης προηγήθηκε ένας μόνο κύκλος μονοθεραπείας με IMFINZI. Ωστόσο, 8 ασθενείς στη συγκεκριμένη φάση διέκοψαν τη θεραπεία πριν λάβουν τρεμελιμουμάμπη. Επομένως, από τους 50 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, 42 έλαβαν IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και 8 έλαβαν μόνο IMFINZI. Στη φάση επέκτασης δόσης, αναφέρθηκε ένα ORR 5,0% (1/20 ασθενείς) στην ανάλυση του αξιολογήσιμου για απόκριση πληθυσμού. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας σε σχέση με τα γνωστά προφίλ ασφάλειας του IMFINZI και της τρεμελιμουμάμπης σε ενήλικες. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (PK) της δουρβαλουμάμπης εκτιμήθηκε για το IMFINZI ως μονός παράγοντας, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη.

Η φαρμακοκινητική (PK) της δουρβαλουμάμπης μελετήθηκε σε 2.903 ασθενείς με συμπαγείς όγκους με δόσεις που κυμαίνονταν από 0,1 έως 20 mg/kg χορηγούμενες ενδοφλέβια μία φορά κάθε δύο, τρεις ή τέσσερις εβδομάδες. Η φαρμακοκινητική έκθεση αυξήθηκε περισσότερο από δόσο-αναλογικά (μη-γραμμική PK) σε δόσεις < 3 mg/kg και αναλογικά με τη δόση (γραμμική PK) σε δόσεις ≥ 3 mg/kg. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε σε περίπου 16 εβδομάδες. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 1.878 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με δουρβαλουμάμπη σε εύρος δόσεων ≥ 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) ήταν 5,64 l. Η κάθαρση (CL) της δουρβαλουμάμπης μειώθηκε με τον χρόνο, με αποτέλεσμα μία γεωμετρική μέση κάθαρση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (CL_{ss}) 8,16 ml/h την Ημέρα 365, η μείωση της CL_{ss} δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$), με βάση την αρχική εκτίμηση CL, ήταν περίπου 18 ημέρες. Δεν υπήρχε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ της φαρμακοκινητικής της δουρβαλουμάμπης ως μονός παράγοντας, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη. Οι πρωταρχικές οδοί αποβολής της δουρβαλουμάμπης είναι ο καταβολισμός πρωτεϊνών μέσω δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή διαμεσολαβούμενης από τον στόχο εναπόθεσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ηλικία (19-96 ετών), το σωματικό βάρος (31-149 kg), το φύλο, η θετική κατάσταση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA), τα επίπεδα αλβουμίνης, τα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), τα επίπεδα κρεατινίνης, ο διαλυτός PD-L1, ο τύπος του όγκου, η φυλή ή η κατάσταση κατά ECOG δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της δουρβαλουμάμπης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ήπια (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 60 έως 89 ml/min) και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 30 έως 59 ml/min) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη

