

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține durvalumab 50 mg.

Fiecare flacon cu 2,4 ml conține durvalumab 120 mg.

Fiecare flacon cu 10 ml conține durvalumab 500 mg.

Durvalumab este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule de mamifer (celule ovariene de hamster chinezesc).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben deschis, fără particule vizibile. Soluția are pH de aproximativ 6,0 și osmolalitate de aproximativ 400 mOsm/kg.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la  $\geq 1\%$  dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină (vezi pct. 5.1).

IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu NSCLC metastazat fără mutație EGFR sensibilizatoare sau mutație ALK pozitivă.

#### Cancer bronhopulmonar cu celule mici (SCLC)

IMFINZI administrat concomitent cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (ES-SCLC).

#### Carcinom de tract biliar (BTC)

IMFINZI administrat concomitent cu gemcitabină și cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom de tract biliar (*biliary tract cancer*, BTC) nerezecabil sau în stadiu metastazat.

#### Carcinom hepatocelular (CHC)

IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.

IMFINZI în asociere cu tremelimumab este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

### Testul PD-L1 pentru pacienții cu NSCLC local avansat

Pacienții cu NSCLC local avansat trebuie evaluați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1 confirmate printr-un test validat (vezi pct. 5.1).

### Doze

Dozele recomandate cu IMFINZI în monoterapie și IMFINZI în terapie combinată sunt prezentate în Tabelul 1. IMFINZI este administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de o oră.

**Tabelul 1. Dozele recomandate cu IMFINZI în monoterapie și în asocieri terapeutice**

Indicație	Doza recomandată cu IMFINZI	Durata tratamentului
<b>Monoterapie</b>		
NSCLC local avansat	10 mg/kg o dată la intervale de 2 săptămâni sau 1500 mg la intervale de 4 săptămâni <sup>a</sup>	Până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau o perioadă maximă de 12 luni <sup>b</sup>
CHC	1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni <sup>a</sup>	Până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
<b>Asocieri terapeutice</b>		
NSCLC metastazat	În timpul chimioterapiei cu compuși pe bază de platină: 1500 mg <sup>c</sup> în asociere cu tremelimumab 75 mg <sup>c,d</sup> și compuși de platină <sup>e</sup> la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) timp de 4 cicluri (12 săptămâni)  După chimioterapie cu compuși pe bază de platină: 1500 mg la intervale de 4 săptămâni în monoterapie și în asociere cu pemetrexed în funcție de tipul histologic, ca terapie de menținere <sup>e,f</sup> la intervale de 4 săptămâni  A cincea doză de tremelimumab 75 mg <sup>g,h</sup> trebuie administrată în săptămâna 16 împreună cu IMFINZI	Până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
ES-SCLC	1500 mg <sup>i</sup> în combinație cu chimioterapie <sup>e</sup> o dată la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) pentru 4 cicluri,  urmat de 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni în monoterapie	Până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
BTC	1500 mg <sup>j</sup> în combinație cu chimioterapie <sup>e</sup> o dată la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) până la 8 cicluri,	Până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

	urmat de 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni în monoterapie	
CHC	IMFINZI 1500 mg <sup>k</sup> administrat în asociere cu tremelimumab 300 mg <sup>k</sup> doză unică la Ciclul 1/Ziua 1,  urmat de IMFINZI în monoterapie la intervale de 4 săptămâni	Cât timp se observă beneficiu clinic sau până la toxicitate inacceptabilă

<sup>a</sup> Pacienții cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie să primească o doză calculată în funcție de greutate, echivalentă cu IMFINZI 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie, până la creșterea greutății peste 30 kg.

<sup>b</sup> Se recomandă continuarea tratamentului la pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.

<sup>c</sup> La pacienții cu NSCLC metastazat cu o greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie administrată o doză stabilită în funcție de greutate, echivalentă cu IMFINZI 20 mg/kg până când greutatea este mai mare de 30 kg. La pacienții cu o greutate corporală de 34 kg sau mai puțin trebuie administrată o doză stabilită în funcție de greutate, echivalentă cu tremelimumab 1 mg/kg până când greutatea este mai mare de 34 kg.

<sup>d</sup> Când se administrează IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, se consultă Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru informații privind administrarea tremelimumab.

<sup>e</sup> Când se administrează IMFINZI în asociere cu chimioterapie, se consultă Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru informații privind administrarea de etopozidă, nab-paclitaxel, gemcitabină, pemetrexed și carboplatină sau cisplatină.

<sup>f</sup> Se ia în considerare administrarea tratamentului de menținere cu pemetrexed pentru pacienții cu tumori non-scuamoase care au urmat tratament cu pemetrexed și carboplatină/cisplatină în faza de chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

<sup>g</sup> În cazul întârzierii(lor) dozei, a cincea doză de tremelimumab poate fi administrată după Săptămâna 16, împreună cu IMFINZI.

<sup>h</sup> Dacă pacienților li se administrează mai puțin de 4 cicluri de chimioterapie cu compuși de platină, ciclurile rămase de tremelimumab (până la 5 în total) trebuie administrate împreună cu IMFINZI după faza de chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

<sup>i</sup> Pacienți cu ES-SCLC cu greutate corporală  $\leq 30$  kg trebuie să primească o doză în funcție de greutate, IMFINZI 20 mg/kg. În combinație cu chimioterapie, se administrează o dată la intervale de 3 săptămâni (21 de zile), urmat de 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni în monoterapie până când greutatea corporală crește peste 30 kg.

<sup>j</sup> Pacienților cu BTC cu greutatea corporală de 36 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutate - IMFINZI 20 mg/kg. În cazul asocierii cu chimioterapie, se administrează o dată la intervale de 3 săptămâni (21 de zile), urmat de 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni în monoterapie până când greutatea corporală crește peste 36 kg.

<sup>k</sup> Pacienților cu CHC cu greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutate - IMFINZI 20 mg/kg, până când greutatea corporală crește peste 30 kg. Pacienților cu greutate corporală de 40 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutate - tremelimumab 4 mg/kg, până când greutatea corporală crește peste 40 kg.

Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea tratamentului poate fi necesară, în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate, vezi Tabelul 2.

Recomandările pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun sunt descrise în Tabelul 2 (vezi pct. 4.4). Când se administrează în asociere cu tremelimumab, se consultă de asemenea RCP pentru tremelimumab.

**Tabelul 2. Modificările tratamentului și recomandările de tratament pentru IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab**

Reacție adversă	Severitate <sup>a</sup>	Modificarea tratamentului	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Pneumonită mediată imun/ boală pulmonară interstițială	Grad 2	Se amână administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea	Prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
Hepatitisă mediată imun	ALT sau AST >3 - ≤ 5 x LSN sau bilirubină totală >1,5 - ≤ 3 x LSN	Se amână administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	ALT sau AST > 5 - ≤ 10 x LSN	Se amână administrarea IMFINZI și se oprește definitiv administrarea tremelimumab (dacă este cazul)	
	ALT sau AST > 3 x LSN și concomitent bilirubină totală > 2 x LSN <sup>b</sup>	Se oprește definitiv administrarea	
	ALT sau AST > 10 x LSN sau bilirubina totală > 3 x LSN		
Hepatitisă mediată imun în CHC (sau implicare tumorală hepatică secundară cu valori modificate la momentul inițial) <sup>c</sup>	ALT sau AST > 2,5 - ≤ 5 x valoarea inițială și ≤ 20 x LSN	Se amână administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	ALT sau AST > 5 - 7 x valoarea inițială și ≤ 20 x LSN sau ALT sau AST 2,5 - 5 x valoarea inițială și ≤ 20 x LSN concomitent cu bilirubină totală > 1,5 - < 2 x LSN <sup>b</sup>	Se amână administrarea IMFINZI și se oprește definitiv administrarea tremelimumab (dacă este cazul).	
	ALT sau AST > 7 x valoarea inițială sau > 20 LSN, care apare prima dată sau bilirubină > 3 X LSN	Se oprește definitiv administrarea	
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de

<b>Reacție adversă</b>	<b>Severitate<sup>a</sup></b>	<b>Modificarea tratamentului</b>	<b>Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva</b>
	Grad 3 pentru IMFINZI în monoterapie	Se amână administrarea	reducerea treptată a dozei
	Grad 3 pentru IMFINZI + tremelimumab	Se oprește definitiv administrarea	
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea	
Perforație intestinală <sup>d</sup>	Orice grad	Se oprește definitiv administrarea	Se consultă imediat un medic chirurg dacă există suspiciune de perforație intestinală
Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Se inițiază terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, așa cum este indicat clinic
Insuficiență corticosuprarenaliană sau hipofizită / hipopituitarism mediat imun	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Se inițiază tratamentul cu insulină, așa cum este indicat clinic
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică >1,5 – 3 x LSN sau valoarea inițială	Se amână administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică > 3 x valoarea inițială sau > 3-6 x LSN; Grad 4 cu creatinină serică > 6 x LSN	Se oprește definitiv administrarea	
Dermatită sau eritem cutanat tranzitoriu mediat imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2, pentru >1 săptămână	Se amână administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 3		
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea	

<b>Reacție adversă</b>	<b>Severitate<sup>a</sup></b>	<b>Modificarea tratamentului</b>	<b>Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva</b>
Miocardită mediată imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 2-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei <sup>e</sup>
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea <sup>f</sup>	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea	
Reacții asociate administrării în perfuzie	Grad 1 sau 2	Întreruperea perfuziei sau reducere a vitezei de perfuzare	Se poate lua în considerare pre-medicație ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea	
Infecții	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la stabilizare clinică.	
Miastenia gravis mediată imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
Mielită transversală mediată imun	Orice grad	Se oprește definitiv administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
Meningită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea	
Encefalită mediată imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
Sindrom Guillain-Barré mediat imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei
Alte reacții adverse mediate imun <sup>h</sup>	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea	Se inițiază tratament cu prednison 1 până la

Reacție adversă	Severitate <sup>a</sup>	Modificarea tratamentului	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea	2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de reducerea treptată a dozei
Reacții adverse care nu sunt mediate imun	Grad 2 și 3	Se amână administrarea până ≤ Grad 1 sau revenirea la valoarea inițială	
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea <sup>g</sup>	

<sup>a</sup> Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară a valorilor normale.

<sup>b</sup> Pentru pacienții cu cauză alternativă, se urmează recomandările pentru creșterile AST sau ALT fără creșteri concomitente ale bilirubinei.

<sup>c</sup> Dacă AST și ALT au valori ≤LSN la momentul inițial la pacienții cu implicare tumorală hepatică, se amână sau se oprește permanent administrarea durvalumab, pe baza recomandărilor pentru hepatită fără implicare tumorală hepatică.

<sup>d</sup> Reacția adversă la medicament observată doar pentru IMFINZI în asociere cu tremelimumab.

<sup>e</sup> Dacă nu apare o îmbunătățire în decurs de 2 până la 3 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, se începe prompt terapia imunosupresoare suplimentară. La atingerea rezoluției (gradul 0), trebuie inițiată reducerea treptată a dozei de corticosteroid și administrarea trebuie continuată cel puțin o lună.

<sup>f</sup> Se oprește definitiv administrarea IMFINZI dacă reacția adversă nu se ameliorează la ≤ gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

<sup>g</sup> Cu excepția modificărilor de laborator de Gradul 4, când decizia de întrerupere a tratamentului trebuie să se bazeze pe semnele/simptomele clinice asociate și pe evaluarea clinică.

<sup>h</sup> Include trombocitopenie imună, pancreatită, artrită mediată imun, uveită și cistită neinfecțioasă.

Pentru reacțiile adverse suspectate mediate imun, trebuie realizată o evaluare adecvată pentru confirmarea etiologiei sau pentru excluderea etiologiilor alternative. Pe baza severității reacției adverse, administrarea IMFINZI și/sau tremelimumab trebuie întreruptă și se inițiază tratament cu corticosteroizi. Se va lua în considerare creșterea dozei de corticosteroizi și/sau utilizarea de tratamente imunosupresive sistemice suplimentare dacă reacția se agravează sau nu se observă nicio ameliorare. După reducerea severității până la un grad ≤1, reducerea treptată a dozei de corticosteroid trebuie inițiată și terapia trebuie continuată timp de cel puțin 1 lună. După întrerupere, administrarea IMFINZI și/sau tremelimumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu IMFINZI și/sau tremelimumab trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 (reacții severe) și pentru orice reacții adverse mediate imun de gradul 4 (care pun viața în pericol), cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu hormoni de substituție.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥65 ani) (vezi pct. 5.1).

#### *Insuficiență renală*

Nu se recomandă ajustarea dozei de IMFINZI la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a formula concluzii pentru această populație de pacienți (vezi pct. 5.2).



### Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de IMFINZI la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt destul de limitate pentru a stabili o concluzie la această populație de pacienți (vezi pct. 5.2).

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea IMFINZI la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite cu privire la NSCLC, SCLC, BTC și CHC. Nu sunt disponibile date. În afara indicațiilor sale autorizate, IMFINZI în asociere cu tremelimumab a fost studiat la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu neuroblastom, tumoră solidă și sarcom, totuși rezultatele studiului nu au ajuns la concluzia că beneficiile unei astfel de utilizări depășesc riscurile. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2.

### Mod de administrare

IMFINZI se administrează intravenos. Trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### IMFINZI în asociere cu chimioterapie

Când IMFINZI este administrat în asociere cu chimioterapie, se administrează IMFINZI înainte de chimioterapie în aceeași zi.

### IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină

Dacă IMFINZI este administrat în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, tremelimumab este administrat primul, urmat de IMFINZI și apoi chimioterapia cu compuși pe bază de platină în aceeași zi.

Dacă IMFINZI este administrat în asociere cu a cincea doză de tremelimumab și pemetrexed ca terapie de menținere în săptămâna 16, tremelimumab este administrat primul, urmat de IMFINZI și apoi terapia de menținere cu pemetrexed în aceeași zi.

IMFINZI, tremelimumab și chimioterapia cu compuși pe bază de platină se administrează ca perfuzii intravenoase separate. IMFINZI și tremelimumab se administrează fiecare timp de 1 oră. Pentru chimioterapia cu compuși pe bază de platină, consultați RCP pentru modul de administrare. Pentru terapia de menținere cu pemetrexed, consultați RCP pentru modul de administrare. Trebuie utilizate pungi de perfuzie și filtre separate pentru fiecare perfuzie.

În timpul ciclului 1, administrarea de tremelimumab va fi urmată de administrarea IMFINZI, care va începe la aproximativ 1 oră (maxim 2 ore) după finalizarea perfuziei cu tremelimumab. Perfuzia cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină trebuie să înceapă la aproximativ 1 oră (maxim 2 ore) după finalizarea perfuziei cu IMFINZI. Dacă nu sunt probleme clinice semnificative în timpul ciclului 1, la decizia medicului, ciclurile ulterioare de IMFINZI pot fi administrate imediat după tremelimumab, iar perioada de timp dintre finalizarea perfuziei cu IMFINZI și începerea chimioterapiei poate fi redusă la 30 de minute.

### IMFINZI în asociere cu tremelimumab

Dacă IMFINZI este administrat în asociere cu tremelimumab, se administrează tremelimumab înainte de IMFINZI, în aceeași zi. IMFINZI și tremelimumab se administrează ca perfuzii intravenoase separate. Se consultă RCP pentru modul de administrare a tremelimumab.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, marca comercială și numărul de lot al medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

##### Pneumonită mediată imun

Pneumonita mediată imun sau boala pulmonară interstițială, definită prin necesitatea utilizării corticoterapiei sistemice, fără altă etiologie alternativă clară, a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab (vezi pct. 4.8).

##### Pneumonită și pneumonită de iradiere

Pneumonita de iradiere este observată frecvent la pacienții care efectuează radioterapie pentru tumorile pulmonare, iar aspectul clinic al pneumonitei și al pneumonitei de iradiere este similar. În studiul PACIFIC, la pacienții care au finalizat tratamentul concomitent cu cel puțin 2 cicluri de radio-chimioterapie într-un interval de 1 zi până la 42 de zile înainte de începerea studiului, pneumonita sau pneumonita de iradiere au apărut la 161 de pacienți (33,9%) din grupul tratat cu IMFINZI și la 58 de pacienți (24,8%) în grupul cu placebo, inclusiv de grad 3 (3,4% versus 3,0%) și grad 5 (1,1% versus 1,7%).

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor clinice și simptomelor de pneumonită sau de pneumonită de iradiere. Cazurile suspecte de pneumonită trebuie confirmate prin examene imagistice radiologice, excluzându-se alte infecții sau boli asociate altor etiologiilor și tratate conform recomandărilor de la pct. 4.2.

##### Hepatită mediată imun

Hepatita mediată imun, definită prin necesitatea utilizării corticoterapiei sistemice, fără altă etiologie alternativă clară, a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab (vezi pct. 4.8). Se monitorizează valorile serice de alanin aminotransferază, aspartat aminotransferază, bilirubinemia totală și concentrația plasmatică de fosfatază alcalină înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, înainte de fiecare perfuzie. Va fi avută în vedere monitorizarea suplimentară, în funcție de evaluarea clinică. Hepatita mediată imun trebuie tratată conform recomandărilor de la pct. 4.2.

##### Colită mediată imun

Colita sau diareea mediată imun, definită prin necesitatea utilizării corticoterapiei sistemice, fără altă etiologie alternativă clară, a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de perforație a intestinului subțire și perforație a intestinului gros la pacienții care au fost tratați cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor clinice și simptomelor de colită, diaree sau perforație intestinală și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

##### Endocrinopatii mediate imun

##### Hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab, au apărut cazuri de hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită mediate imun, iar hipotiroidismul poate să apară după hipertiroidism (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea modificărilor testelor funcției tiroidiene înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului și după cum este indicat pe baza evaluării clinice. Cazurile de hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită mediate imun trebuie tratate conform recomandărilor de la pct. 4.2.

##### Insuficiență corticosuprarenaliană mediată imun

Insuficiența corticosuprarenaliană mediată imun a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor clinice și simptomelor de insuficiență corticosuprarenaliană. În cazul apariției

simptomelor de insuficiență corticosuprarenaliană, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

#### Diabet zaharat de tip 1 mediat imun

Diabetul zaharat de tip 1, mediat imun, care se poate prezenta inițial sub formă de cetoacidoză diabetică, care poate fi letală dacă nu este detectată precoce, a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor clinice și simptomelor de diabet zaharat de tip 1. În cazul apariției simptomelor de diabet zaharat de tip 1, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

#### Hipofizită/hipopituitarism mediat imun

La pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab au fost raportate cazuri de hipofizită sau hipopituitarism mediate imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor clinice și simptomelor de hipofizită sau hipopituitarism. În cazul apariției simptomelor de hipofizită sau hipopituitarism, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

#### Nefrită mediată imun

Nefrita mediată imun, definită prin necesitatea utilizării corticoterapiei sistemice și fără altă etiologie alternativă clară, a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificările testelor funcției renale înainte și periodic în timpul tratamentului cu IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

#### Erupție cutanată tranzitorie mediată imun

Erupția cutanată tranzitorie sau dermatita mediată imun (inclusiv pemfigoid), definită prin necesitatea utilizării corticoterapiei sistemice, fără altă etiologie alternativă clară, a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab (vezi pct. 4.8). Evenimente specifice sindromului Stevens-Johnson sau necrolizei epidermice toxice au fost raportate la pacienții tratați cu inhibitori ai PD-1. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor clinice și simptomelor de erupție cutanată tranzitorie sau dermatită și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

#### Miocardită mediată imun

Miocardita mediată imun, care poate fi letală, a apărut la pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de miocardită mediată imun și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

#### Pancreatită mediată imun

Pancreatită mediată imun a apărut la pacienții cărora li s-a administrat IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de pancreatită mediată imun și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

#### Alte reacții adverse mediate imun

Având în vedere mecanismul de acțiune a IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab, pot să apară și alte reacții adverse mediate imun. Următoarele reacții adverse mediate imun au fost observate la pacienții tratați cu IMFINZI în monoterapie sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab: miastenia gravis, mielită transversală, miozită, polimiozită, meningită, encefalită, sindrom Guillain-Barré, trombocitopenie imună, artrită mediată imun, uveită și cistită neinfecțioasă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome și trebuie acționat așa cum se recomandă la pct. 4.2.

#### Reacții asociate administrării în perfuzie

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor reacțiilor asociate administrării în perfuzie. Au fost raportate reacții adverse grave asociate administrării în perfuzie la pacienții cărora

li s-a administrat IMFINZI sau IMFINZI în asociere cu tremelimumab (vezi pct. 4.8). Reacțiile asociate perfuziei trebuie gestionate conform recomandărilor la pct. 4.2.

#### Pacienți cu boală autoimună preexistentă

La pacienții cu boală autoimună (BAI) preexistentă, datele din studiile observaționale sugerează un risc crescut de reacții adverse mediate imun în urma terapiei cu inhibitori ai punctelor de control imun, comparativ cu pacienții fără BAI preexistentă. În plus, exacerbările BAI preexistente au fost frecvente, dar în majoritate au fost ușoare și controlate terapeutic.

#### Precauții specifice bolii (BTC)

##### Colangită și infecții de tract biliar

Colangita și infecțiile de tract biliar nu sunt evenimente rare la pacienții cu BTC în stadiu avansat. Evenimentele de colangită au fost raportate în studiul TOPAZ-1 în ambele grupuri de tratament (14,5% [IMFINZI + chimioterapie] vs. 8,2% [placebo + chimioterapie]); acestea au fost cel mai frecvent în asociere cu stenturile de tract biliar și nu au avut etiologie mediată imun. Pacienții cu BTC (în special cei cu stenturi de tract biliar) trebuie monitorizați atent în vederea apariției colangitei sau a infecțiilor de tract biliar înainte de inițierea tratamentului și în mod regulat în continuare.

##### NSCLC metastazat

Sunt disponibile date limitate la pacienții vârstnici ( $\geq 75$  ani) tratați cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (vezi pct. 4.8 și 5.1). Se recomandă o analiză atentă a raportului beneficiu/risc al acestui regim pentru fiecare pacient în parte.

#### Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele condiții au fost excluși din studiile clinice: status de performanță ECOG inițial  $\geq 2$ ; afecțiuni autoimune active sau documentate ca fiind prezente în ultimii 2 ani înainte de începerea studiului; antecedente de imunodeficiență; antecedente de reacții adverse severe mediate imun; afecțiuni care au necesitat imunosupresie sistemică, cu excepția dozei fiziologice de corticoterapie sistemică ( $\leq 10$  mg/zi prednison sau echivalent); afecțiuni intercurrente necontrolate; tuberculoză activă sau hepatită B sau C sau infecție cu HIV sau pacienți cărora li s-au administrat vaccinuri cu virusuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după inițierea administrării IMFINZI. În absența datelor, durvalumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

Siguranța pentru iradierea profilactică craniană concomitentă (IPC) cu IMFINZI la pacienții cu ES-SCLC nu este cunoscută.

Pentru informații suplimentare despre criteriile de excludere din fiecare studiu, vezi pct. 5.1.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu este recomandată utilizarea corticoterapiei sau imunosupresiei sistemice înainte de inițierea tratamentului cu durvalumab, cu excepția dozei fiziologice de corticosteroizi sistemici ( $\leq 10$  mg / zi, prednison sau echivalent), din cauza interferenței potențiale cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea durvalumab. Totuși, corticoizii sistemici sau alte imunosupresoare sistemice pot fi utilizate după inițierea durvalumab pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun (vezi pct. 4.4).

Nu au fost realizate studii formale de farmacocinetică (FC) cu durvalumab privind interacțiunile medicamentoase. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase, având în vedere că principalele căi de eliminare a durvalumab sunt prin catabolizare proteică prin intermediul sistemului reticuloendotelial sau eliminare mediată de ținta farmacologică. Interacțiunile medicamentoase de FC între durvalumab și chimioterapice au fost evaluate în studiul CASPIAN, care a arătat că tratamentul concomitent cu durvalumab nu a avut niciun impact asupra FC pentru etopozidă, carboplatină sau cisplatină. În plus, pe baza analizei populaționale de FC, chimioterapia administrată concomitent nu a avut un impact semnificativ asupra FC durvalumab. Interacțiunile medicamentoase de FC între durvalumab în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină au fost evaluate în studiul POSEIDON și nu au fost observate interacțiuni FC relevante clinic între

tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabină, pemetrexed, carboplatină sau cisplatină, administrate concomitent.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femeile cu potențial fertil/Contracepție

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu durvalumab și timp de cel puțin 3 luni după administrarea ultimei doze de durvalumab.

##### Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea durvalumab la femei gravide. Având în vedere mecanismul de acțiune, durvalumab are riscul de afectare a menținerii sarcinii, iar pe un model de gestație la șoarece allogenic s-a arătat că întreruperea semnalizării PD-L1 are ca rezultat creșterea incidenței cazurilor de avort fetal. Studiile cu durvalumab la animale nu au indicat creșterea toxicității asupra aparatului reproducător (vezi pct. 5.3). Se cunoaște faptul că IgG1 umană traversează bariera fetoplacentară, iar transferul placentar al durvalumab a fost confirmat în studii la animale. Durvalumab poate cauza afectare fetală atunci când este administrat femeilor gravide și nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după administrarea ultimei doze.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă durvalumab se excretă în laptele uman. Datele toxicologice disponibile de la maimuțele cynomolgus au arătat niveluri reduse de durvalumab în lapte în ziua 28 după naștere (vezi pct. 5.3). La om, anticorpii pot trece în laptele matern, dar riscul de absorbție și afectare a nou-născuților nu este cunoscut. Totuși, riscul pentru sugari nu poate fi exclus. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea sau neinițierea tratamentului cu durvalumab, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele posibile ale durvalumab asupra fertilității la om sau animale.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Durvalumab nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

##### IMFINZI în monoterapie

Siguranța administrării IMFINZI în monoterapie s-a bazat pe date cumulate de la 4045 de pacienți cu multiple tipuri de tumori. IMFINZI a fost administrat în doză de 10 mg/kg o dată la intervale de 2 săptămâni, 20 mg/kg o dată la intervale de 4 săptămâni sau 1500 mg la intervale de 4 săptămâni. Cele mai frecvente (>10%) reacții adverse au fost tuse/tuse productivă (18,7%), diaree (16,1%), erupție cutanată tranzitorie (15,5%), artralgiile (13,8%), pirexie (13,0%), durere abdominală (13,0%), infecții ale căilor respiratorii superioare (12,1%), prurit (11,4%) și hipotiroidism (10,9%). Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse de Grad  $\geq$  3 NCI CTCAE au fost pneumonie (3,6%) și valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (2,9%).

Administrarea IMFINZI a fost oprită din cauza reacțiilor adverse la 3,7% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la oprirea tratamentului au fost pneumonită (0,9%) și pneumonie (0,7%).

Administrarea IMFINZI a fost amânată sau întreruptă din cauza reacțiilor adverse la 13,0% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la amânarea sau întreruperea administrării

au fost pneumonie (2,2%) și valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (2,2%).

Siguranța IMFINZI în monoterapie la pacienții cu CHC s-a bazat pe datele de la 492 de pacienți și a fost consistentă cu profilul general de siguranță bazat pe datele cumulate cu IMFINZI în monoterapie (N=4045). Cele mai frecvente (>10%) reacții adverse au fost valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (20,3%), durere abdominală (17,9%), diaree (15,9%), prurit (15,4%) și erupție cutanată tranzitorie (15,2%). Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse de Grad  $\geq 3$  au fost valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (8,1%) și durere abdominală (2,2%).

Administrarea IMFINZI a fost oprită din cauza reacțiilor adverse la 3,7% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la oprirea tratamentului au fost valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (0,8%) și hepatită (0,6%).

Administrarea IMFINZI a fost amânată sau întreruptă din cauza reacțiilor adverse la 11,6% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la amânarea sau întreruperea administrării au fost valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (5,9%).

#### IMFINZI în asociere cu chimioterapie

Siguranța IMFINZI în combinație cu chimioterapie s-a bazat pe date cumulate de la 603 pacienți din 2 studii (TOPAZ-1 și CASPIAN). Cele mai frecvente (>10%) reacții adverse au fost neutropenie (53,1%), anemie (43,9%), greață (37,5%), fatigabilitate (36,8%), trombocitopenie (28,0%), constipație (25,4%), apetit alimentar scăzut (22,6%), durere abdominală (18,4%), alopecie (18,4%), leucopenie (17,2%), vărsături (16,9%), febră (15,1%), erupție cutanată tranzitorie (14,8%), diaree (13,8%), valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (10,9%), tuse/tuse productivă (10,8%) și prurit (10,4%). Cele mai frecvente (>2%) reacții adverse de grad  $\geq 3$  NCI CTCAE au fost neutropenie (35,2%), anemie (17,4%), trombocitopenie (11,1%), leucopenie (7,1%), fatigabilitate (5,0%), neutropenie febrilă (3,0%), valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (2,8%), pneumonie (2,5%).

Administrarea IMFINZI a fost oprită din cauza reacțiilor adverse la 2,0% dintre pacienți. Cea mai frecventă reacție adversă care a condus la oprirea tratamentului a fost fatigabilitatea (0,3%).

Administrarea IMFINZI a fost amânată sau întreruptă din cauza reacțiilor adverse la 29,2% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la amânarea sau întreruperea administrării au fost neutropenie (17,1%), anemie (3,8%), trombocitopenie (4,3%), leucopenie (3,5%), fatigabilitate (1,7%) și pirexie (1,3%).

#### IMFINZI în asociere cu tremelimumab 75 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină

Siguranța IMFINZI în asociere cu tremelimumab 75 mg și chimioterapie se bazează pe datele de la 330 de pacienți cu NSCLC metastazat. Cele mai frecvente (> 20%) reacții adverse au fost anemie (49,7%), greață (41,5%), neutropenie (41,2%), fatigabilitate (36,1%), erupție cutanată tranzitorie (25,8%), trombocitopenie (24,5%) și diaree (21,5%). Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse de Grad  $\geq 3$  NCI CTCAE au fost neutropenie (23,9%), anemie (20,6%), pneumonie (9,4%), trombocitopenie (8,2%), leucopenie (5,5%), fatigabilitate (5,2%), lipazemie crescută (3,9%), amilazemie crescută (3,6%), neutropenie febrilă (2,4%), colită (2,1%) și valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (2,1%).

Administrarea IMFINZI a fost oprită din cauza reacțiilor adverse la 8,5% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la oprirea tratamentului au fost pneumonie (2,1%) și colită (1,2%).

Administrarea IMFINZI a fost întreruptă din cauza reacțiilor adverse la 49,4% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea administrării au fost neutropenie (16,1%),

anemie (10,3%), trombocitopenie (7,3%), leucopenie (5,8%), pneumonie (5,2%), valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (4,8%), colită (3,3%) și pneumonită (3,3%).

#### IMFINZI în asociere cu tremelimumab 300 mg

Siguranța IMFINZI în asociere cu o doză unică de tremelimumab 300 mg se bazează pe datele cumulate (grup cumulat CHC) de la 462 pacienți cu CHC din studiul HIMALAYA și alt studiu la pacienți cu CHC, Studiul 22. Cele mai frecvente (> 10%) reacții adverse au fost erupție cutanată tranzitorie (32,5%), prurit (25,5%), diaree (25,3%), durere abdominală (19,7%), valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (18,0%), pirexie (13,9%), hipotiroidism (13,0%), tuse/tuse productivă (10,8%), edeme periferice (10,4%) și lipazemie crescută (10,0%) (vezi Tabelul 4). Cele mai frecvente reacții adverse severe (NCI CTCAE Grad  $\geq$  3) au fost valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (8,9%), lipazemie crescută (7,1%), amilazemie crescută (4,3%) și diaree (3,9%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost colită (2,6%), diaree (2,4%), pneumonie (2,2%) și hepatită (1,7%).

Tratamentul din studiu a fost oprit din cauza reacțiilor adverse la 6,5% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la oprirea tratamentului au fost hepatită (1,5%) și valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (1,3%).

Severitatea reacțiilor adverse a fost evaluată conform criteriilor CTCAE, care definesc gradul 1 = ușor, gradul 2 = moderat, gradul 3 = sever, gradul 4 = care pune viața pacientului în pericol și gradul 5 = letal.

#### Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 prezintă incidența reacțiilor adverse în setul de date cumulate de siguranță cu IMFINZI în monoterapie (N=4045) și la pacienții tratați cu IMFINZI concomitent cu chimioterapie (N=603). Cu excepția situației în care se specifică altfel, Tabelul 4 prezintă incidența reacțiilor adverse la pacienții tratați cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab 75 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în studiul POSEIDON (N=330) și la pacienții tratați cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab 300 mg în doză unică în grupul cumulat cu CHC (N=462). Aceste reacții adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, conform MedDRA. În fiecare clasă de sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Categoria corespunzătoare a frecvenței pentru fiecare reacție adversă este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq$ 1/10); frecvente ( $\geq$ 1/100 și  $<$ 1/10); mai puțin frecvente ( $\geq$ 1/1000 și  $<$ 1/100); rare ( $\geq$ 1/10 000 și  $<$ 1/1000); foarte rare ( $<$ 1/10 000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 3. Reacții adverse la pacienții tratați cu IMFINZI**

	<b>IMFINZI în monoterapie</b>	<b>IMFINZI în combinație cu chimioterapie</b>
<b>Infecții și infestări</b>		
Foarte frecvente	Infecții de tract respirator superior <sup>a</sup>	
Frecvente	Pneumonie <sup>b,c</sup> , gripă, candidoză orală, infecții dentare și ale țesutului moale din cavitatea bucală <sup>d</sup>	Pneumonie <sup>b,c</sup> , Infecții de tract respirator superior <sup>a</sup>
Mai puțin frecvente		Candidoză orală, gripă, infecții dentare și ale țesutului moale din cavitatea bucală <sup>d</sup>
<b>Tulburări ale sistemului sangvin și limfatic</b>		
Foarte frecvente		Anemie, leucopenie <sup>e</sup> , neutropenie <sup>f</sup> , trombocitopenie <sup>g</sup>

Frecvente		Neutropenie febrilă, pancitopenie <sup>c</sup>
Rare	Trombocitopenie imună <sup>c</sup>	
<b>Tulburări endocrine</b>		
Foarte frecvente	Hipotiroidism <sup>h</sup>	
Frecvente	Hipertiroidism <sup>i</sup>	Insuficiență corticosuprarenaliană, hipertiroidism <sup>i</sup> , hipotiroidism <sup>h</sup>
Mai puțin frecvente	Tiroidită <sup>j</sup> , insuficiență corticosuprarenaliană	Tiroidită <sup>j</sup> , diabet zaharat de tip 1
Rare	Diabet zaharat de tip 1, hipofizită/hipopituitarism, diabet inspid	
<b>Tulburări de vedere</b>		
Rare	Uveită	Uveită
<b>Tulburări de nutriție și metabolism</b>		
Foarte frecvente		Apetit alimentar scăzut
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		
Frecvente		Neuropatie periferică <sup>k</sup>
Rare	Miastenia gravis, meningită <sup>l</sup>	
Cu frecvență necunoscută	Encefalită neinfecțioasă <sup>m</sup> , sindrom Guillain-Barré, Mielită transversală <sup>n</sup>	
<b>Tulburări cardiace</b>		
Mai puțin frecvente	Miocardită	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		
Foarte frecvente	Tuse/Tuse productivă	Tuse/Tuse productivă
Frecvente	Pneumonită <sup>c</sup> , Disfonie	Pneumonită
Mai puțin frecvente	Boală pulmonară interstițială	Boală pulmonară interstițială, Disfonie
<b>Tulburări gastrointestinale</b>		
Foarte frecvente	Diaree, durere abdominală <sup>o</sup>	Diaree, durere abdominală <sup>o</sup> , constipație, greață, vărsături
Frecvente		Stomatită <sup>p</sup>
Mai puțin frecvente	Colită <sup>q</sup> , pancreatită <sup>r</sup>	Colită <sup>q</sup> , pancreatită <sup>r</sup>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		
Foarte frecvente		Aspartat aminotransferază crescută sau alanin aminotransferază crescută <sup>s</sup>
Frecvente	Hepatită <sup>c,t</sup> , Aspartat aminotransferază crescută sau alanin aminotransferază crescută <sup>c,s</sup>	Hepatită <sup>c,t</sup>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		
Foarte frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie <sup>u</sup> , prurit	Erupecie cutanată tranzitorie <sup>u</sup> , alopecie, prurit
Frecvente	Transpirații nocturne	Dermatită
Mai puțin frecvente	Dermatită, psoriazis, pemfigoid <sup>v</sup>	Pemfigoid <sup>v</sup> , transpirații nocturne, psoriazis
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		
Foarte frecvente	Artralgie	
Frecvente	Mialgie	Mialgie, artralgie
Mai puțin frecvente	Miozită	Artrită mediată imun
Rare	Polimiozită <sup>w</sup> , Artrită mediată imun	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		
Frecvente	Creatinină serică crescută, disurie	Creatinină serică crescută, disurie



Mai puțin frecvente	Nefrită <sup>x</sup>	
Rare	Cistită neinfecțioasă	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		
Foarte frecvente	Pirexie	Pirexie, fatigabilitate <sup>y</sup>
Frecvente	Edeme periferice <sup>z</sup>	Edeme periferice <sup>z</sup>
<b>Vătămare, intoxicare și complicații procedurale</b>		
Frecvente	Reacții asociate administrării perfuziei <sup>aa</sup>	Reacții asociate administrării perfuziei <sup>aa</sup>

Frecvența reacțiilor adverse poate să nu fie datorată în totalitate doar administrării durvalumab, fiind posibilă contribuția bolii subiacente sau a altor medicamente utilizate în combinație.