φαρμακοκινητική της δουρβαλουμάμπης. Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 15 έως 29 ml/min) στη φαρμακοκινητική της δουρβαλουμάμπης δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, καθώς η κάθαρση των IgG μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν γίνεται πρωτίστως μέσω νεφρικών οδών, η μεταβολή στη νεφρική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στη δουρβαλουμάμπη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη \leq ULN και AST $>$ ULN ή χολερυθρίνη $>$ 1,0 έως $1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ή η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $>$ 1,5 έως $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της δουρβαλουμάμπης. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (χολερυθρίνη $>$ $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) στη φαρμακοκινητική της δουρβαλουμάμπης δεν είναι γνωστή, ωστόσο, καθώς η κάθαρση των IgG μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν γίνεται πρωτίστως μέσω ηπατικών οδών, η μεταβολή στην ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στη δουρβαλουμάμπη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της δουρβαλουμάμπης σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη αξιολογήθηκε σε μελέτη 50 παιδιατρικών ασθενών με ηλικιακό εύρος από 1 έως 17 έτη στη μελέτη D419EC00001. Οι ασθενείς έλαβαν είτε δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 1 mg/kg είτε δουρβαλουμάμπη 30 mg/kg σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη 1 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενο από δουρβαλουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 4 εβδομάδες. Με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η συστηματική έκθεση στην δουρβαλουμάμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς \geq 35kg που λάμβαναν δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ήταν παρόμοια με την έκθεση σε ενήλικους που λάμβαναν δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, ενώ σε παιδιατρικούς ασθενείς (\geq 35kg) που λάμβαναν δουρβαλουμάμπη 30 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, η έκθεση ήταν περίπου 1,5 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με την έκθεση σε ενήλικους που λάμβαναν δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Σε παιδιατρικούς ασθενείς $<$ 35kg που λάμβαναν δουρβαλουμάμπη 30 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με την έκθεση σε ενήλικους που λάμβαναν δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος και γονοτοξική δράση της δουρβαλουμάμπης δεν έχουν εκτιμηθεί.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, το μονοπάτι PD-1/PD-L1 διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της εγκυμοσύνης, διατηρώντας τη μητρική ανοσιακή ανεκτικότητα στο έμβryo και σε μοντέλα αλλογενούς εγκυμοσύνης σε ποντικό, η διάσπαση του σήματος του PD-L1 αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε μια αυξημένη εμβρυϊκή απώλεια. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, η χορήγηση της δουρβαλουμάμπης σε έγκυους κυνομολόγους πιθήκους, από την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης έως τον τοκετό, σε επίπεδα έκθεσης περίπου 18 φορές υψηλότερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν στην κλινική δόση των 10 mg/kg δουρβαλουμάμπης (με βάση την AUC), συσχετίστηκε με μεταφορά στον πλακούντα, αλλά όχι με μητρική τοξικότητα ή επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, την έκβαση της εγκυμοσύνης ή την μεταγεννητική ανάπτυξη. Αμελητέα επίπεδα δουρβαλουμάμπης βρέθηκαν στο γάλα κυνομολόγων πιθήκων την Ημέρα 28 μετά τη γέννηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη,
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική,
Τρεχαλόζη διυδρική,
Πολυσορβικό 80,

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως 30 ημέρες στους 2°C έως 8°C και για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) από τη στιγμή της προετοιμασίας.

Από μικροβιολογική άποψη, το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά την χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα ήταν κανονικά περισσότερο από 24 ώρες σε 2°C έως 8°C ή 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C), εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δύο μεγέθη συσκευασίας IMFINZI είναι διαθέσιμα:

2,4 ml (συνολικά 120 mg δουρβαλουμάμπης) πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και μία γκρι αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

10 ml (συνολικά 500 mg δουρβαλουμάμπης) πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και μία λευκή αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία του διαλύματος

Το IMFINZI παρέχεται ως φιαλίδιο μονής δόσης και δεν περιέχει κανένα συντηρητικό, πρέπει να τηρείται άσηπτη τεχνική.

- Ελέγξτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για σωματίδια και αποχρωματισμό. Το IMFINZI είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο, εάν το

διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρούνται ορατά σωματίδια. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

- Λάβετε τον απαιτούμενο όγκο από το(α) φιαλίδιο(α) IMFINZI και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να είναι μεταξύ 1 mg/ml και 15 mg/ml. Μην καταψύχετε ή ανακινείτε το διάλυμα.
- Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

Χορήγηση

- Χορηγείτε το διάλυμα έγχυσης ενδοφλέβια για 1 ώρα μέσω μιας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει ένα εν-σειρά (in-line) στείρο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 ή 0,22 μm.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Απριλίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Δημοκρατία της Κορέας

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMFINZI 50 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
δουρβαλουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 50 mg δουρβαλουμάμπης.
Ένα φιαλίδιο των 2,4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 120 mg δουρβαλουμάμπης.
Ένα φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg δουρβαλουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IMFINZI 50 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
δουρβαλουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

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

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

AstraZeneca AB

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

IMFINZI 50 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δουρβαλουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το IMFINZI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το IMFINZI
3. Πώς χορηγείται το IMFINZI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το IMFINZI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IMFINZI και ποια είναι η χρήση του

Το IMFINZI περιέχει τη δραστική ουσία δουρβαλουμάμπη, η οποία είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη ουσία στόχο στο σώμα. Το IMFINZI δρα βοηθώντας το ανοσοποιητικό σύστημα σας να καταπολεμήσει τον καρκίνο σας.