<sup>a</sup> include laringită, rinofaringită, abces peritonsilar, faringită, rinită, sinuzită, tonsilită, traheobronșită și infecție de tract respirator superior.

<sup>b</sup> include pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie adenovirală, pneumonie bacteriană, pneumonie cu *Cytomegalovirus*, pneumonie cu *Haemophilus*, pneumonie pneumococică, pneumonie streptococică, pneumonie cu *Candida* și pneumonie cu *Legionella*.

<sup>c</sup> include cazurile letale.

<sup>d</sup> include gingivită, infecție orală, periodontită, pulpită dentară, abces dentar și infecție dentară.

<sup>e</sup> include leucopenie și număr redus de celule albe în sânge.

<sup>f</sup> include neutropenie și număr redus de neutrofile.

<sup>g</sup> include trombocitopenie și număr redus de plachete sangvine.

<sup>h</sup> include hipotiroidism autoimun, hipotiroidism, hipotiroidism mediat imun, concentrație sangvină crescută a hormonului stimulator al tiroidei.

<sup>i</sup> include hipertiroidism, boala Basedow, hipertiroidism mediat imun și concentrație sangvină scăzută a hormonului stimulator al tiroidei.

<sup>j</sup> include tiroidită autoimună, tiroidită mediată imun, tiroidită și tiroidită subacută.

<sup>k</sup> include neuropatie periferică, parestezii și neuropatie periferică senzitivă.

<sup>l</sup> include meningită și meningită neinfecțioasă.

<sup>m</sup> frecvența raportată din studiile clinice sponsorizate de AstraZeneca în curs de desfășurare, în afara setului de date cumulate este rară și include evenimente letale.

<sup>n</sup> evenimentele au fost raportate din datele ulterioare punerii pe piață.

<sup>o</sup> include durere abdominală, durere în regiunea abdominală inferioară, durere în regiunea abdominală superioară și durere în flancuri.

<sup>p</sup> include stomatită și inflamația mucoasei

<sup>q</sup> include colită, enterită, enterocolită și proctită.

<sup>r</sup> include pancreatită și pancreatită acută.

<sup>s</sup> include alanin aminotransferază crescută, aspartat aminotransferază crescută, enzime hepatice crescute și transaminaze crescute.

<sup>t</sup> include hepatită, hepatită autoimună, hepatită toxică, afectare hepatocelulară, hepatită acută, hepatotoxicitate și hepatită mediată imun.

<sup>u</sup> include erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie pustulară, eritem, eczemă și erupție cutanată tranzitorie.

<sup>v</sup> include pemfigoid, dermatită buloasă și pemfigus. Frecvența raportată din studii clinice finalizate și în curs de desfășurare este mai puțin frecventă.

<sup>w</sup> polimiozita (letală) a fost observată la un pacient tratat cu IMFINZI în cadrul unui studiu clinic sponsorizat în curs de desfășurare, în afara setului de date cumulate.

<sup>x</sup> include nefrită autoimună, nefrită tubulo-interstițială, nefrită, glomerulonefrită și glomerulonefrită membranoasă.

<sup>y</sup> include fatigabilitate și astenie.

<sup>z</sup> include edeme periferice și acumulare de lichide în periferie.

<sup>aa</sup> include reacție asociată cu administrarea perfuziei și urticarie cu debut în ziua administrării sau la 1 zi după administrare.

**Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab**

	<b>IMFINZI în asociere cu tremelimumab 75 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină</b>	<b>IMFINZI în asociere cu tremelimumab 300 mg</b>
<b>Infecții și infestări</b>		
Foarte frecvente	Infecții de tract respirator superior <sup>a</sup> , Pneumonie <sup>b</sup>	
Frecvente	Gripă, Candidoză orală	Infecții de tract respirator superior <sup>a</sup> , Pneumonie <sup>b</sup> , Gripă, Infecții dentare și ale țesutului moale din cavitatea bucală <sup>c</sup>
Mai puțin frecvente	Infecții dentare și ale țesutului moale din cavitatea bucală <sup>c</sup>	Candidoză orală
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		
Foarte frecvente	Anemie <sup>d</sup> , Neutropenie <sup>d,e</sup> , Trombocitopenie <sup>d,f</sup> , Leucopenie <sup>d,g</sup>	
Frecvente	Neutropenie febrilă <sup>d</sup> , Pancitopenie <sup>d</sup>	
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie imună	
Cu frecvență necunoscută		Trombocitopenie imună <sup>h</sup>
<b>Tulburări endocrine</b>		
Foarte frecvente	Hipotiroidism <sup>i</sup>	Hipotiroidism <sup>i</sup>
Frecvente	Hipertioidism <sup>j</sup> , Insuficiență corticosuprarenală, Hipopituitarism/Hipofizită, Tiroidită <sup>k</sup>	Hipertioidism <sup>j</sup> , Tiroidită <sup>k</sup> , Insuficiență corticosuprarenală
Mai puțin frecvente	Diabet insipid, Diabet zaharat de tip 1	Hipopituitarism/Hipofizită
Cu frecvență necunoscută		Diabet insipid <sup>h</sup> , Diabet zaharat de tip 1 <sup>h</sup>
<b>Tulburări de vedere</b>		
Mai puțin frecvente	Uveită	
Rare		Uveită <sup>h</sup>
<b>Tulburări de nutriție și metabolism</b>		
Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut <sup>d</sup>	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		
Frecvente	Neuropatie periferică <sup>d,l</sup>	
Mai puțin frecvente	Encefalită <sup>m</sup>	Miastenia gravis, Meningită
Cu frecvență necunoscută	Miastenia gravis <sup>n</sup> , Sindrom Guillain-Barré <sup>n</sup> , Meningită <sup>n</sup>	Sindrom Guillain-Barré <sup>h</sup> , Encefalită <sup>h</sup>
<b>Tulburări cardiace</b>		
Mai puțin frecvente	Miocardită <sup>o</sup>	Miocardită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		
Foarte frecvente	Tuse/Tuse productivă	Tuse/Tuse productivă
Frecvente	Pneumonită <sup>p</sup> , Disfonie	Pneumonită <sup>p</sup>
Mai puțin frecvente	Boală pulmonară interstițială	Disfonie, Boală pulmonară interstițială
<b>Tulburări gastrointestinale</b>		
Foarte frecvente	Greață <sup>d</sup> , Diaree, Constipație <sup>d</sup> , Vărsături <sup>d</sup>	Diaree, Durere abdominală <sup>q</sup>

	<b>IMFINZI în asociere cu tremelimumab 75 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină</b>	<b>IMFINZI în asociere cu tremelimumab 300 mg</b>
Frecvente	Stomatită <sup>d,r</sup> , Amilazemie crescută, Durere abdominală <sup>q</sup> , Lipazemie crescută, Colită <sup>s</sup> , Pancreatită <sup>t</sup>	Lipazemie crescută, Amilazemie crescută, Colită <sup>s</sup> , Pancreatită <sup>t</sup>
Cu frecvență necunoscută	Perforația intestinului subțire <sup>n</sup> , Perforația intestinului gros <sup>n</sup>	Perforația intestinului subțire <sup>h</sup> , Perforația intestinului gros <sup>h</sup>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		
Foarte frecvente	Valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei <sup>u</sup>	Valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei <sup>u</sup>
Frecvente	Hepatită <sup>v</sup>	Hepatită <sup>v</sup>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		
Foarte frecvente	Alopecie <sup>d</sup> , Erupecie cutanată tranzitorie <sup>w</sup> , Prurit	Erupecie cutanată tranzitorie <sup>w</sup> , Prurit
Frecvente		Dermatită <sup>x</sup> , Transpirații nocturne
Mai puțin frecvente	Dermatită, Transpirații nocturne, Pemfigoid	Pemfigoid
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		
Foarte frecvente	Artralgie	
Frecvente	Mialgie	Mialgie
Mai puțin frecvente	Miozită, Polimiozită, Artrită mediată imun <sup>n</sup>	Miozită, Polimiozită, Artrită mediată imun
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		
Frecvente	Creatinină sanguină crescută, Disurie	Creatinină sanguină crescută, Disurie
Mai puțin frecvente	Nefrită, Cistită neinfecțioasă	Nefrită <sup>y</sup>
Cu frecvență necunoscută		Cistită neinfecțioasă <sup>h</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		
Foarte frecvente	Fatigabilitate <sup>d</sup> , Pirexie	Pirexie, Edeme periferice <sup>z</sup>
Frecvente	Edeme periferice <sup>z</sup>	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>		
Frecvente	Reacții asociate administrării perfuziei <sup>aa</sup>	Reacții asociate administrării perfuziei <sup>aa</sup>

<sup>a</sup> Include laringită, rinofaringită, faringită, rinită, sinuzită, tonsilită, traheobronșită și infecție de tract respirator superior.

<sup>b</sup> Include pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie și pneumonie bacteriană.

<sup>c</sup> Include periodontită, pulpită dentară, abces dentar și infecție dentară.

<sup>d</sup> Reacția adversă se aplică doar chimioterapiei în studiul Poseidon.

<sup>e</sup> Include neutropenie și scăderea numărului de neutrofile.

<sup>f</sup> Include număr redus de plachete sanguine și trombocitopenie.

<sup>g</sup> Include leucopenie și număr scăzut de celule albe în sânge.

<sup>h</sup> Reacția adversă nu a fost observată în grupul cumulat cu CHC, dar a fost raportată la pacienți tratați cu IMFINZI sau IMFINZI+tremelimumab în studiile clinice sponsorizate de AstraZeneca.

<sup>i</sup> Include concentrație sanguină crescută a hormonului de stimulare tiroidiană, hipotiroidism și hipotiroidism mediat imun.

<sup>j</sup> Include concentrație sanguină scăzută a hormonului de stimulare tiroidiană și hipertiroidism.

<sup>k</sup> Include tiroidită autoimună, tiroidită mediată imun, tiroidită și tiroidită subacută.

<sup>l</sup> Include neuropatie periferică, parastezie și neuropatie senzorială periferică.

<sup>m</sup> Include encefalită și encefalită autoimună.

- <sup>n</sup> Reacția adversă nu a fost observată în studiul POSEIDON, dar a fost raportată la pacienți tratați cu IMFINZI sau IMFINZI+tremelimumab în studii clinice în afara setului de date din POSEIDON.
- <sup>o</sup> Include miocardită autoimună.
- <sup>p</sup> Include pneumonită mediată imun și pneumonită.
- <sup>q</sup> Include durere abdominală, durere, durere în regiunea abdominală inferioară, durere în regiunea abdominală superioară și durere în flancuri.
- <sup>r</sup> Include inflamația mucoasei și stomatită.
- <sup>s</sup> Include colită, enterită și enterocolită.
- <sup>t</sup> Include pancreatită autoimună, pancreatită și pancreatită acută.
- <sup>u</sup> Include valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei, valoare serică crescută a alanin aminotransferazei, valori serice crescute ale enzimelor hepatice și valori serice crescute ale transaminazelor.
- <sup>v</sup> Include hepatită autoimună, hepatită, afectare hepatocelulară, hepatotoxicitate, hepatită acută și hepatită mediată imun.
- <sup>w</sup> Include eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată pustulară.
- <sup>x</sup> Include dermatită și dermatită mediată imun.
- <sup>y</sup> Include nefrită autoimună și nefrită mediată imun.
- <sup>z</sup> Include edeme periferice și acumulare de lichide în periferie.
- <sup>aa</sup> Include reacție asociată administrării perfuziei și urticarie.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

IMFINZI se asociază cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat și/sau modificarea tratamentului. Datele pentru următoarele reacții adverse mediate imun reflectă baza de date combinată cu IMFINZI în monoterapie de siguranță de la 4045 de pacienți, care include pacienții din studiul PACIFIC și studii suplimentare la pacienți cu tumori solide, în afara indicațiilor aprobate pentru durvalumab. În toate studiile, IMFINZI a fost administrat în doză de 10 mg/kg la intervale de 2 săptămâni, 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni sau 1500 mg la intervale de 3 sau 4 săptămâni. Detaliile privind reacțiile adverse semnificative cu IMFINZI administrat concomitent cu chimioterapie sunt prezentate dacă au fost observate diferențe relevante clinic, în comparație cu IMFINZI în monoterapie.

Datele pentru următoarele reacții adverse mediate imun se bazează și pe datele de la 2280 de pacienți tratați cu IMFINZI 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni în asociere cu tremelimumab 1 mg/kg sau IMFINZI 1500 mg în asociere cu tremelimumab 75 mg la intervale de 4 săptămâni. Detaliile pentru reacțiile adverse semnificative pentru IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină sunt prezentate dacă au fost notate diferențe relevante clinic în comparație cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab.

Datele pentru următoarele reacții adverse mediate imun reflectă și administrarea de IMFINZI în asociere cu tremelimumab 300 mg din baza de date cumulate de siguranță de la 462 pacienți cu CHC (grupul cumulat CHC). În aceste două studii, IMFINZI a fost administrat în doză de 1500 mg în asociere cu tremelimumab 300 mg la intervale de 4 săptămâni.

Recomandările de tratament în cazul acestor reacții adverse sunt prezentate la pct. 4.2 și 4.4.

### *Pneumonită mediată imun*

În baza de date combinate de siguranță cu IMFINZI în monoterapie, (n=4045 cu tipuri multiple de tumori), pneumonita mediată imun a fost raportată la 103 pacienți (2,5%), inclusiv de Grad 3 la 27 de pacienți (0,7%), Grad 4 la 2 pacienți (<0,1%) și Grad 5 la 7 pacienți (0,2%). Timpul median până la debut a fost 56 de zile (interval: 2-814 zile). Șaptezeci și cinci de pacienți dintre cei 103 au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi), 2 pacienți au primit și infliximab și 1 pacient a primit și ciclosporină. Administrarea IMFINZI a fost oprită definitiv la 40 de pacienți. A fost observată rezoluția la 61 de pacienți.

Pneumonita mediată imun a apărut mai frecvent la pacienții din studiul PACIFIC care au finalizat tratamentul concomitent cu radio-chimioterapie într-un interval de 1 zi până la 42 de zile înainte de începerea studiului (10,7%) față de alți pacienți din baza de date combinate de siguranță (1,0%).

În studiul PACIFIC (n=475 în grupul cu IMFINZI și n=234 în grupul cu placebo), pneumonita mediată imun a apărut la 47 de pacienți (9,9%) tratați cu IMFINZI și 14 pacienți (6,0%) din grupul cu placebo, inclusiv de grad 3 la 9 pacienți (1,9%) cu IMFINZI versus 6 pacienți (2,6%) cu placebo și de grad 5 (letale) la 4 pacienți (0,8%) cu IMFINZI versus 3 (1,3%) cu placebo. Timpul median până la debut în grupul cu tratament cu IMFINZI a fost 46 de zile (interval: 2-342 zile) versus 57 de zile (interval: 26-253 zile) în grupul cu placebo. În grupul cu tratament cu IMFINZI, toți pacienții au primit corticosteroizi sistemici, inclusiv 30 de pacienți care au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi) și 2 pacienți care au primit și infliximab. În grupul cu placebo, toți pacienții au primit corticosteroizi sistemici, inclusiv 12 pacienți care au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi) și 1 pacient care a primit și ciclofosfamidă și tacrolimus. Pneumonita s-a remis la 29 de pacienți din grupul tratat cu IMFINZI versus 6 din grupul cu placebo.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), pneumonita mediată imun a apărut la 86 de pacienți (3,8%), inclusiv de Grad 3 la 30 pacienți (1,3%), Grad 4 la 1 pacient (< 0,1%) și Grad 5 (letal) la 7 pacienți (0,3%). Timpul median până la debut a fost 57 de zile (interval: 8-912 zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și 79 din 86 de pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Șapte pacienți au utilizat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit la 39 pacienți. Remiterea reacției adverse a apărut la 51 pacienți.

În grupul cumulat cu CHC (n=462), pneumonita mediată imun a apărut la 16 (1,3%) pacienți, inclusiv de Gradul 3 la 1 (0,2%) pacient și Gradul 5 (letal) la 1 (0,2%) pacient. Timpul median până la debut a fost de 29 zile (interval: 5-774 zile). Șase pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici, iar 5 dintre cei 6 pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Un pacient a utilizat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit la 2 pacienți. Remiterea reacției adverse a fost observată la 3 pacienți.

#### Hepatită mediată imun

În baza de date combinate de siguranță cu IMFINZI în monoterapie, hepatita mediată imun a fost raportată la 112 pacienți (2,8%), inclusiv de Grad 3 la 65 de pacienți (1,6%), de Grad 4 la 8 pacienți (0,2%) și de Grad 5 (letal) la 6 pacienți (0,1%). Timpul median până la debut a fost 31 de zile (interval: 1-644 zile). Optzeci și șase de pacienți din cei 112 au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi). Șapte pacienți au utilizat și tratament cu micofenolat. Administrarea IMFINZI a fost oprită definitiv la 26 de pacienți. Hepatita s-a remis la 54 de pacienți.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), hepatita mediată imun a apărut la 80 pacienți (3,5%), inclusiv de Grad 3 la 48 pacienți (2,1%), Grad 4 la 8 pacienți (0,4%) și Grad 5 (letal) la 2 pacienți (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost 36 de zile (interval: 1-533 zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și 68 din 80 de pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Opt pacienți au utilizat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit la 27 pacienți. Remiterea reacției adverse a apărut la 47 pacienți.

În grupul cumulat cu CHC (n=462), hepatita mediată imun a apărut la 34 (7,4%) pacienți, inclusiv de Grad 3 la 20 (4,3%) pacienți, Grad 4 la 1 (0,2%) pacient și Grad 5 (letal) la 3 (0,6%) pacienți. Timpul median până la debut a fost de 29 zile (interval: 13-313 de zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici, iar 32 dintre cei 34 pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Nouă pacienți au utilizat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit la 10 pacienți. Remiterea reacției adverse a fost observată la 13 pacienți.

### Colită mediată imun

În baza de date combinate de siguranță cu IMFIZI în monoterapie, colita sau diareea mediată imun a fost raportată la 77 de pacienți (1,9%), inclusiv de Grad 3 la 15 pacienți (0,4%) și de Grad 4 la 2 pacienți (<0,1%). Timpul median până la debut a fost 71 de zile (interval: 1-920 zile). Cincizeci și cinci din cei 77 de pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi). Doi pacienți au urmat și tratament cu infliximab și un pacient a urmat și tratament cu micofenolat. Administrarea IMFIZI a fost oprită permanent la 13 pacienți. A fost observată remiterea reacției adverse la 54 de pacienți.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFIZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), colita sau diareea mediată imun a apărut la 167 de pacienți (7,3%), inclusiv de Grad 3 la 76 pacienți (3,3%) și Grad 4 la 3 pacienți (0,1%). Timpul median până la debut a fost 57 zile (interval: 3-906 zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și 151 din 167 de pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Douăzeci și doi de pacienți au utilizat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit la 54 pacienți. Remiterea reacției adverse a apărut la 141 pacienți.