Το IMFINZI χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) σε ενήλικες. Χρησιμοποιείται μόνο του όταν ο ΜΜΚΠ από τον οποίο πάσχετε:

- έχει εξαπλωθεί στον πνεύμονά σας και δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση, και
- έχει ανταποκριθεί ή σταθεροποιηθεί μετά από αρχική θεραπεία με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία όταν ο ΜΜΚΠ σας:

- έχει εξαπλωθεί και στους δύο πνεύμονές σας (και/ή σε άλλα μέρη του σώματος), δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση, και
- δεν έχει εμφανίσει αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που ονομάζονται EGFR (υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) ή ALK (κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος).

Το IMFINZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ) σε ενήλικες. Χρησιμοποιείται όταν ο ΜΚΠ σας:

- έχει εξαπλωθεί στους πνεύμονές σας (ή σε άλλα μέρη του σώματος) και
- δεν έχει υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

Το IMFINZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου των χοληδόχων πόρων (χολαγγειοκαρκίνωμα) και της χοληδόχου κύστης που συνολικά αναφέρονται ως καρκίνοι των χοληφόρων (BTC). Χρησιμοποιείται όταν ο BTC σας:

- έχει εξαπλωθεί στους χοληδόχους πόρους και τη χοληδόχο κύστη σας (ή σε άλλα μέρη του σώματος).

Το IMFINZI χρησιμοποιείται μόνο του ή σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του ήπατος που ονομάζεται προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ). Χρησιμοποιείται όταν το ΗΚΚ σας:

- δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση (ανεγχείρητο)
- ενδέχεται να έχει εξαπλωθεί μέσα στο ήπαρ σας ή σε άλλα μέρη του σώματος.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς δρα το IMFINZI ή γιατί έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο σε εσάς, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης για αυτά τα άλλα φάρμακα. Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το IMFINZI

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το IMFINZI

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δουρβαλουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 «Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»). Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε αμφιβολίες.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το IMFINZI εάν:

- έχετε μια αυτοάνοση νόσο (μια πάθηση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος επιτίθεται στα δικά του κύτταρα),
- είχατε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου,
- έχετε προβλήματα με τους πνεύμονες ή προβλήματα με την αναπνοή,
- έχετε προβλήματα στο ήπαρ.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το IMFINZI.

Όταν σας χορηγηθεί το IMFINZI, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες, καλέστε ή επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα που εμποδίζουν την εμφάνιση πιο σοβαρών επιπλοκών και βοηθούν στη μείωση των συμπτωμάτων σας. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει την επόμενη δόση του IMFINZI ή να σας σταματήσει τη θεραπεία με το IMFINZI εάν έχετε:

- **φλεγμονή των πνευμόνων:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν νέο ή επιδεινούμενο βήχα - δύσπνοια ή θωρακικό άλγος.
- **φλεγμονή του ήπατος:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία ή έμετο, αίσθημα λιγότερης πείνας, πόνο στη δεξιά πλευρά της κοιλίας, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών, υπνηλία, σκουρόχρωμα ούρα ή αιμορραγία ή εμφάνιση εκχυμώσεων πιο εύκολα από το φυσιολογικό.
- **φλεγμονή των εντέρων:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια ή μεγαλύτερη κινητικότητα του εντέρου από ότι συνήθως, ή κόπρανα που είναι μαύρα, σε μορφή πίσσας ή κολλώδη με αίμα ή βλέννα, έντονο κοιλιακό άλγος ή ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα, τρύπα στο έντερο.
- **φλεγμονή των αδένων** (ιδιαίτερα του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων, της υπόφυσης και του παγκρέατος): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ταχύ καρδιακό παλμό, έντονη κόουραση, αύξηση σωματικού βάρους ή απώλεια σωματικού βάρους, ζάλη ή λιποθυμία, τριχόπτωση, αίσθημα ψύχους, δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγίες που δεν υποχωρούν ή ασυνήθιστες κεφαλαλγίες, κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος.