Perforația intestinului subțire și perforația intestinului gros au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții care au fost tratați cu IMFIZI în asociere cu tremelimumab.

În grupul cumulat cu CHC (n=462), colita mediată imun sau diareea a apărut la 31 pacienți (6,7%), inclusiv de Gradul 3 la 17 pacienți (3,7%). Timpul median până la debut a fost de 23 zile (interval: 2-479 de zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici, iar 28 dintre cei 31 pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Patru pacienți au utilizat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit la 5 pacienți. Remiterea reacției adverse a fost observată la 29 pacienți.

Perforația intestinală a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat IMFIZI în asociere cu tremelimumab (rar) în studiile în afara grupului de CHC.

### Endocrinopatii mediate imun

#### Hipotiroidism mediat imun

În baza de date combinate de siguranță cu IMFIZI în monoterapie, hipotiroidismul mediat imun a fost raportat la 307 pacienți (7,6%), inclusiv de Grad 3 la 3 pacienți (<0,1%). Timpul median până la debut a fost 86 de zile (interval: 1-951 zile). Dintre cei 307 pacienți, 303 au primit tratament de substituție hormonală și 5 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi) pentru hipotiroidism mediat imun. Administrarea IMFIZI nu a fost oprită definitiv la niciun pacient pentru hipotiroidism mediat imun. A fost observată remiterea reacției adverse la 61 de pacienți.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFIZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), hipotiroidismul mediat imun a apărut la 209 pacienți (9,2%), inclusiv de Grad 3 la 6 pacienți (0,3%). Timpul median până la debut a fost 85 zile (interval: 1-624 zile). Treisprezece pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și 8 din 13 pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost oprit la 3 pacienți. Remiterea reacției adverse a apărut la 52 pacienți. Hipotiroidismul mediat imun a fost precedat de hipertiroidism mediat imun la 25 pacienți sau de tiroidită mediată imun la 2 pacienți.

În grupul cumulat cu CHC (n=462), hipotiroidismul mediat imun a apărut la 46 pacienți (10,0%). Timpul median până la debut a fost de 85 de zile (interval: 26-763 de zile). Un pacient a urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Toți pacienții au necesitat alte terapii, inclusiv terapie de substituție hormonală. Remiterea reacției adverse a fost observată la 6 pacienți. Hipotiroidismul mediat imun a fost precedat de hipertiroidism mediat imun la 4 pacienți.

#### Hipertiroidism mediat imun

În baza de date combinate de siguranță cu IMFIZI în monoterapie, hipertiroidismul mediat imun a

apărut la 64 de pacienți (1,6%), inclusiv de Grad 3 la 1 pacient (<0,1%). Timpul median până la debut a fost 43 de zile (interval: 1-253 zile). Cincizeci și nouă din cei 64 de pacienți au primit tratament medicamentos (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorat, blocant al canalelor de calciu sau beta-blocant), 13 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi sistemici și 5 din cei 13 pacienți au primit corticosteroizi sistemici în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi). Administrarea IMFİNZI a fost oprită definitiv la un pacient pentru hipertiroidism mediat imun. Remiterea reacției adverse a fost observată la 47 de pacienți. Douăzeci și doi de pacienți au prezentat hipotiroidism după hipertiroidism.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFİNZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), hipertiroidismul mediat imun a apărut la 62 pacienți (2,7%), inclusiv de Grad 3 la 5 pacienți (0,2%). Timpul median până la debut a fost 33 de zile (interval: 4-176 zile). Optsprezece pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și 11 din 18 pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Cincizeci și trei de pacienți au necesitat un alt tratament (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorat, blocant al canalelor de calciu sau beta-blocant). Un pacient a oprit definitiv tratamentul din cauza hipertiroidismului mediat imun. Remiterea reacției adverse a apărut la 47 pacienți.

În grupul cumulat cu CHC (n=462), hipertiroidismul mediat imun a apărut la 21 pacienți (4,5%), inclusiv de Gradul 3 la 1 pacient (0,2%). Timpul median până la debut a fost de 30 de zile (interval: 13-60 de zile). Patru pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și toți cei patru pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Douăzeci de pacienți au necesitat un alt tratament (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorat, blocant al canalelor de calciu sau beta-blocant). Un pacient a oprit definitiv tratamentul din cauza hipertiroidismului. Remiterea reacției adverse a fost observată la 17 pacienți.

#### *Tiroidită mediată imun*

În baza de date combinate de siguranță cu IMFİNZI în monoterapie, tiroidita mediată imun a fost raportată la 16 pacienți (0,4%), inclusiv de grad 3 la 2 pacienți (<0,1). Timpul median până la debut a fost 49 de zile (interval 14-217 zile). Din cei 16 pacienți, 13 au primit tratament de substituție hormonală și 3 pacienți au primit corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi). Administrarea IMFİNZI a fost oprită definitiv la 1 pacient din cauza tiroiditei mediate imun. Remiterea reacției adverse a fost observată la 5 pacienți. Trei pacienți au prezentat hipotiroidism după tiroidită.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFİNZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), tiroidita mediată imun a apărut la 15 pacienți (0,7%), inclusiv de Grad 3 la 1 pacient (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost 57 de zile (interval: 22-141 zile). Cinci pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și 2 din 5 pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Treisprezece pacienți au necesitat un alt tratament, inclusiv terapie de substituție hormonală, tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorat, blocant al canalelor de calciu sau beta-blocant. Niciun pacient nu a oprit definitiv tratamentul din cauza tiroiditei mediate imun. Remiterea reacției adverse a apărut la 5 pacienți.

În grupul cumulat cu CHC (n=462), tiroidita mediată imun a apărut la 6 pacienți (1,3%). Timpul median până la debut a fost de 56 de zile (interval: 7-84 de zile). Doi pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici, iar 1 dintre cei 2 pacienți a urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Toți pacienții au necesitat alte terapii, inclusiv terapie de substituție hormonală. Remiterea reacției adverse a fost observată la 2 pacienți.

#### *Insuficiență corticosuprarenaliană mediată imun*

În baza de date combinate de siguranță cu IMFİNZI în monoterapie, insuficiența corticosuprarenaliană mediată imun a fost raportată la 20 de pacienți (0,5%), inclusiv de Grad 3 la 6 pacienți (0,1%). Timpul median până la debut a fost 157,5 zile (interval: 20-547 zile). Toți cei 20 de pacienți au primit corticosteroizi sistemici; 7 pacienți din 20 au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi). Administrarea IMFİNZI nu a fost oprită definitiv la niciun

pacient din cauza insuficienței corticosuprarenaliene mediate imun. A fost observată remiterea reacției adverse la 6 pacienți.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), insuficiența corticosuprarenală mediată imun a apărut la 33 de pacienți (1,4%), inclusiv de Grad 3 la 16 pacienți (0,7%) și de Grad 4 la 1 pacient (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost 105 zile (interval: 20-428 zile). Treizeci și doi de pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și 10 din 32 pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost oprit la un pacient. Remiterea reacției adverse a apărut la 11 pacienți.

În grupul cumulat cu CHC (n=462), insuficiența corticosuprarenală mediată imun a apărut la 6 pacienți (1,3%), inclusiv de Grad 3 la 1 pacient (0,2%). Timpul median până la debut a fost de 64 de zile (interval: 43-504 zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici, iar 1 dintre cei 6 pacienți a urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Remiterea reacției adverse a fost observată la 2 pacienți.

#### *Diabet zaharat de tip 1 mediat imun*

În baza de date combinate de siguranță cu IMFINZI în monoterapie, diabetul zaharat de tip 1 mediat imun a fost raportat la 3 pacienți (<0,1%), inclusiv de Grad 3 la 2 pacienți (<0,1%) și Grad 4 la 1 pacient (<0,1%). Timpul până la debut a fost 43 de zile (interval: 42-518 zile). Toți cei 3 pacienți au necesitat tratament cu insulină pe termen lung. Administrarea IMFINZI a fost oprită definitiv la un pacient. Un pacient s-a recuperat, iar un pacient s-a recuperat cu sechele.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), diabetul zaharat de tip 1 mediat imun a apărut la 6 pacienți (0,3%), inclusiv de Grad 3 la 1 pacient (< 0,1%) și de Grad 4 la 2 pacienți (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost 58 de zile (interval: 7-220 zile). Toți pacienții au necesitat insulină. Tratamentul a fost oprit la un pacient. Remiterea reacției adverse a apărut la 1 pacient.

#### *Hipofizită/hipopituitarism mediat imun*

În baza de date combinate de siguranță cu IMFINZI în monoterapie, au fost raportate 4 cazuri de hipofizită/hipopituitarism mediat imun (<0,1%), inclusiv de Grad 3 la 3 pacienți (<0,1%). Timpul până la debutul evenimentelor a fost 74 de zile (interval: 44-225 zile). Doi pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi), la 2 pacienți administrarea IMFINZI a fost oprită definitiv din cauza apariției hipofizitei/hipopituitarismului mediat imun, iar remiterea reacției adverse a apărut la 1 pacient.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), hipofizita/hipopituitarismul mediat imun a apărut la 16 pacienți (0,7%), inclusiv de Grad 3 la 8 pacienți (0,4%). Timpul median până la debut a fost 123 de zile (interval: 63-388 zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și 8 din 16 pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Patru pacienți au necesitat și terapie hormonală. Tratamentul a fost oprit la 2 pacienți. Remiterea reacției adverse a apărut la 7 pacienți.

În grupul cumulat cu CHC (n=462), hipofizita/hipopituitarismul mediat imun a apărut la 5 pacienți (1,1%). Timpul median până la apariția evenimentelor a fost de 149 de zile (interval: 27-242 de zile). Patru pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici, iar 1 dintre cei 4 pacienți a urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Trei pacienți au necesitat, de asemenea, terapie hormonală. Remiterea reacției adverse a fost observată la 2 pacienți.

#### *Nefrită mediată imun*

În baza de date combinate de siguranță cu IMFINZI în monoterapie, nefrita mediată imun a fost raportată la 18 pacienți (0,4%), inclusiv de grad 3 la 4 pacienți (<0,1%) și de Grad 4 la 1 pacient (<0,1%). Timpul median până la debut a fost de 77,5 zile (interval: 4-393 zile). Treisprezece pacienți



au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi) și 1 pacient a primit și micofenolat. Administrarea IMFIZI a fost oprită definitiv la 7 pacienți. Remiterea reacției adverse a fost observată la 9 pacienți.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFIZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), nefrita mediată imun a apărut la 9 pacienți (0,4%), inclusiv de Grad 3 la 1 pacient (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 79 zile (interval: 39-183 zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și 7 pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost oprit la 3 pacienți. Remiterea reacției adverse a apărut la 5 pacienți.

În grupul cumulat cu CHC (n=462), nefrita mediată imun a apărut la 4 pacienți (0,9%), inclusiv de Grad 3 la 2 pacienți (0,4%). Timpul median până la debut a fost de 53 de zile (interval: 26-242 de zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici, iar 3 dintre cei 4 pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost oprit definitiv la 2 pacienți. Remiterea reacției adverse a fost observată la 3 pacienți.

#### Erupție cutanată tranzitorie mediată imun

În baza de date combinate de siguranță cu IMFIZI în monoterapie, erupția cutanată tranzitorie mediată imun sau dermatită (inclusiv pemfigoid) a apărut la 65 de pacienți (1,6%), inclusiv de grad 3 la 17 pacienți (0,4%). Timpul median până la debut a fost de 54 de zile (interval: 4-576 zile). Trezeci și trei din cei 65 de pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg prednison sau echivalent pe zi). Administrarea IMFIZI a fost oprită definitiv la 5 pacienți. Remiterea reacției adverse a fost observată la 43 de pacienți.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFIZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), erupția cutanată tranzitorie mediată imun sau dermatita mediată imun (inclusiv pemfigoid) a apărut la 112 pacienți (4,9%), inclusiv de Grad 3 la 17 pacienți (0,7%). Timpul median până la debut a fost de 35 zile (interval: 1-778 zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici și 57 pacienți din 112 au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost oprit la 10 pacienți. Remiterea reacției adverse a apărut la 65 pacienți.

În grupul cumulat cu CHC (n=462), au apărut erupții cutanate tranzitorii sau dermatite mediate imun (inclusiv pemfigoid) la 26 pacienți (5,6%), inclusiv de Grad 3 la 9 (1,9%) pacienți și de Grad 4 la 1 pacient (0,2%). Timpul median până la debut a fost de 25 de zile (interval: 2-933 de zile). Toți pacienții au urmat tratament cu corticosteroizi sistemici, iar 14 dintre cei 26 de pacienți au urmat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Un pacient a utilizat alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit definitiv la 3 pacienți. Remiterea reacției adverse a fost observată la 19 pacienți.

#### Reacții asociate administrării în perfuzie

În baza de date combinate de siguranță cu IMFIZI în monoterapie, reacțiile asociate administrării în perfuzie au apărut la 55 de pacienți (1,4%), inclusiv de Grad 3 la 5 pacienți (0,1%). Nu au fost evenimente de Grad 4 sau 5.

În baza de date combinate de siguranță cu IMFIZI în asociere cu tremelimumab (n=2280), reacțiile legate de administrarea perfuziei au apărut la 45 pacienți (2,0%), inclusiv de Grad 3 la 2 pacienți (< 0,1%). Nu au fost evenimente de Grad 4 sau 5.

#### Modificări ale testelor de laborator

La pacienții tratați cu durvalumab în monoterapie, proporția pacienților care au prezentat o modificare a testelor de laborator în sensul creșterii severității până la gradul 3 sau 4 față de momentul inițial a fost astfel: 3,8% pentru creșterea alanin aminotransferazei, 6,1% pentru creșterea aspartat aminotransferazei, 0,9% pentru creșterea creatininei sangvine, 5,4% pentru creșterea amilazei și 8,4% pentru creșterea lipazei. Proporția pacienților care au prezentat o modificare a TSH față de momentul

inițial, de la valori  $\leq$ LSN la orice grad  $>$ LSN a fost 19,3% și de la valori  $\geq$ LIN la orice grad  $<$ LIN a fost 17,5%.

La pacienții tratați cu durvalumab în combinație cu chimioterapie, proporția de pacienți care au prezentat o modificare a testelor de laborator în sensul creșterii severității până la gradul 3 sau 4 față de momentul inițial a fost astfel: 6,4% pentru alanin aminotransferază crescută, 6,5% pentru aspartat aminotransferază crescută, 4,2% pentru creatinină sanguină crescută, 6,4% pentru amilază crescută și 11,7% pentru lipază crescută. Proporția pacienților care au prezentat o modificare a TSH față de momentul inițial, de la valori  $\leq$ LSN până la orice grad  $>$ LSN a fost 20,3% și o modificare a TSH față de momentul inițial de la valori  $\geq$ LIN până la orice grad  $<$ LIN a fost 24,1%.

La pacienții tratați cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, proporția pacienților care au prezentat o modificare de Grad 3 sau 4 față de momentul inițial a analizelor de laborator a fost astfel: 6,2% pentru alanin aminotransferază crescută, 5,2% pentru aspartat aminotransferază crescută, 4,0% pentru creatinină sanguină crescută, 9,4% pentru amilază crescută și 13,6% pentru lipază crescută. Proporția pacienților cu modificarea TSH  $\leq$  LSN până la  $>$  LSN față de momentul inițial a fost 24,8% și modificarea TSH  $\geq$  LIN până la  $<$  LIN față de momentul inițial a fost 32,9%.

La pacienții tratați cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab, proporția pacienților care au prezentat o modificare de Grad 3 sau 4 față de momentul inițial a analizelor de laborator a fost astfel: 5,1% pentru alanin aminotransferază crescută, 5,8% pentru aspartat aminotransferază crescută, 1,0% pentru creatinină sanguină crescută, 5,9% pentru amilază crescută și 11,3% pentru lipază crescută. Proporția pacienților cu modificarea TSH  $\leq$  LSN până la  $>$  LSN față de momentul inițial a fost 4,2% și modificarea TSH  $\geq$  LIN până la  $<$  LIN față de momentul inițial a fost 17,2%.

### Imunogenicitate

Imunogenitatea IMFINZI în monoterapie s-a bazat pe datele cumulate de la 3069 de pacienți care au fost tratați cu IMFINZI 10 mg/kg la intervale de 2 săptămâni sau 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni ca agent unic și au fost evaluabili pentru prezența anticorpilor anti-medicament (ADA). Optzeci și patru de pacienți (2,7%) au fost testați pozitiv pentru apariția ADA în legătură cu tratamentul. Prezența anticorpilor neutralizanți (nAbs) împotriva durvalumab a fost identificată la 0,5% dintre pacienți (16/3069). Prezența ADA nu a avut un efect clinic relevant asupra farmacocineticii sau siguranței. Există un număr insuficient de pacienți pentru a determina impactul ADA asupra eficacității.

În mai multe studii de fază III la pacienți tratați cu IMFINZI în combinație cu alți agenți terapeutici, 0% până la 10,1% dintre pacienți au dezvoltat ADA în legătură cu administrarea tratamentului. Au fost detectați anticorpi neutralizanți împotriva durvalumab la 0% până la 1,7% dintre pacienții tratați cu IMFINZI în combinație cu alți agenți terapeutici. Prezența ADA nu a avut un efect aparent asupra farmacocineticii sau siguranței.

### Vârșnici

În general nu s-au raportat diferențe în ceea ce privește siguranța între pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) și cei mai tineri.

În studiile PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 și HIMALAYA, datele de siguranță de la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste sunt prea limitate pentru a stabili o concluzie pentru această populație de pacienți.

La pacienții cu tratament de primă linie în NSCLC metastazat din studiul POSEIDON, unele diferențe în profilul de siguranță au fost raportate între pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) și pacienții mai tineri. Datele de siguranță de la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste sunt limitate la un total de 74 de pacienți. Au fost raportate o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave și o rată mai mare de întrerupere a oricărei medicații de studiu din cauza reacțiilor adverse la 35 de pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste tratați cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază

de platină (45,7% și, respectiv, 28,6%), față de 39 de pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste care au fost tratați doar cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină (35,9% și, respectiv, 20,5%).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile date privind supradozajul cu durvalumab. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie instituit imediat tratament simptomatic corespunzător.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați de medicamente cu anticorpi, Inhibitori PD-1/PDL-1 (proteina de moarte celulară programată 1/ligand de moarte 1). Codul ATC: L01FF03.

#### Mecanism de acțiune

Expresia proteinei ligandului receptorului 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) este un răspuns imun adaptativ care ajută tumorile să evite detectarea și eliminarea de către sistemul imun al organismului. PD-L1 poate fi indus de semnale inflamatorii (de exemplu, IFN-gama) și poate fi exprimat atât pe celulele tumorale, cât și pe celulele sistemului imun asociate tumorii în micro-mediul tumoral. PD-L1 blochează funcția celulelor T și activarea prin interacțiunea cu PD-1 și CD80 (B7.1). Prin legarea de receptori, PD-L1 reduce activitatea citotoxică a celulelor T, proliferarea și producția de citokine.

Durvalumab este un anticorp monoclonal complet uman, de tip imunoglobulină G1 kapa (IgG1 $\kappa$ ), care blochează selectiv interacțiunea PD-L1 cu PD-1 și CD80 (B7.1). Durvalumab nu induce citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC). Blocarea selectivă a interacțiunilor PD-L1/PD-1 și PD-L1/CD80 stimulează răspunsurile imunitare antitumorale și crește activarea celulelor T.

Asocierea dintre tremelimumab, un inhibitor CTLA-4 și durvalumab, un inhibitor PD-L1 duce la creșterea activării celulelor T anti-tumorale și acționează în diferite stadii ale răspunsului imun, determinând răspunsuri anti-tumorale mai bune. Pe modelele tumorale singenice la rozătoare, blocada duală anti-PD-L1 și CTLA-4 a avut ca rezultat activitate anti-tumorală crescută.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Dozele de durvalumab de 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 1500 mg la fiecare 4 săptămâni au fost evaluate în studiile clinice NSCLC și ES-SCLC. Pe baza modelării și simulării expunerii, a relațiilor de expunere-siguranță și a comparațiilor datelor de expunere-eficacitate, nu există diferențe clinice semnificative anticipate în ceea ce privește eficacitatea și siguranța între dozele de durvalumab de 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 1500 mg la fiecare 4 săptămâni.

#### NSCLC – Studiul PACIFIC

Eficacitatea IMFINZI a fost evaluată în studiul PACIFIC, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, la 713 pacienți cu NSCLC local avansat, inoperabil. Pacienții au finalizat cel puțin 2 cicluri de chimioterapie cu compuși pe bază de platină concomitent cu radioterapie într-un interval de 1-42 de zile înainte de inițierea studiului și au avut status de performanță ECOG 0 sau 1. Nouăzeci și doi la sută dintre pacienți au primit o doză totală de radiații de 54-66 Gy. Studiul a exclus pacienții

care au prezentat progresie după radio-chimioterapie, pacienții cu expunere anterioară la anticorpi anti-PD-1 sau anti-PD-L1, pacienții cu afecțiuni autoimune active sau în ultimii 2 ani înainte de începerea studiului; istoric de imunodeficiență; istoric de reacții adverse severe mediate imun; afecțiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepția dozei fiziologice de corticosteroizi sistemici; tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după inițierea tratamentului cu IMFINZI. Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 la tratament cu IMFINZI 10 mg/kg (n=476) sau placebo 10 mg/kg (n=237) în perfuzie intravenoasă la intervale de 2 săptămâni pe o perioadă de până la 12 luni sau până la apariția unei toxicități inacceptabile sau până la progresia confirmată a bolii. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, vârstă (<65 ani versus ≥65 ani) și statusul de fumător (fumător versus nefumător). Pacienților cu controlul bolii la 12 luni li s-a oferit opțiunea de reluare a tratamentului la momentul progresiei bolii. Evaluările tumorilor au fost efectuate la intervale de câte 8 săptămâni în primele 12 luni și la intervale de 12 săptămâni în continuare.

Pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul expresiei tumorale PD-L1. Dacă au fost disponibile, specimene de țesut tumoral arhivate, prelevate înainte de chimioradioterapie au fost testate retrospectiv pentru expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) utilizând testul VENTANA PD-L1 (SP263) IHC. Dintre cei 713 de pacienți randomizați, 63% dintre pacienți au furnizat o probă de țesut de calitate și cantitate suficiente pentru a determina expresia PD-L1, iar 37% au fost necunoscute.

Caracteristicile demografice și clinice au fost bine echilibrate între grupurile de studiu la momentul inițial. Caracteristicile demografice inițiale în populația globală de studiu au fost următoarele: bărbați (70%), vârsta ≥65 ani (45%), vârsta ≥75 ani (8%), caucazieni (69%), asiatici (27%), altă rasă (4%), fumători actuali (16%), istoric de fumători (75%), nefumători (9%), status de performanță ECOG 0 (49%), status de performanță ECOG 1 (51%). Caracteristicile bolii au fost următoarele: stadiu IIIA (53%), stadiu IIIB (45%), subgrupuri histologice de carcinom scuamos (46%), non-scuamos (54%) Dintre 451 pacienți cu expresie PD L1 prezentă, 67% au fost CT ≥ 1% [PD-L1 CT 1-24% (32%), PD L1 CT ≥ 25% (35%)] și 33% au fost CT < 1%.

Cele două obiective primare ale studiului au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea globală (SG) cu IMFINZI versus placebo. Obiectivele secundare de eficacitate au inclus SFP la 12 luni (SFP12) și 18 luni (SFP18) de la randomizare și timpul de la randomizare și timpul de la randomizare până la cea de-a doua progresie a bolii (SFP2) PSF a fost evaluate de Independent Central Review Blinded (BICR) în conformitate cu RECIST v1.1.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP în grupul tratat cu IMFINZI comparativ cu grupul tratat cu placebo [rata riscului (RR) = 0,52 (95% ÎI: 0,42, 0,65), p <0,0001]. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG în grupul tratat cu IMFINZI, comparativ cu grupul placebo [RR = 0,68 (ÎI 95: 0,53, 0,87), p = 0,00251].

În analiza datelor de monitorizare la 5 ani, cu o perioadă mediană de urmărire de 34,2 luni, IMFINZI a continuat să demonstreze îmbunătățirea SG și SFP comparativ cu placebo. Rezultatele privind SG și SFP din analiza primară și din analiza datelor de monitorizare sunt prezentate pe scurt în Tabelul 5.

**Tabelul 5. Rezultate de eficacitate din studiul PACIFIC**

	Analiza primară <sup>a</sup>		Analiza datelor de monitorizare la 5 ani <sup>b</sup>	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
<b>SG</b>				
Numărul de decese (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
<b>Durata mediană a răspunsului (luni) (95% ÎI)</b>	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	47,5 (38,14, 52,9)	29,1 (22,1, 35,1)
RR (95% ÎI)	0,68 (0,53, 0,87)		0,72 (0,59, 0,89)	

	Analiza primară <sup>a</sup>		Analiza datelor de monitorizare la 5 ani <sup>b</sup>	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
Valoare p (bi-direcțional)	0,00251			
<b>SG la 24 luni (%) (95% Î)</b>	66,3% (61,7%, 70,4%)	55,6% (48,9%, 61,3%)	66,3% (61,8%, 70,4%)	55,3% (48,6%, 61,4%)
Valoarea p	0,005			
<b>SG la 48 luni (%) (95% Î)</b>			49,7% (45,0%, 54,2%)	36,3% (30,1%, 42,6%)
<b>SG la 60 luni (%) (95% Î)</b>			42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)
<b>SFP</b>				
Numărul de evenimente (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
<b>Durata mediană a SFP (luni) (95% Î)</b>	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	16,9 (13,0, 23,9)	5,6 (4,8, 7,7)
RR (95% Î)	0,52 (0,42, 0,65)		0,55 (0,45, 0,68)	
Valoarea p	p < 0,0001			
<b>SFP la 12 luni (%) (95% Î)</b>	55,9% (51,0%, 60,4%)	35,3% (29,0%, 41,7%)	55,7% (51,0%, 60,2%)	34,5% (28,3%, 40,8%)
<b>SFP la 18 luni (%) (95% Î)</b>	44,2% (37,7%, 50,5%)	27,0% (19,9%, 34,5%)	49,1% (44,2%, 53,8%)	27,5% (21,6%, 33,6%)
<b>SFP la 48 luni (%) (95% Î)</b>			35,0% (29,9%, 40,14%)	19,9% (14,4%, 26,1%)
<b>SFP la 60 luni (%) (95% Î)</b>			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
<b>SFP2<sup>c</sup></b>				
<b>Durata mediană a SFP2 (luni) (95% Î)</b>	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)		
RR (95% Î)	0,58 (0,46, 0,73)			
Valoarea p	p < 0,0001			

<sup>a</sup> Analiza primară privind SFP la data limită de colectare a datelor 13 februarie 2017. Analiza primară privind SG și SFP2 la data limită de colectare a datelor 22 martie 2018.

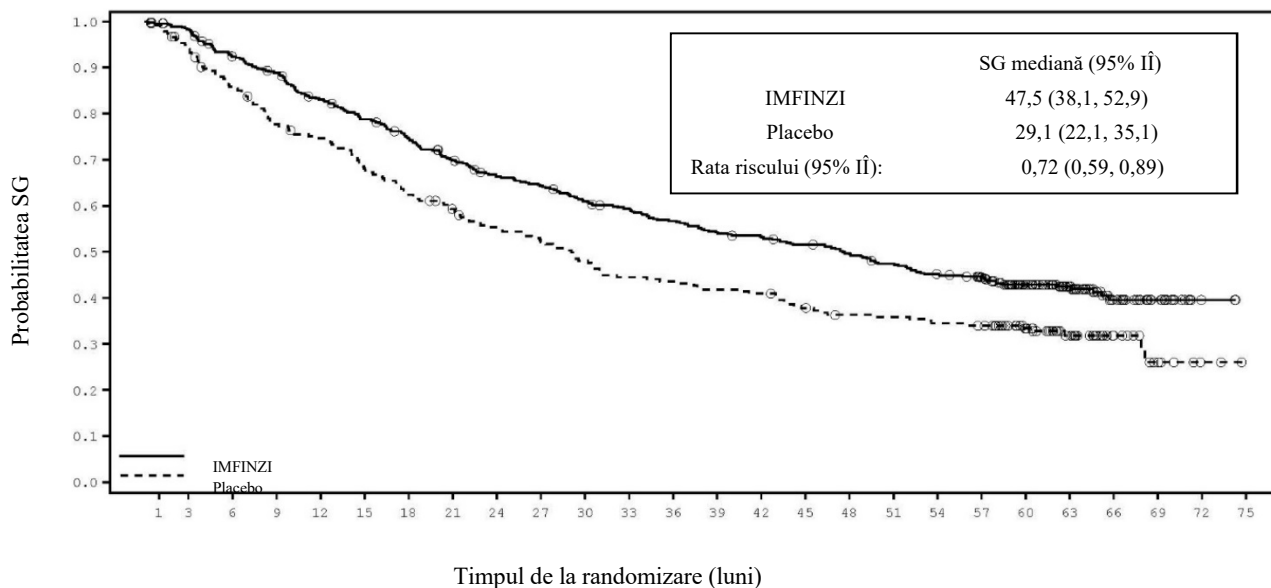
<sup>b</sup> Analiza datelor de monitorizare privind SG și SFP la momentul limită de colectare a 11 Ianuarie 2021.

<sup>c</sup> SFP2 este definită ca timpul de la randomizare până la a doua progresie a bolii definită de practica clinică standard locală sau deces.

NR = Nu a fost atinsă

Graficele Kaplan-Meier privind SG și SFP din analiza datelor de monitorizare la 5 ani sunt prezentate în Figurile 1 și 2.

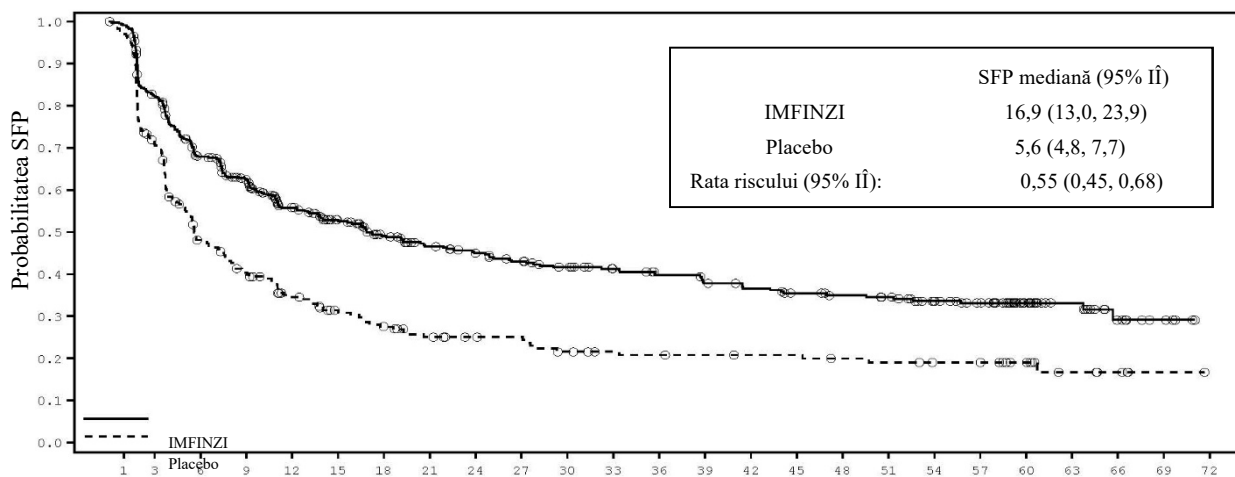
**Figura 1. Curba Kaplan-Meier a SG**



Numar pacienți la risc

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

**Figura 2. Curba Kaplan-Meier a SFP**



Număr de pacienți la risc

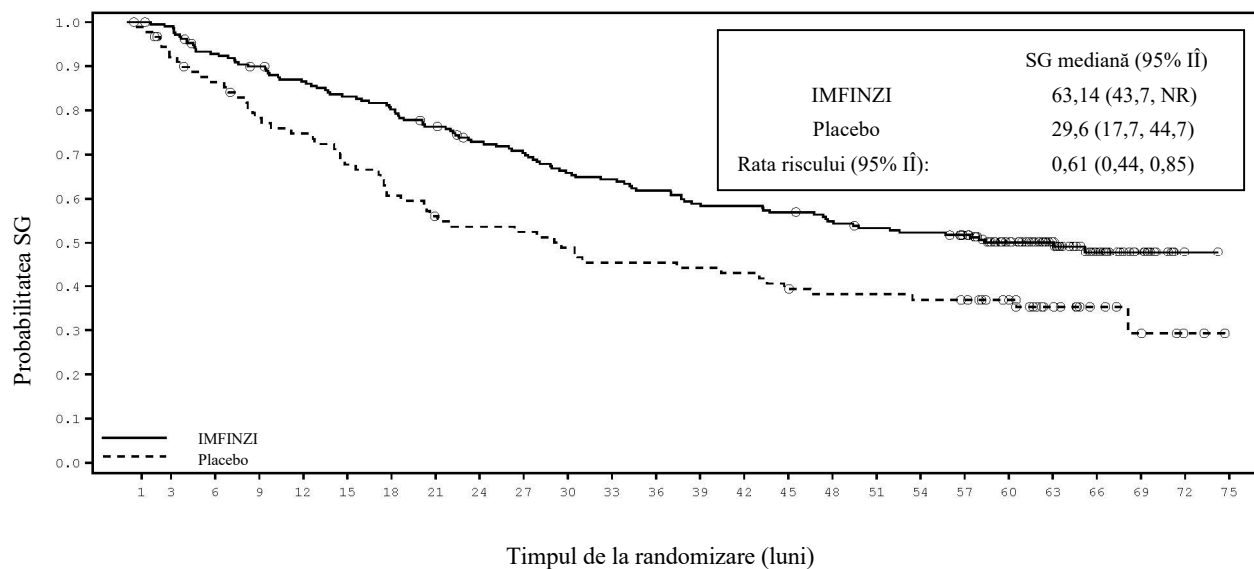
Luna	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

Îmbunătățirile SFP și SG în favoarea pacienților în tratament cu IMFINZI comparativ cu cei care au primit placebo au fost similare celor observate în toate subgrupurile pre-definite analizate, inclusiv în funcție de etnie, vârstă, sex, antecedentec de fumător, statusul mutației EGFR și histologie.

### Analiza subgrupului post-hoc prin expresia PD-L1

S-au efectuat analize suplimentare pe subgrupuri pentru a evalua eficacitatea prin expresia tumorală PD-L1 ( $\geq 25\%$ , 1-24%,  $\geq 1\%$ ,  $<1\%$ ) și pentru pacienții pentru care PD-L1 nu poate fi stabilită (PD-L1 necunoscută). Rezultatele SFP și SG din analiza datelor de monitorizare la 5 ani sunt prezentate în Figurile 3, 4, 5 și 6.