- **τύπου 1 διαβήτη:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υψηλό σάκχαρο αίματος, αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από ότι συνήθως, πιο συχνή διούρηση από ότι συνήθως, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση ή γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή τον ιδρώτα σας.
- **φλεγμονή των νεφρών:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μείωση στην ποσότητα των ούρων σας.
- **φλεγμονή του δέρματος:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνησμό, φλύκταινες του δέρματος ή έλκη στο στόμα ή άλλες βλεννογόνιες επιφάνειες.
- **φλεγμονή του καρδιακού μυ:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν θωρακικό άλγος, δύσπνοια ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό.
- **φλεγμονή ή προβλήματα στους μύες:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκό πόνο ή αδυναμία ή ταχεία κόπωση των μυών.
- **φλεγμονή του νωτιαίου μυελού (εγκάρσια μυελίτιδα):** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, αιμωδία, μυρμήγκιασμα ή αδυναμία στα άνω και τα κάτω άκρα, προβλήματα στην ουροδόχο κύστη ή στο έντερο, μεταξύ άλλων, ανάγκη για συχνότερη ούρηση, ακράτεια ούρων, δυσουρία και δυσκοιλιότητα.
- **σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ρίγη ή τρέμουλο, κνησμό ή εξάνθημα, έξαψη, δύσπνοια ή συριγμό, ζάλη ή πυρετό.
- **φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα) ή φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από το νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα):** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, αυχενική δυσκαμψία, κεφαλαλγία, πυρετό, ρίγη, έμετο, ευαισθησία των ματιών στο φως, σύγχυση και υπνηλία.
- **φλεγμονή των νεύρων:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, αδυναμία και παράλυση στα άκρα (σύνδρομο Guillain-Barré).
- **φλεγμονή των αρθρώσεων:** σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στις αρθρώσεις, οίδημα και/ή δυσκαμψία (ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα).
- **φλεγμονή των οφθαλμών:** σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν ερυθρότητα του οφθαλμού, οφθαλμικό πόνο, ευαισθησία στο φως και/ή μεταβολές στην όραση (ραγοειδίτιδα).
- **χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αιμορραγία (αιμορραγία της μύτης ή των ούλων) και/ή μώλωπες.

Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που αναφέρονται παραπάνω, καλέστε ή επισκεφτείτε αμέσως τον γιατρό σας.

Το IMFINZI δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα. Μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε μέρη του σώματός σας. Ο κίνδυνος αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι υψηλότερος, εάν έχετε ήδη μια αυτοάνοση νόσο (μια κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα δικά του κύτταρα). Μπορεί επίσης να εμφανίσετε συχνές εξάρσεις της αυτοάνοσης νόσου σας, οι οποίες στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ήπιες.

Παιδιά και έφηβοι

Το IMFINZI δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και IMFINZI

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φυτικά φάρμακα και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Κύηση

- Το φάρμακο αυτό δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη, ενώ λαμβάνετε θεραπεία με IMFINZI και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση σας.

Θηλασμός

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.
- Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν μπορείτε να θηλάσετε κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το IMFINZI.
- Δεν είναι γνωστό εάν το IMFINZI περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το IMFINZI δεν είναι να πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

Ωστόσο, εάν έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρώνεστε και να αντιδράτε, πρέπει να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς χορηγείται το IMFINZI

Το IMFINZI θα σας χορηγηθεί σε νοσοκομείο ή σε κλινική υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου γιατρού.

- Η συνιστώμενη δόση του IMFINZI είναι 10 mg ανά χιλιόγραμμο του σωματικού βάρους σας κάθε 2 εβδομάδες ή 1.500 mg κάθε 3 ή 4 εβδομάδες.
- Ο γιατρός σας, θα σας δώσει το IMFINZI μέσω έγχυσης (στάγδην) στη φλέβα σας σε διάστημα περίπου 1 ώρας.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες θα χρειαστείτε.
- Ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου σας, το IMFINZI μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα.
- Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονά σας, θα σας χορηγηθεί πρώτα τρεμελιμουμάμπη ακολουθούμενη από IMFINZI και έπειτα χημειοθεραπεία.
- Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονά σας, θα σας χορηγηθεί πρώτα IMFINZI ακολουθούμενο από χημειοθεραπεία.
- Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη για τον καρκίνο του ήπατός σας, θα σας χορηγηθεί πρώτα τρεμελιμουμάμπη ακολουθούμενη από IMFINZI.
- Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στο φύλλο οδηγιών χρήσης των άλλων αντικαρκινικών φαρμάκων για να κατανοήσετε τη χρήση αυτών των άλλων φαρμάκων. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Εάν χάσετε μια επίσκεψη για τη λήψη του IMFINZI

- Καλέστε αμέσως τον γιατρό σας για να επαναπρογραμματίσετε τη συνεδρία σας.
- Είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε κάποια δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν πάρετε το IMFINZI, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 2).

Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που λάμβαναν IMFINZI μόνο:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- υπολειπургικός θυροειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει κούραση ή αύξηση σωματικού βάρους

- βήχας
- διάρροια
- πόνος στο στομάχι
- δερματικό εξάνθημα ή φαγούρα
- πυρετός
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- σοβαρές λοιμώξεις του πνεύμονα (πνευμονία)
- μυκητιασική λοίμωξη στο στόμα
- λοιμώξεις οδόντων και μαλακών μορίων στο στόμα
- ασθένεια που μοιάζει με γρίπη
- υπερλειτουργικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει γρήγορο καρδιακό ρυθμό ή απώλεια σωματικού βάρους
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- μη φυσιολογικές εξετάσεις ήπατος (αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης)
- νυκτερινοί ιδρώτες
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μη φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες νεφρών (κρεατινίνη αίματος αυξημένη)
- επώδυνη ούρηση (δυσουρία)
- οίδημα των ποδιών (περιφερικό οίδημα)
- αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή έξαψη
- φλεγμονή του ήπατος που μπορεί να προκαλέσει ναυτία ή αίσθημα λιγότερης πείνας (ηπατίτιδα)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένα (θυρεοειδίτιδα)
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια, που μπορεί να προκαλέσει κούραση
- ουλή του πνευμονικού ιστού
- φουσκάλες του δέρματος
- φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα)
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα) που μπορεί να μειώσει την ποσότητα των ούρων σας
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- ερυθρές, κνησμώδεις, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες πεπαχυμένου δέρματος (ψωρίαση)
- φλεγμονή της καρδιάς (μυοκαρδίτιδα)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μια πάθηση που οδηγεί σε υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης)
- υπολειτουργική δραστηριότητα της υπόφυσης (υποϋποφυσισμός συμπεριλαμβανομένου άποιου διαβήτη) που μπορεί να προκαλέσει κούραση, αύξηση της ποσότητας των ούρων σας
- μια πάθηση κατά την οποία οι μύες γίνονται αδύναμοι και υπάρχει ταχεία κόπωση των μυών (μυασθένεια gravis).
- φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων που προκαλείται από αντίδραση του ανοσοποιητικού (άνοση θρομβοπενία)
- Φλεγμονή της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα.
- φλεγμονή των οφθαλμών (ραγοειδίτιδα)
- φλεγμονή των αρθρώσεων (ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- φλεγμονή των νεύρων: (σύνδρομο Guillain-Barré)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν IMFINZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που λαμβάνονται):

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων
- ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι, διάρροια
- μη φυσιολογικές εξετάσεις ήπατος (αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης)
- τριχόπτωση
- εξάνθημα, κόκκινο υπερυψωμένο εξάνθημα, ξηρό ή κνησμώδες δέρμα, φλεγμονή του δέρματος
- πυρετός
- αίσθημα λιγότερης πείνας
- αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- βήχας

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με σημεία πυρετού
- υπολειπόμενος θυροειδής αδένας, υπερλειπόμενος θυροειδής αδένας, φλεγμονή του θυροειδούς αδένος
- έλλειψη ενέργειας, γενικό αίσθημα δυσφορίας ή αδιαθεσίας
- φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή πόνο στα χέρια και τα πόδια (περιφερική νευροπάθεια)
- δύσπνοια
- σοβαρές λοιμώξεις του πνεύμονα (πνευμονία)
- λοιμώξεις οδόντων και μαλακών μορίων στο στόμα
- πρήξιμο (οίδημα)
- πρήξιμο των ποδιών (περιφερικό οίδημα)
- φλεγμονή του στόματος ή των χειλιών
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- θρόμβος αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή)
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων (πανκυτταροπενία)
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια που μπορεί να προκαλέσει κόπωση
- φλεγμονή του ήπατος που μπορεί να προκαλέσει ναυτία ή αίσθημα λιγότερης πείνας (ηπατίτιδα)
- μη φυσιολογικές εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη αίματος αυξημένη)
- επώδυνη ούρηση (δυσουρία)
- αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή έξαψη
- μυκητιασική λοίμωξη στο στόμα
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- ασθένεια που μοιάζει με γρίπη
- τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- ουλή του πνευμονικού ιστού
- φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα)