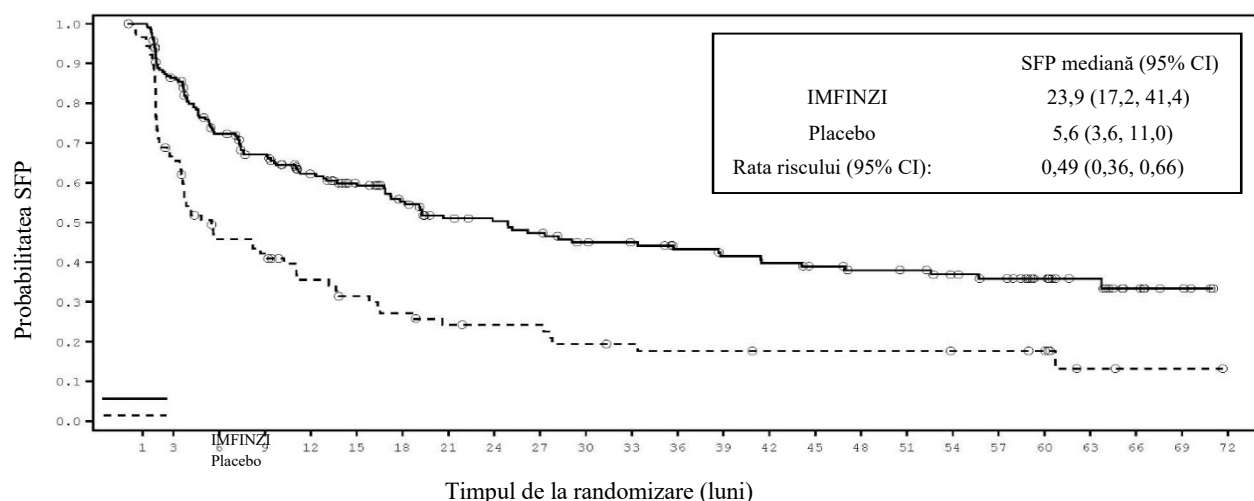
**Figura 3. Curba Kaplan-Meier a SG pentru PD-L1 CT  $\geq 1\%$**



Număr de pacienți la risc

Luna	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	21	20	19	18	17	17	16	15	14	14	13	12	12	11	11	11	10	10	10	98	74	52	29	14	1	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

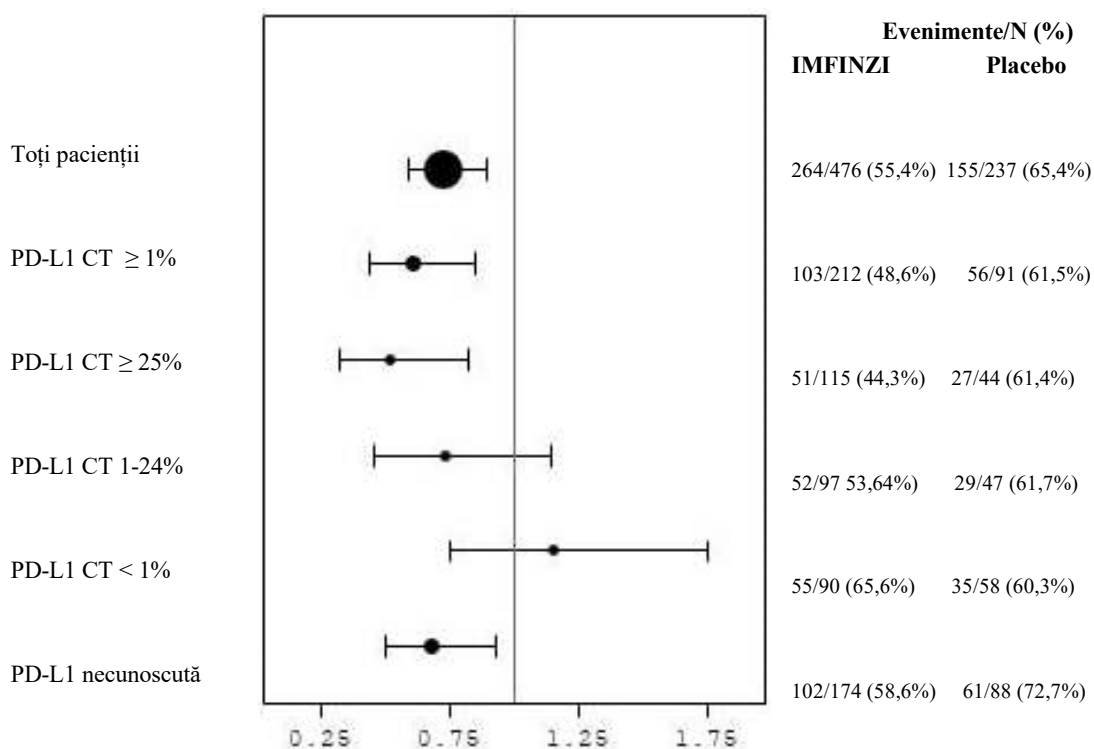
**Figura 4. Curba Kaplan-Meier a SFP pentru PD-L1 CT  $\geq 1\%$**



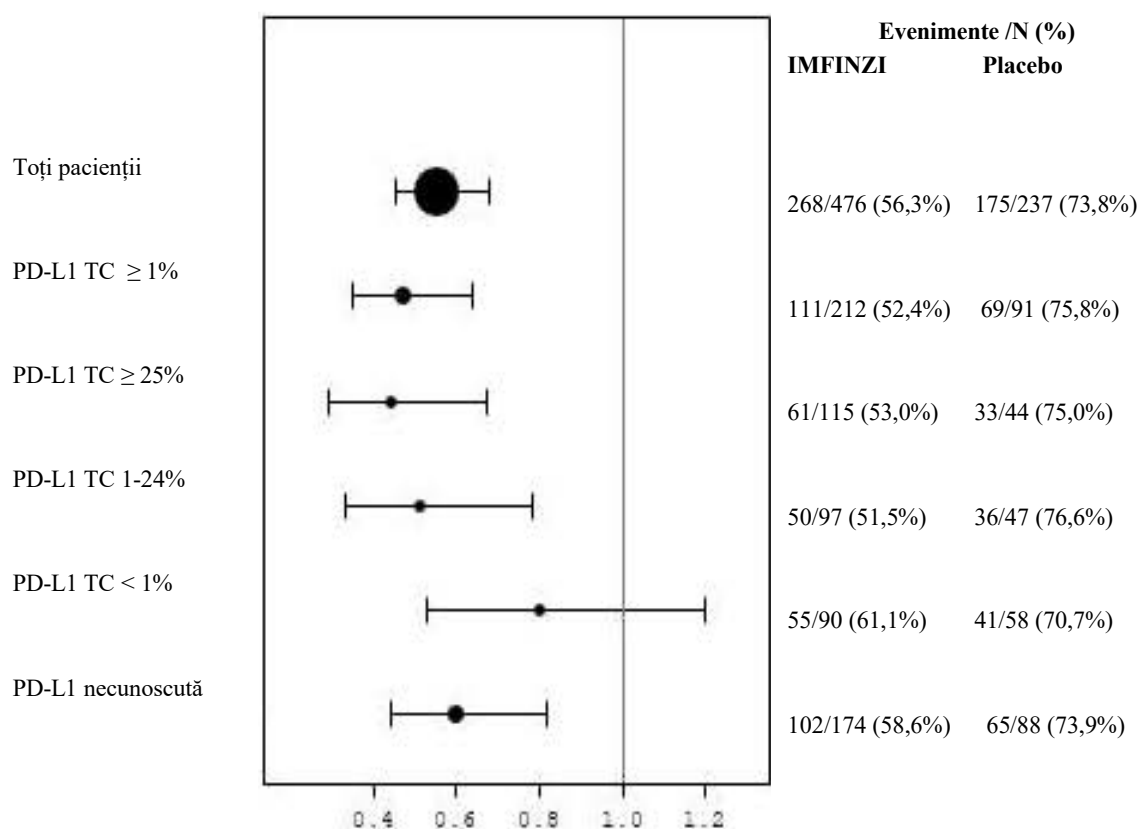
Număr de pacienți la risc

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

**Figura 5. Reprezentarea forest plot a SG versus expresia PD-L1**



**Figura 6. Reprezentarea forest plot a SFP versus expresia PD-L1**



În general, profilul de siguranță al durvalumab în subgrupul PD-L1 CT  $\geq$ 1% a fost în concordanță cu populația tip intenție de tratament, așa cum a fost subgrupul PD-L1 CT <1%.



### *Rezultate raportate de pacienți (PRO)*

Simptomele, statusul funcțional și calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate (HRQoL) raportate de pacienți au fost colectate utilizând chestionarul EORTC QLQ-C30 și modulul său pentru cancer (EORTC QLQ-LC13). LC13 și C30 au fost evaluate inițial, la intervale de 4 săptămâni în primele 8 săptămâni și apoi la intervale de 8 săptămâni până la finalizarea perioadei de tratament sau până la întreruperea IMFINZI din cauza toxicității sau progresiei bolii. Complanța a fost asemănătoare între grupurile de tratament cu IMFINZI și placebo (83% versus 85,1% nivel general al formularelor completate evaluabile).

La momentul inițial nu au fost diferențe între simptomele, statusul funcțional și HRQoL raportate de pacienți între grupurile cu IMFINZI și placebo. Pe toată durata studiului până în Săptămâna 48, nu a fost observată nicio diferență semnificativă clinic între grupurile cu IMFINZI și placebo în ceea ce privește simptomele, statusul funcțional și HRQoL (evaluate printr-o diferență mai mare sau egală cu 10 puncte).

### NSCLC – Studiul POSEIDON

POSEIDON a fost un studiu realizat pentru evaluarea eficacității IMFINZI cu sau fără tremelimumab în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină. POSEIDON a fost un studiu randomizat, cu protocol deschis, multicentric, la 1013 pacienți cu NSCLC metastazat fără mutație sensibilizatoare a receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) sau modificări genetice ale kinazei limfomului anaplastic (ALK). Pentru înrolare au fost eligibili pacienții cu NSCLC confirmat histologic sau citologic, în stadiu metastazat. Pacienții nu urmaseră anterior tratament cu chimioterapie sau orice alt tratament sistemic pentru NSCLC în stadiu metastazat. Înainte de randomizare, statusul tumoral PD-L1 a fost confirmat cu testul Ventana PD-L1 (SP263). Pacienții au avut la înrolare status de performanță al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)/Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) 0 sau 1.

Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună documentată activă sau în istoric; metastaze cerebrale active și/sau netratate; antecedente de imunodeficiență; tratament cu imunosupresoare sistemice într-un interval de 14 zile înainte de inițierea IMFINZI sau tremelimumab, cu excepția dozei fiziologice de corticosteroizi sistemici; tuberculoză activă sau hepatită cu virus B sau C sau infecție HIV; sau pacienți vaccinați cu un vaccin cu virus viu atenuat într-un interval de 30 de zile înainte de sau după inițierea IMFINZI și/sau tremelimumab (vezi pct. 4.4).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) (CT  $\geq$  50% versus CT < 50%), stadiul bolii (Stadiu IVA versus Stadiu IVB, conform American Joint Committee on Cancer ediția a 8-a) și tipul histologic (non-scuamos versus scuamos).

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1:1 la:

- Brațul 1: IMFINZI 1500 mg cu tremelimumab 75 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri, urmat de IMFINZI 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni. A cincea doză de tremelimumab 75 mg a fost administrată în Săptămâna 16 împreună cu doza 6 de IMFINZI.
- Brațul 2: IMFINZI 1500 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri, urmat de IMFINZI 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni.
- Brațul 3: chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri. A fost posibilă administrarea a 2 cicluri suplimentare (în total 6 cicluri după randomizare) dacă a fost indicat clinic, la decizia Investigatorului.

În cele 3 brațe de tratament, pacienții au utilizat unul dintre următoarele regimuri de chimioterapie cu compuși pe bază de platină:

- NSCLC non-scuamos
  - Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> cu carboplatină ASC 5-6 sau cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> la intervale de 3 săptămâni. Cu excepția contraindicației decisă de investigator, a putut fi administrată terapie de menținere cu pemetrexed.

- NSCLC scuamos
  - Gemcitabină 1000 sau 1250 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1 și 8 cu cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> sau carboplatină ASC 5-6 în Ziua 1, la intervale de 3 săptămâni.
- NSCLC scuamos sau non-scuamos
  - Nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1, 8 și 15 cu carboplatină ASC 5-6 în Ziua 1, la intervale de 3 săptămâni.

Tremelimumab a fost administrat până la maxim 5 doze, cu excepția progresiei bolii sau apariției toxicității inacceptabile. Administrarea de IMFINZI și terapia de menținere cu pemetrexed în funcție de rezultatul histologic (dacă a fost cazul) a continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Evaluările tumorale au fost realizate în Săptămâna 6 și Săptămâna 12 de la data randomizării și ulterior la intervale de 8 săptămâni până la confirmarea obiectivă a progresiei bolii. Evaluările privind supraviețuirea au fost realizate la intervale de 2 luni după întreruperea tratamentului.

Cele două criterii principale de evaluare ale studiului au fost SFP și SG cu IMFINZI + chimioterapie cu compuși pe bază de platină versus chimioterapie cu compuși pe bază de platină. Criteriile secundare importante ale studiului au fost SFP și SG pentru IMFINZI + tremelimumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină sau doar chimioterapie cu compuși pe bază de platină. Criteriile secundare au inclus rata răspunsului obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR). SFP, RRO și DR au fost evaluate de BICR pe baza criteriilor RECIST v1.1.

Caracteristicile demografice și clinice au fost bine echilibrate între grupurile de studiu la momentul inițial. Caracteristicile demografice inițiale în populația globală de studiu au fost următoarele: bărbați (76,0%), vârsta ≥65 ani (47,1%), vârsta ≥75 ani (11,3%), vârsta mediană 64 de ani (interval: 27 până la 87 de ani), caucazieni (55,9%), asiatici (34,6%), afro-americieni (2,0%), altă rasă (7,6%), non-hispanic sau latino (84,2%), fumători actuali sau foști fumători (78,0%), status de performanță OMS/ECOG 0 (33,4%), status de performanță OMS/ECOG 1 (66,5%). Caracteristicile bolii au fost următoarele: stadiu IVA (50,0%), stadiu IVB (49,6%), subgrupuri histologice de carcinom scuamos (36,9%), non-scuamos (62,9%), metastaze cerebrale (10,5%), expresia PD-L1 CT ≥ 50% (28,8%), PD-L1 CT < 50% (71,1%).

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG în grupul cu IMFINZI + tremelimumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină versus chimioterapie cu compuși pe bază de platină. IMFINZI + tremelimumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină a determinat îmbunătățire semnificativă a SFP versus chimioterapie cu compuși pe bază de platină. Rezultatele sunt prezentate pe scurt în continuare.

**Tabelul 6. Rezultate de eficacitate din studiul POSEIDON**

	<b>Brațul 1: IMFINZI+tremelimumab+ chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=338)</b>	<b>Brațul 3: chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=337)</b>
<b>SG<sup>a</sup></b>		
Numărul de decese (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
SG mediană (luni) (Î 95%)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
RR (Î 95%) <sup>b</sup>	0,77 (0,650, 0,916)	
Valoarea p <sup>c</sup>	0,00304	
<b>SFP<sup>a</sup></b>		
Numărul de evenimente (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
SFP mediană (luni) (Î 95%)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
RR (Î 95%) <sup>b</sup>	0,72 (0,600, 0,860)	

	<b>Brațul 1: IMFINZI+tremelimumab+ chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=338)</b>	<b>Brațul 3: chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=337)</b>
Valoarea p <sup>c</sup>	0,00031	
<b>RRO n (%)</b> <sup>d,e</sup>	130 (38,8)	81 (24,4)
Răspuns complet n (%)	2 (0,6)	0
Răspuns parțial n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
<b>DR mediană (luni) (ÎI 95%)</b> <sup>d,e</sup>	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

<sup>a</sup> Analiza SFP la data limită 24 iulie 2019 (perioadă mediană de monitorizare 10,15 luni). Analiza SG la data limită 12 martie 2021 (perioadă mediană de monitorizare 34,86 luni). Limitele pentru declararea eficacității (Brațul 1 versus Brațul 3: SFP 0,00735, SG 0,00797; bi-partit) au fost determinate cu o funcție Lan-DeMets alpha care aproximează un algoritm O'Brien Fleming. SFP a fost evaluată de BICR conform RECIST v1.1.

<sup>b</sup> RR sunt derivate utilizând un model Cox pH stratificat în funcție de PD-L1, rezultatul histologic și stadiul bolii.

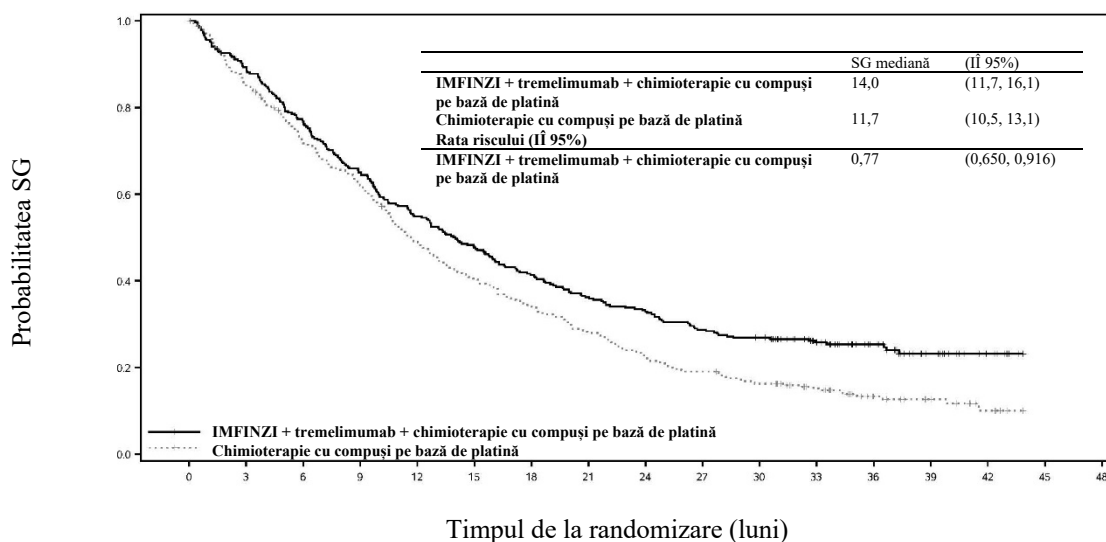
<sup>c</sup> Valoarea p bi-partită pe baza unui test log-rank test stratificat în funcție de PD-L1, rezultatul histologic și stadiul bolii.

<sup>d</sup> Răspuns obiectiv confirmat.

<sup>e</sup> Analiză post-hoc.

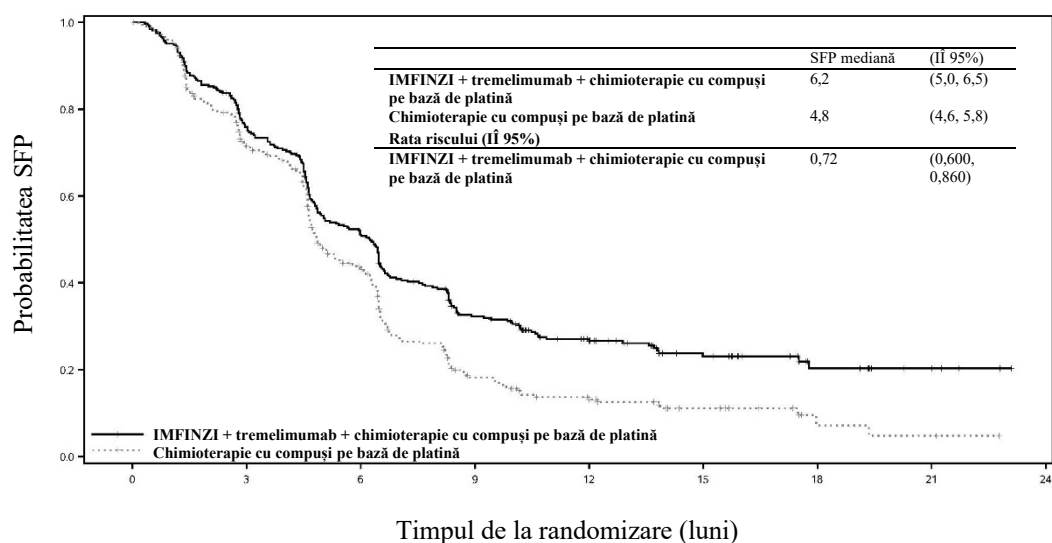
NR=Nu a fost atinsă; ÎI=Interval de încredere

**Figura 7. Curba Kaplan-Meier a SG**



Număr de pacienți la risc																
Luna	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chimioterapie cu compuși pe bază de platină	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

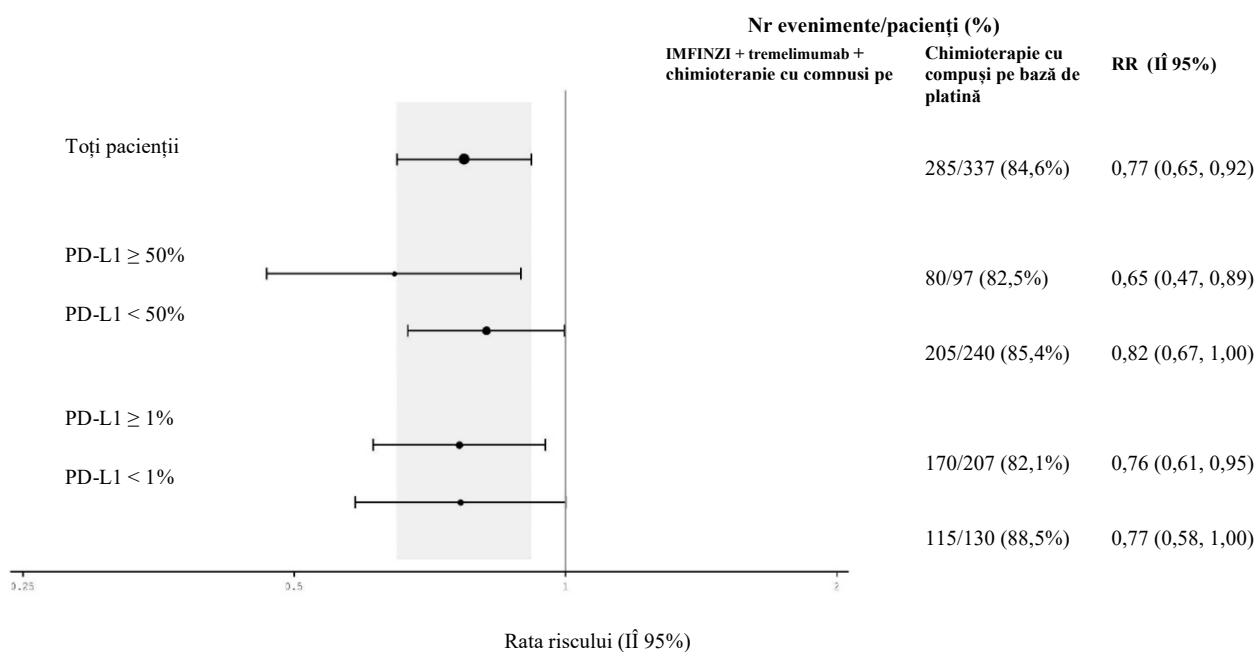
**Figura 8. Curba Kaplan-Meier a SFP**



Număr de pacienți la risc									
Luna	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chimioterapie cu compuși pe bază de platină	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figura 9 sumarizează rezultatele de eficacitate privind SG în funcție de expresia tumorală PD-L1 în analizele de subgrup pre-sificate.