- νυκτερινή εφίδρωση
- ερυθρές, κνησμώδεις, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες πεπαχυμένου δέρματος (ψωρίαση)
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- φουσκάλες του δέρματος
- φλεγμονή των αρθρώσεων (ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- φλεγμονή των οφθαλμών (ραγοειδίτιδα)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τους παράγοντες χημειοθεραπείας που λαμβάνονται):

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία)
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων
- υπολειπургικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει κούραση ή αύξηση σωματικού βάρους
- μείωση στην όρεξη
- βήχας
- ναυτία
- διάρροια
- έμετος
- δυσκοιλιότητα
- μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη)
- απώλεια μαλλιών
- δερματικό εξάνθημα
- φαγούρα
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας
- τυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ασθένεια που μοιάζει με γρίπη
- μυκητιασική λοίμωξη στο στόμα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με σημεία τυρετού
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων (πανκυτταροπενία)
- υπερδραστήριο θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει γρήγορο καρδιακό ρυθμό ή απώλεια βάρους
- μειωμένα επίπεδα ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια που μπορεί να προκαλέσουν κούραση
- υπολειπurgία της υπόφυσης, φλεγμονή της υπόφυσης
- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος (θυρεοειδίτιδα)
- φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή πόνο με αίσθημα καύσου στα χέρια και τα πόδια (περιφερική νευροπάθεια)
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- φλεγμονή του στόματος ή των χειλιών
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες παγκρέατος
- πόνος στο στομάχι
- φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα)

- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- φλεγμονή του ήπατος που μπορεί να προκαλέσει ναυτία ή αίσθημα λιγότερης πείνας (ηπατίτιδα)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη αίματος αυξημένη)
- επώδυνη ούρηση (δυσουρία)
- οίδημα των ποδιών (περιφερικό οίδημα)
- αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή έξαψη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- λοιμώξεις οδόντων και μαλακών μοριών στο στόμα
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων με σημεία υπερβολικής αιμορραγίας και μώλωπες (άνοση θρομβοπενία)
- άποιος διαβήτης
- σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα)
- φλεγμονή της καρδιάς (μυοκαρδίτιδα)
- ουλές του πνευμονικού ιστού
- φουσκάλες του δέρματος
- νυκτερινοί ιδρώτες
- φλεγμονή του δέρματος
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- φλεγμονή των μυών και των αγγείων
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα) που μπορεί να μειώσει την ποσότητα των ούρων σας
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα.
- φλεγμονή των οφθαλμών (ραγοειδίτιδα)
- φλεγμονή των αρθρώσεων (ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- μια κατάσταση κατά την οποία οι μύες γίνονται αδύναμοι και υπάρχει ταχεία κόπωση των μυών (μυασθένεια gravis)
- φλεγμονή των νεύρων (σύνδρομο Guillain-Barré)
- φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα)
- τρύπα στο έντερο (διάτρηση του εντέρου)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν IMFINZI σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- υπολειπургικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει κούραση ή αύξηση σωματικού βάρους
- βήχας
- διάρροια
- πόνος στο στομάχι
- μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη)
- δερματικό εξάνθημα
- φαγούρα
- πυρετός
- οίδημα των ποδιών (περιφερικό οίδημα)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία)
- ασθένεια που μοιάζει με γρίπη
- λοιμώξεις οδόντων και μαλακών μοριών στο στόμα
- υπερδραστικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει γρήγορο καρδιακό ρυθμό ή απώλεια βάρους
- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένα (θυρεοειδίτιδα)
- μειωμένα επίπεδα ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια που μπορεί να προκαλέσουν κούραση
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες του παγκρέατος
- φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα)
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- φλεγμονή του δέρματος
- νυκτερινοί ιδρώτες
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη αίματος αυξημένη)
- επώδυνη ούρηση (δυσουρία)
- αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή έξαψη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μυκητιασική λοίμωξη στο στόμα
- υπολειτουργία της υπόφυσης, φλεγμονή της υπόφυσης
- μια κατάσταση κατά την οποία οι μύες γίνονται αδύναμοι και υπάρχει ταχεία κόπωση των μυών (μυασθένεια gravis)
- φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα)
- φλεγμονή της καρδιάς (μυοκαρδίτιδα)
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- ουλές του πνευμονικού ιστού
- φουσκάλες του δέρματος
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- φλεγμονή των μυών και των αγγείων
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα) που μπορεί να μειώσει την ποσότητα των ούρων σας
- φλεγμονή των αρθρώσεων (ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- φλεγμονή των οφθαλμών (ραγοειδίτιδα)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων με σημεία υπερβολικής αιμορραγίας και μώλωπες (άνοση θρομβοπενία)
- άποιος διαβήτης
- σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
- φλεγμονή των νεύρων (σύνδρομο Guillain-Barré)
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα)
- τρύπα στο έντερο (διάτρηση του εντέρου)
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα.

Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες που αναγράφονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το IMFINZI

Το IMFINZI θα σας χορηγηθεί σε νοσοκομείο ή κλινική και ο επαγγελματίας υγείας θα είναι υπεύθυνος για τη φύλαξή του. Οι λεπτομέρειες για τη φύλαξη έχουν ως εξής:

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην το χρησιμοποιείτε, εάν το φάρμακο είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν του διαλύματος έγχυσης για επόμενη χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IMFINZI

Η δραστική ουσία είναι η δουρβαλουμάμπη.

Κάθε ml του πυκνού διαλύματος για Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg δουρβαλουμάμπης.

Ένα φιαλίδιο περιέχει είτε 500 mg δουρβαλουμάμπης σε 10 ml πυκνού διαλύματος είτε 120 mg δουρβαλουμάμπης σε 2,4 ml πυκνού διαλύματος.

Τα άλλα συστατικά είναι: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του IMFINZI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το IMFINZI πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα ελεύθερο συντηρητικών, διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ορατά σωματίδια.

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν είτε 1 γυάλινο φιαλίδιο των 2,4 ml πυκνού διαλύματος είτε 1 γυάλινο φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία και χορήγηση της έγχυσης

- Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ορατά σωματίδια. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρούνται ορατά σωματίδια.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Λάβετε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος από το(α) φιαλίδιο(α) IMFINZI και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης που περιέχει γλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα, ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα, για να προετοιμάσετε ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση που κυμαίνεται μεταξύ 1 mg/ml έως 15 mg/ml. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Το φαρμακευτικό προϊόν, αφού αραιωθεί, πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως 30 ημέρες στους 2°C έως 8°C και για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) από τη στιγμή της προετοιμασίας.
- Από μικροβιολογική άποψη, το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα ήταν κανονικά περισσότερο από 24 ώρες σε 2°C έως 8°C ή 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C), εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.
- Σε περίπτωση ψύξης, οι ενδοφλέβιοι σάκοι πρέπει να αφήνονται να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Χορηγήστε το διάλυμα έγχυσης ενδοφλέβια για 1 ώρα χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) στείρο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 ή 0,22 μm.
- Μην συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το IMFINZI είναι εφάπαξ δόση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη δουρβαλουμάμπη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για τη «ραγοειδίτιδα» και την «αρθρίτιδα» από κλινικές δοκιμές, τη βιβλιογραφία, τις αυτόματες αναφορές και εν όψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιολογική σχέση μεταξύ της δουρβαλουμάμπης και της «ραγοειδίτιδας» και της «αρθρίτιδας», είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν δουρβαλουμάμπη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αυτοάνοση νόσο που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου από τη βιβλιογραφία, και εν όψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιολογική σχέση μεταξύ της δουρβαλουμάμπης και του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αυτοάνοση νόσο, είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν δουρβαλουμάμπη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Έχοντας εξετάσει τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφωνεί με τα γενικά πορίσματα και τους λόγους σύστασης της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη δουρβαλουμάμπη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δουρβαλουμάμπη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.