**Figura 9. Grafic de tip Forest plot al SG în funcție de expresia PD-L1 pentru IMFINZI + tremelimumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină versus chimioterapie cu compuși pe bază de platină**



## Populația vârstnică

În total, 75 de pacienți cu vârsta  $\geq 75$  de ani au fost înrolați în studiul POSEIDON, în brațele de tratament cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=35) și doar cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=40). În acest subgrup de pacienți a fost calculat RR exploratoriu de 1,05 (ÎI 95%: 0,64, 1,71) pentru SG cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină versus chimioterapie cu compuși pe bază de platină. Din cauza caracterului exploratoriu al acestei analize de subgrup, nu poate fi stabilită o concluzie definitivă, dar se recomandă prudență atunci când se ia în considerare acest regim pentru pacienții vârstnici.

### SCLC - Studiul CASPIAN

Studiul CASPIAN a avut ca obiectiv evaluarea eficacității IMFINZI cu sau fără tremelimumab în combinație cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină. CASPIAN a fost un studiu randomizat, multicentric, cu design deschis, la 805 de pacienți cu ES-SCLC fără tratament anterior, cu status de performanță OMS/ECOG 0 sau 1, greutate corporală  $>30$  kg, eligibili să primească chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament de primă linie pentru SCLC, cu speranța de viață  $\geq 12$  săptămâni, cel puțin o leziune țintă conform criteriilor RECIST 1.1 și cu funcție adecvată de organ și măduvei osoase. Au fost eligibili pacienții cu metastazele cerebrale asimptomatice sau care sunt tratate. Studiul a exclus pacienții cu istoric de radioterapie toracică; pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active; tulburări autoimune, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP); tulburări autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior; tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția dozei fiziologice de corticosteroizi sistemici; tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV; sau pacienții care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate într-un interval 30 de zile înainte sau după inițierea tratamentului cu IMFINZI.

Randomizarea a fost stratificată conform terapiei stabilite cu agenți pe bază de platină (carboplatină sau cisplatină) în ciclul 1.

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1:1, astfel:

- Brațul 1 de tratament: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozidă și carboplatină sau cisplatină.
- Brațul 2 de tratament: IMFINZI 1500 mg + etopozidă și carboplatină sau cisplatină.
- Brațul 3 de tratament: carboplatină (ASC 5 sau 6 mg/ml/min) sau cisplatină (75-80 mg/m<sup>2</sup>) în Ziua 1 și etopozidă (80-100 mg/m<sup>2</sup>) intravenos în Zilele 1, 2 și 3 din fiecare ciclu de 21 de zile, între 4-6 cicluri.

Pentru pacienții randomizați în brațele 1 și 2, administrarea de etopozidă și carboplatină sau cisplatină a fost limitată la 4 cicluri la intervale de 3 săptămâni după randomizare. IMFINZI în monoterapie a fost administrat în continuare la intervale de 4 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Administrarea IMFINZI în monoterapie a fost permisă și după progresia bolii dacă pacientul era stabil clinic și avea beneficiu clinic, conform evaluării investigatorului.

Pacienții randomizați în brațul 3 au putut primi până la 6 cicluri de etopozidă și carboplatină sau cisplatină. După finalizarea administrării de etopozidă + compuși pe bază de platină, IPC a fost permisă numai în brațul 3, la alegerea investigatorului.

Evaluările tumorilor au avut loc în Săptămâna 6 și Săptămâna 12 de la data randomizării și apoi la intervale de 8 săptămâni până la progresia bolii confirmată obiectiv. Evaluările privind supraviețuirea au avut loc la intervale de 2 luni după oprirea definitivă a tratamentului.

Criteriile de evaluare primare ale studiului au fost SG cu IMFINZI + etopozidă + compuși pe bază de platină (brațul 2) comparativ cu etopozidă + compuși pe bază de platină (brațul 3) și IMFINZI + tremelimumab + etopozidă + agenți pe bază de platină (brațul 1) comparativ cu etopozidă + compuși pe bază de platină. Principalul criteriu de evaluare secundar a fost SFP. Alte criterii de evaluare

secundare au fost RRO, SG, SFP și PRO. SFP și RRO au fost evaluate de investigatori în conformitate cu criteriile RECIST v1.1.

Caracteristicile demografice inițiale în legătură cu afecțiunea au fost bine echilibrate între grupurile de studiu la momentul inițial (268 de pacienți în brațul 2 de tratament și 269 de pacienți în brațul 3 de tratament). Caracteristicile demografice inițiale în populația globală de studiu au fost următoarele: bărbați (69,6%), vârsta  $\geq 65$  ani (39,6%), vârsta mediană 63 ani (interval: 28 până la 82 de ani), caucazieni (83,8%), asiatici (14,5%), afro-americieni (0,9%), altă rasă (0,6%), non-hispanici (96,1), fumători actuali sau cu istoric de fumător (93,1%), nefumători (6,9%), status de performanță OMS/ECOG 0 (35,2%), status de performanță OMS/ECOG 1 (64,8%), stadiul IV 90,3% la 24,6% dintre pacienți le-a fost administrată cisplatină și la 74,1% dintre pacienți le-a fost administrată carboplatină. În brațul 3 de tratament, la 56,8% dintre pacienți le-au fost administrate 6 cicluri de etopozidă + compuși pe bază de platină și la 7,8% dintre pacienți le-au fost administrate IPC.

Într-o analiză interimară (primară) planificată, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG cu IMFINZI + etopozidă + compuși pe bază de platină (brațul 2 de tratament) comparativ cu etopozidă + compuși pe bază de platină (brațul 3 de tratament) [RR = 0,73 (ÎI 95: 0,591, 0,909), p = 0,0047]. Cu toate că semnificația statistică nu a fost testată formal, IMFINZI + etopozidă + compuși pe bază de platină a demonstrat îmbunătățirea SFP comparativ cu etopozidă + compuși pe bază de platină [RR = 0,78 (ÎI 95: 0,645, 0,936)].

Rezultatele SFP, RRO și DR din analiza finală planificată (date colectate până la 27 ianuarie 2020) sunt prezentate pe scurt în Tabelul 7. Curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 11.

Rezultatele SG din analiza pe termen lung planificată la un moment ulterior (date colectate până la 22 martie 2021) (după o perioadă mediană de monitorizare de 39,3 luni) sunt prezentate în Tabelul 7. IMFINZI + etopozidă + compuși pe bază de platină (brațul 2) față de etopozidă + compuși pe bază de platină (brațul 3) a continuat să demonstreze o îmbunătățire susținută a SG. Curba Kaplan-Meier pentru SG este prezentată în Figura 10.

**Tabelul 7. Rezultatele de eficacitate din studiul CASPIAN**

	Analiză finală <sup>a</sup>		Analiza pe termen lung planificată la un moment ulterior <sup>b</sup>	
	Brațul 2: IMFINZI + etopozidă și carboplatină sau cisplatină (n = 268)	Brațul 3: etopozidă și carboplatină sau cisplatină (n = 269)	Brațul 2: IMFINZI + etopozidă și carboplatină sau cisplatină (n = 268)	Brațul 3: etopozidă și carboplatină sau cisplatină (n = 269)
<b>SG</b>				
Numărul de decese (%)	210 (78,4%)	231 (85,9%)	221 (82,5)	248 (92,2)
<b>SG mediană (luni) (95% ÎI)</b>	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)
RR (95% ÎI) <sup>c</sup>	0,75 (0,625, 0,910)		0,71 (0,595, 0,858)	
Valoare p <sup>d</sup>	0,0032		0,0003	
<b>SG la 18 luni (%) (95% ÎI)</b>	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)
<b>SG la 36 luni (%) (95% ÎI)</b>			17,6 (13,3, 22,4)	5,8 (3,4, 9,1)
<b>SFP</b>				
Numărul de evenimente (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
<b>SFP mediană (luni)</b>	5,1	5,4		

	Analiză finală <sup>a</sup>		Analiza pe termen lung planificată la un moment ulterior <sup>b</sup>	
	Brațul 2: IMFINZI + etopozidă și carboplatină sau cisplatină (n = 268)	Brațul 3: etopozidă și carboplatină sau cisplatină (n = 269)	Brațul 2: IMFINZI + etopozidă și carboplatină sau cisplatină (n = 268)	Brațul 3: etopozidă și carboplatină sau cisplatină (n = 269)
(95% Î)	(4,7, 6,2)	(4,8, 6,2)		
RR (95% Î) <sup>c</sup>	0,80 (0,665, 0,959)			
SFP la 6 luni (%) (95% Î)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)		
SFP la 12 luni (%) (95% Î)	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)		
RRO n (%) (95% Î) <sup>c</sup>	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)		
Răspuns complet n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Răspuns parțial n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
DR mediană (luni) (95% Î) <sup>e,f</sup>	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)		

<sup>a</sup> Analiza finală SFP, RRO și DR pe baza datelor colectate până la 27 ianuarie 2020.

<sup>b</sup> Analiza SG pe termen lung planificată la un moment ulterior pe baza datelor colectate până la 22 Martie 2021

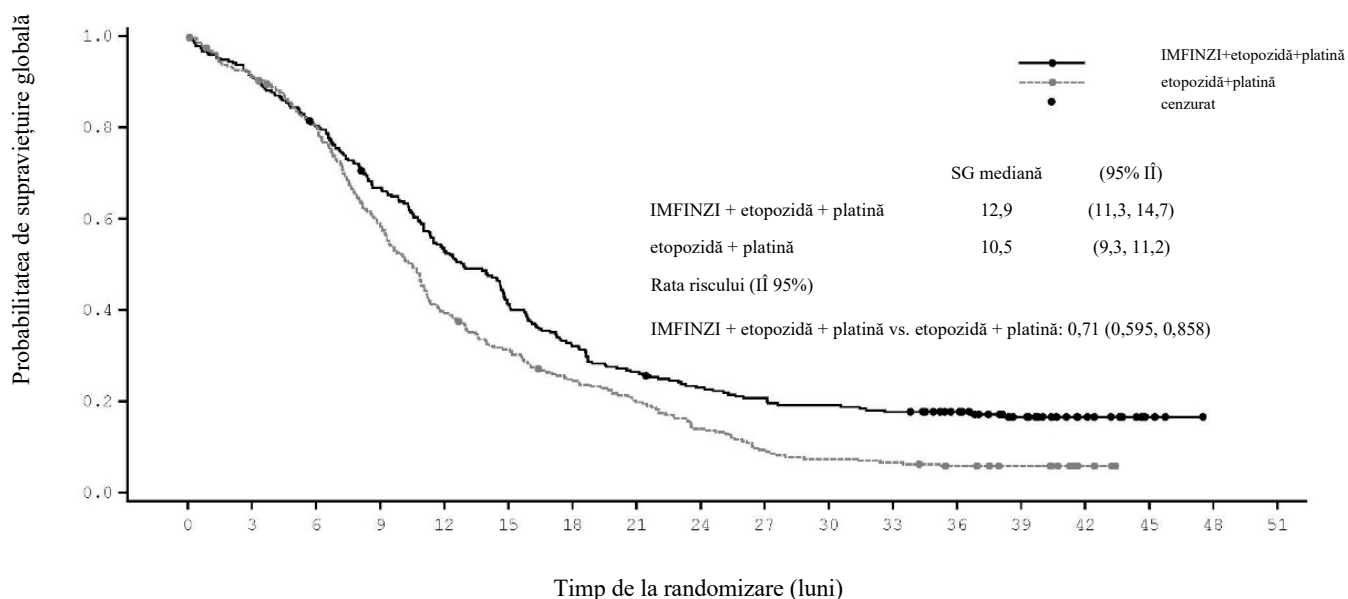
<sup>c</sup> Analiza a fost realizată utilizând testul log-rank stratificat, cu ajustare pentru terapia cu compuși pe bază de platină în ciclul 1 (carboplatină sau cisplatină) și utilizând teste de ierarhizare din metoda de asociere.

<sup>d</sup> La analizele intermediare (datele colectate până la 11 martie 2019) valoarea p a SG a fost 0,0047, care a îndeplinit limita pentru o valoare alfa totală de 4%, pe baza funcției Lan-DeMets alfa cu limita de tip O'Brien Fleming, cu numărul real de evenimente observate).

<sup>e</sup> Răspuns obiectiv confirmat.

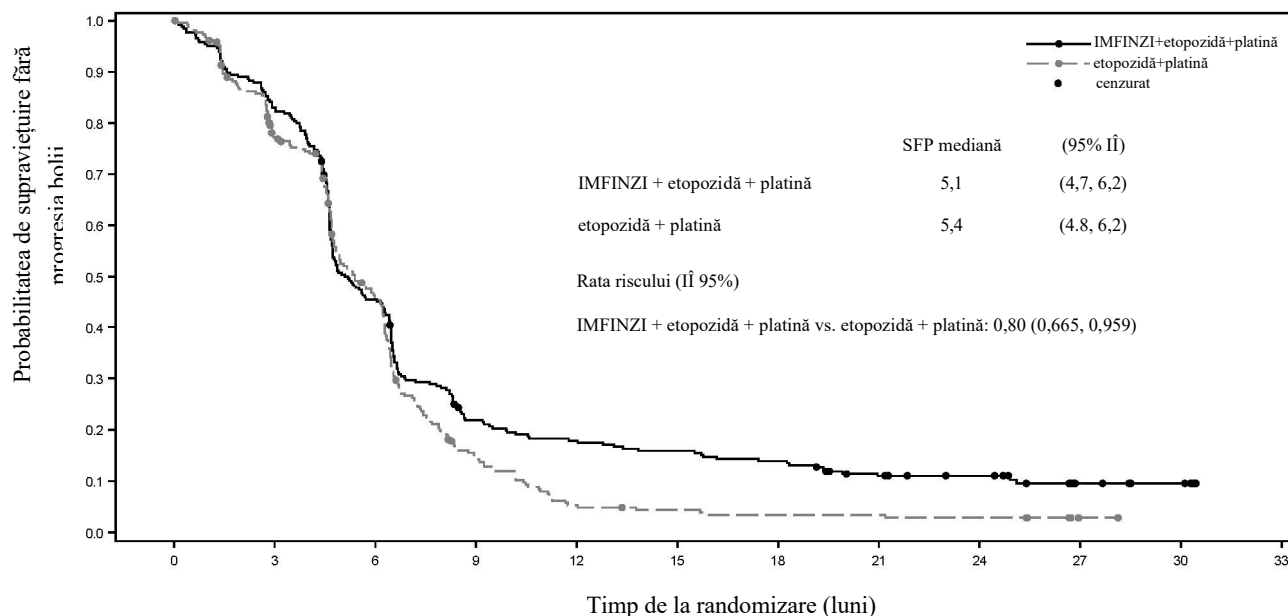
<sup>f</sup> Analiză post-hoc.

**Figura 10. Curba Kaplan-Meier a SG**



Numărul de pacienți la risc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI + etopozidă + compuși pe bază de platină	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5
etopozidă + compuși pe bază de platină	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0

**Figura 11. Curba Kaplan-Meier a SFP**



Numărul de pacienți la risc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etopozidă + compuși pe bază de platină	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etopozidă + compuși pe bază de platină	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

### Analiză de subgrup

Îmbunătățirea SG în favoarea pacienților tratați cu IMFINZI + etopozidă + compuși pe bază de platină în comparație cu etopozidă + compuși pe bază de platină a fost consistent observată în subgrupurile prespecificate pe baza caracteristicilor demografice, regiunii geografice, utilizării carboplatinei sau cisplatinei și caracteristicile bolii.

### Studiul BTC – TOPAZ-1

Studiul TOPAZ-1 a fost realizat pentru a evalua eficacitatea IMFINZI în combinație cu gemcitabină și cisplatină. TOPAZ-1 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, la 685 de pacienți cu BTC nerezecabil sau metastatic (inclusiv colangiocarcinom intrahepatic sau extrahepatic și carcinom de vezică biliară) și status de performanță ECOG 0 sau 1. Pacienții nu au primit tratament anterior în context avansat/nerezecabil. Pacienții la care s-a observat recidiva bolii la >6 luni după intervenția chirurgicală și/sau finalizarea tratamentului adjuvant au fost incluși în studiu. Au fost necesare menținerea funcției de organ și a funcției măduvei osoase, precum și concentrații serice acceptabile de bilirubină ( $\leq 2,0 \times$  limita superioară a intervalului valorilor normale (LSN), iar orice obstrucție biliară semnificativă clinic trebuia rezolvată înainte de randomizare.

Studiul a exclus pacienții cu carcinom ampular, metastaze cerebrale, boli autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, infecție HIV sau infecții active, inclusiv tuberculoză sau hepatită cu virus C, precum și pacienții cu tratament actual sau anterior cu medicamente imunosupresive într-un interval de 14 zile înainte de prima doză de IMFINZI. A fost permisă participarea pacienților cu hepatită cu virus B activă dacă aveau terapie anti-virală.



Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul bolii (inițial nerezecabil vs recidivă) și localizarea tumorii primare (colangiocarcinom intrahepatic vs. colangiocarcinom extrahepatic vs. carcinom de vezică biliară).

Pacienții au fost randomizați 1:1 astfel:

- Brațul 1: IMFINZI 1500 mg administrat în Ziua 1 + gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup> și cisplatină 25 mg/m<sup>2</sup> (fiecare administrat în Zilele 1 și 8) la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) până la 8 cicluri, urmat de IMFINZI 1500 mg la intervale de 4 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, sau
- Brațul 2: Placebo administrat în Ziua 1 + gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup> și cisplatină 25 mg/m<sup>2</sup> (fiecare administrat în Zilele 1 și 8) la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) până la 8 cicluri, urmat de placebo la intervale de 4 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Evaluarea tumorilor a fost realizată la intervale de 6 săptămâni în primele 24 de săptămâni după data randomizării și apoi la intervale de 8 săptămâni până la confirmarea progresiei bolii în mod obiectiv.

Obiectivul primar al studiului a fost SG, principalul obiectiv secundar a fost SFP. Alte obiective secundare au fost RRO, DR și PRO. SFP, RRO și DR au fost evaluate de investigatori conform RECIST v1.1.

Caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost bine echilibrate între cele două brațe de studiu (341 de pacienți în Brațul 1 și 344 de pacienți în Brațul 2). Caracteristicile demografice inițiale ale populației generale din studiu au fost: sex masculin (50,4%), vârsta <65 ani (53,3%), rasă caucaziană (37,2%), asiatică (56,4%), rasă neagră sau afro-americani (2,0%), altă rasă (4,2%), non-hispanici sau latino-americani (93,1%), SP ECPG 0 (49,1%) vs SP 1 (50,9%), localizarea tumorii primare (căi biliare intrahepatice 55,9%, căi biliare extrahepatice 19,1% și vezică biliară 25,0%), statusul bolii [recidivă (19,1%) vs. nerezecabil (80,7%), metastatic (86,0%) vs. local-avansat (13,9%)]. Expresia PD-L1 a fost evaluată la nivelul celulelor tumorale și celulelor imune utilizând testul Ventana PD-L1 (SP263) și algoritmul TAP (aria tumorală pozitivă), iar 58,7% dintre pacienți au avut TAP ≥1% și 30,1% TAP <1%.

SG și SFP au fost evaluate formal într-o analiză intermediară pre-planificată (data limită 11 august 2021) după o perioadă mediană de monitorizare de 9,8 luni. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 8 și Figura 13. Maturitatea pentru SG a fost 62% și maturitatea pentru SFP a fost 84%. IMFINZI + chimioterapie (Brațul 1) a demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic vs. placebo + chimioterapie (Brațul 2) a SG și SFP.

**Tabelul 8. Rezultatele de eficacitate din studiul TOPAZ-1<sup>a</sup>**

	<b>IMFINZI + gemcitabină și cisplatină (n=341)</b>	<b>Placebo + gemcitabină și cisplatină (n=344)</b>
<b>SG</b>		
Numărul de decese (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
<b>SG mediană (luni) (95% ÎÎ)<sup>b</sup></b>	12,8 (11,1, 14,0)	11,5 (10,1, 12,5)
RR (95% ÎÎ) <sup>c</sup>	0,80 (0,66, 0,97)	
Valoare p <sup>c,d</sup>	0,021	
Perioada mediană de monitorizare pentru toți pacienții (luni)	10,2	9,5
<b>SFP</b>		
Numărul de evenimente (%)	276 (80,9)	297 (86,3)

<b>SFP mediană (luni)</b> <b>(95% ÎI)<sup>b</sup></b>	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)
RR (95% ÎI) <sup>c</sup>	0,75 (0,63, 0,89)	
Valoare p <sup>c,e</sup>	0,001	
Perioada mediană de monitorizare pentru toți pacienții (luni)	7,2	5,6
<b>RRO<sup>f</sup></b>	91 (26,7)	64 (18,7)
Răspuns complet, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Răspuns parțial, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
<b>DR</b>		
<b>DR mediană (luni)</b> <b>(95% ÎI)<sup>b</sup></b>	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)

<sup>a</sup> Analiză la data limită de colectare 11 august 2021.

<sup>b</sup> Calculat prin metoda Kaplan-Meier. ÎI pentru valorile mediane au fost derivate pe baza metodei Brookmeyer-Crowley.

<sup>c</sup> Analiza pentru RR a fost realizată utilizând modelul stratificat Cox al riscului proportional, iar valorile p bi-partite se bazează pe un test log-rank stratificat, ambele fiind ajustate în funcție de statusul bolii și localizarea tumorii primare.

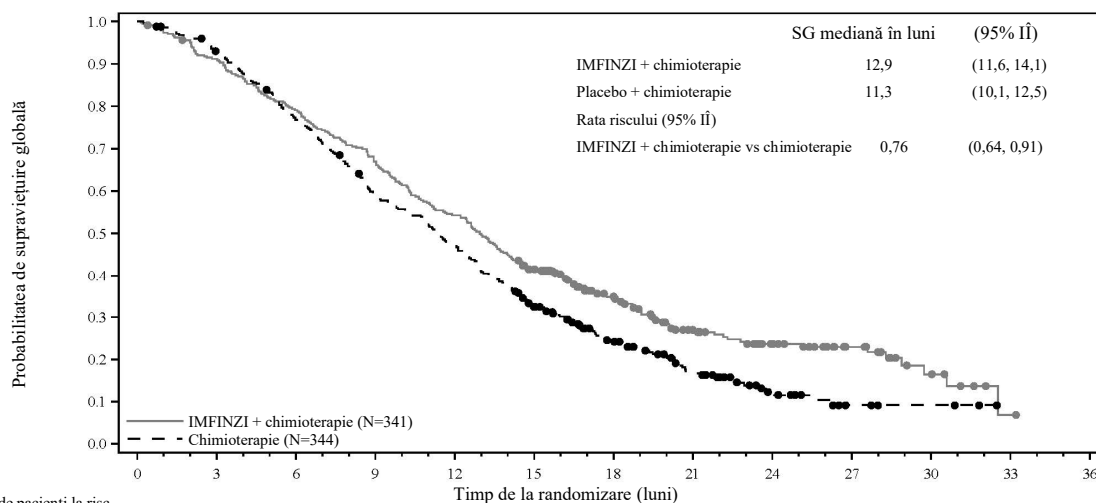
<sup>d</sup> La momentul analizei intermediare a datelor (date colectate până la 11 august 2021), valoarea p pentru SG a fost 0,021, fiind atinsă limita de 0,03 pentru un nivel global alfa bi-partit de 4,9% pentru afirmarea semnificației statistice, pe baza unei funcții Lan-DeMets alfa cu limite de tip O'Brien Fleming cu numărul actual de evenimente observate.

<sup>e</sup> La momentul analizei intermediare a datelor (date colectate până la 11 august 2021), valoarea p pentru SFP a fost 0,001, fiind atinsă limita de 0,0481 pentru un nivel global alfa bi-partit de 4,9% pentru afirmarea semnificației statistice, pe baza unei funcții Lan-DeMets alfa cu limite de tip Pocock cu numărul actual de evenimente observate.

<sup>f</sup> Răspuns obiectiv confirmat.

O analiză suplimentară planificată pentru SG (date colectate până la 25 februarie 2022) a fost realizată după 6,5 luni după analiza intermediară cu o maturitate de 77% pentru SG. IMFINZI + chimioterapie a demonstrat în continuare îmbunătățirea SG vs. schema doar cu chimioterapie [RR=0,76, (95% ÎI: 0,64, 0,91)], iar perioada medie de monitorizare a crescut până la 12 luni.

**Figura 12: Curba Kaplan-Meier a SG, analiza ulterioară pentru SG pe baza datelor colectate până la 25 februarie 2022**



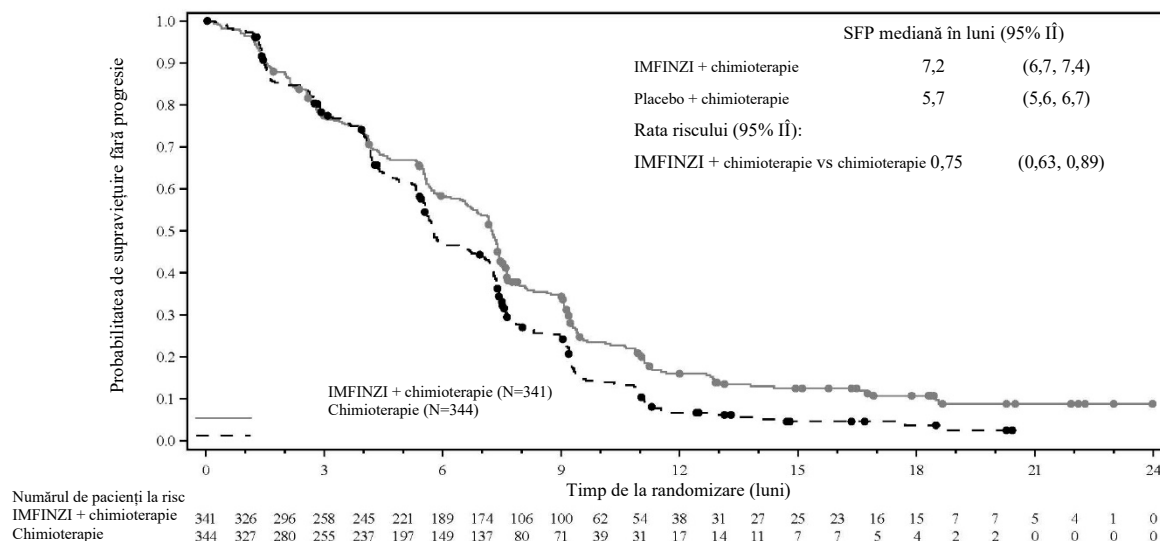
Numărul de pacienți la risc

IMFINZI + chimioterapie:

Chimioterapie:

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  
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

**Figura 13: Curba Kaplan-Meier a SFP, analiza inferențială (primară) a datelor colectate până la 11 august 2021**



### CHC - Studiul HIMALAYA

Eficacitatea IMFINZI în monoterapie sau în asociere cu tremelimumab 300 mg în doză unică a fost evaluată în studiul HIMALAYA, un studiu randomizat, cu protocol deschis, multicentric, la pacienții cu CHC nerezecabil confirmat, care nu au utilizat anterior tratament sistemic pentru CHC. Studiul a inclus pacienți cu BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) în stadiul C sau B (neeligibili pentru terapie loco-regională) și scor Child-Pugh clasa A.

Studiul a exclus pacienții cu metastaze cerebrale sau cu antecedente de metastaze cerebrale, infecție concomitentă cu virusul hepatitei B sau C; hemoragie gastrointestinală activă sau documentată anterior în interval de 12 luni; ascită care a necesitat intervenție non-farmacologică în interval de 6 luni; encefalopatie hepatică în interval de 12 luni înainte de inițierea tratamentului; tulburări autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior.

Pacienții cu varice esofagiene au fost incluși, cu excepția celor cu hemoragie gastrointestinală activă sau documentată anterior în interval de 12 luni anterior înrolării în studiu.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de invazia macrovasculară (da versus nu), etiologia bolii hepatice (virusul hepatitei B confirmat versus virusul hepatitei C confirmat versus altele) și statusul de performanță ECOG (0 versus 1). Studiul HIMALAYA a randomizat 1171 de pacienți în raport 1:1:1 la:

- IMFINZI: durvalumab 1500 mg la intervale de 4 săptămâni.
- Tremelimumab 300 mg în doză unică + IMFINZI 1500 mg; urmat de IMFINZI 1500 mg la intervale de 4 săptămâni.
- Sorafenib 400 mg de două ori pe zi.

Evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 8 săptămâni în primele 12 luni și apoi la intervale de 12 săptămâni. Evaluarea rezultatelor de supraviețuire a fost efectuată în fiecare lună în primele 3 luni de la întreruperea tratamentului și apoi la intervale de 2 luni.

Criteriul principal de evaluare a fost superioritatea SG pentru comparația IMFINZI administrat în asociere cu o doză unică de tremelimumab versus Sorafenib. Principalele obiective secundare au fost SG non-inferioritate, urmată de SG pentru superioritate pentru comparația IMFINZI versus Sorafenib. Alte obiective secundare au inclus SFP, RRO evaluată de investigator și DR conform RECIST v1.1.

Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost bine echilibrate între brațele de studiu. Datele demografice inițiale ale populației globale a studiului au fost următoarele: bărbați (83,7%), vârsta < 65 de ani (50,4%), caucazieni (44,6%), asiatici (50,7%), afro-americieni (1,7%), altă rasă (2,3%), SP ECOG 0 (62,6%); scorul clasei Child-Pugh A (99,5%), invazie macrovasculară (25,2%), răspândire extrahepatică (53,4%), AFP inițială < 400 ng/ml (63,7%), AFP inițială ≥ 400 ng/ml (34,5%), etiologie virală; hepatita B (30,6%), hepatita C (27,2%), fără infecție (42,2%), rezultat PD-L1 evaluabil (86,3%), PD-L1 TAP ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [testul Ventana PD-L1 (SP263)].

Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 9, Figura 14 și Figura 15.

**Tabelul 9. Rezultatele de eficacitate din studiul HIMALAYA cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab 300 mg în doză unică și IMFINZI în monoterapie versus Sorafenib**

	<b>IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)</b>	<b>Sorafenib (n=389)</b>	<b>IMFINZI (n=389)</b>
<b>Durata perioadei de monitorizare</b>			
Perioada de monitorizare mediană (luni) <sup>a</sup>	33,2	32,2	32,6
<b>SG</b>			
Număr de decese (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
<b>SG mediană (luni) (Î 95%)</b>	<b>16,4 (14,2-19,6)</b>	<b>13,8 (12,3-16,1)</b>	<b>16,6 (14,1-19,1)</b>
RR (Î 95%) <sup>b,c</sup>	0,78 (0,66-0,92)		-
Valoarea p <sup>d</sup>	0,0035		-
RR (Î 95%) <sup>b,c,e</sup>	-	0,86 (0,73-1,03)	
<b>SFP</b>			
Număr de evenimente (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
<b>SFP mediană (luni) (Î 95%)</b>	<b>3,78 (3,68-5,32)</b>	<b>4,07 (3,75-5,49)</b>	<b>3,65 (3,19-3,75)</b>
RR (Î 95%)	0,90 (0,77-1,05)		-
RR (Î 95%)	-	1,02 (0,88-1,19)	
<b>RRO</b>			
<b>RRO n (%)<sup>f</sup></b>	<b>79 (20,1)</b>	<b>20 (5,1)</b>	<b>66 (17,0)</b>
Răspuns complet n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Răspuns parțial n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
<b>DR</b>			

	<b>IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)</b>	<b>Sorafenib (n=389)</b>	<b>IMFINZI (n=389)</b>
<b>DR mediană (luni)</b>	22,3	18,4	16,8

<sup>a</sup> Calculat utilizând o metodă Kaplan-Meier inversată (cu indicatorul de cenzurare inversat).

<sup>b</sup> Pe baza unui model Cox stratificat, ajustat în funcție de tratament, etiologia afecțiunilor hepatice (infecție cu virus hepatitic B versus virus hepatitic C versus altele), status de performanță ECOG (0 versus 1).

<sup>c</sup> Realizat cu ajutorul unui test log-rank stratificat, cu ajustare în funcție de tratament, etiologia afecțiunilor hepatice ((infecție cu virus hepatitic B versus virus hepatitic C versus altele), status de performanță ECOG (0 versus 1) și invazie macrovasculară (da versus nu).

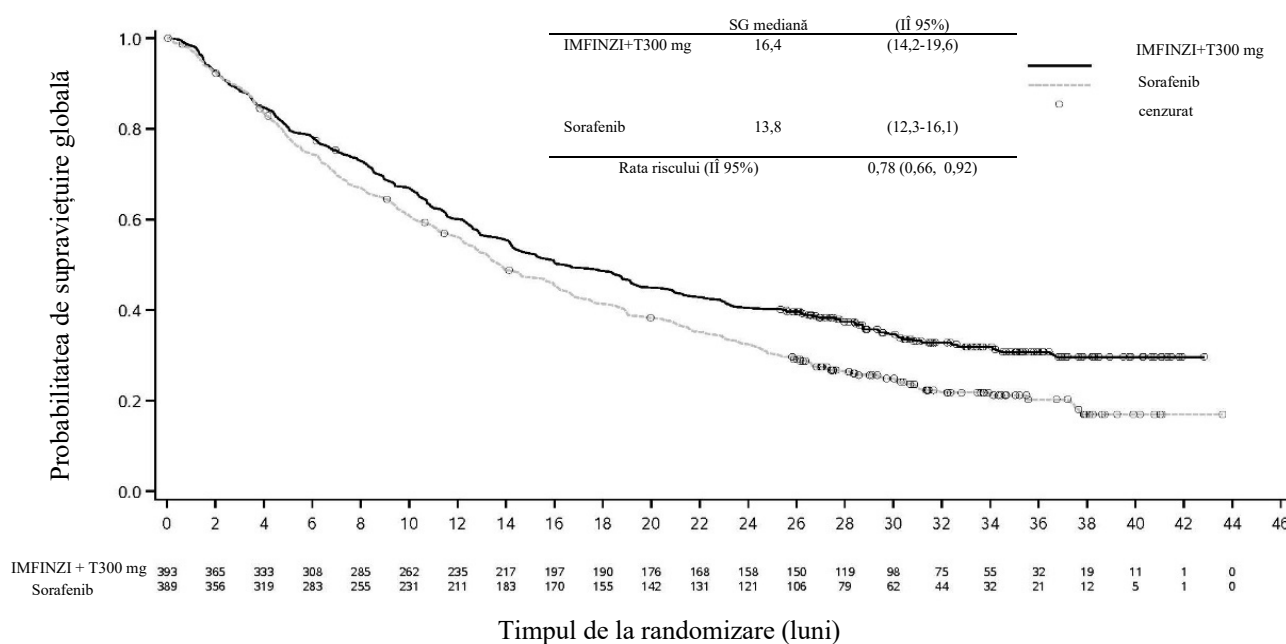
<sup>d</sup> Pe baza unei funcții de tip alfa Lan-DeMets cu o limită de tip O'Brien Fleming și a numărului real de evenimente observate, limita pentru declararea semnificației statistice pentru IMFINZI + tremelimumab 300 mg versus Sorafenib a fost de 0,0398 (Lan și DeMets 1983).

<sup>e</sup> Limita de non-inferioritate pentru RR (IMFINZI versus Sorafenib) este 1,08 utilizând un interval de încredere de 95,67%, pe baza unei funcții de tip alfa Lan-DeMets cu o limită de tip O'Brien Fleming și a numărului real de evenimente observate (Lan și DeMets 1983). Valoarea p obținută la testarea pentru superioritate pentru IMFINZI versus Sorafenib a fost 0,0674 și nu a atins semnificație statistică.

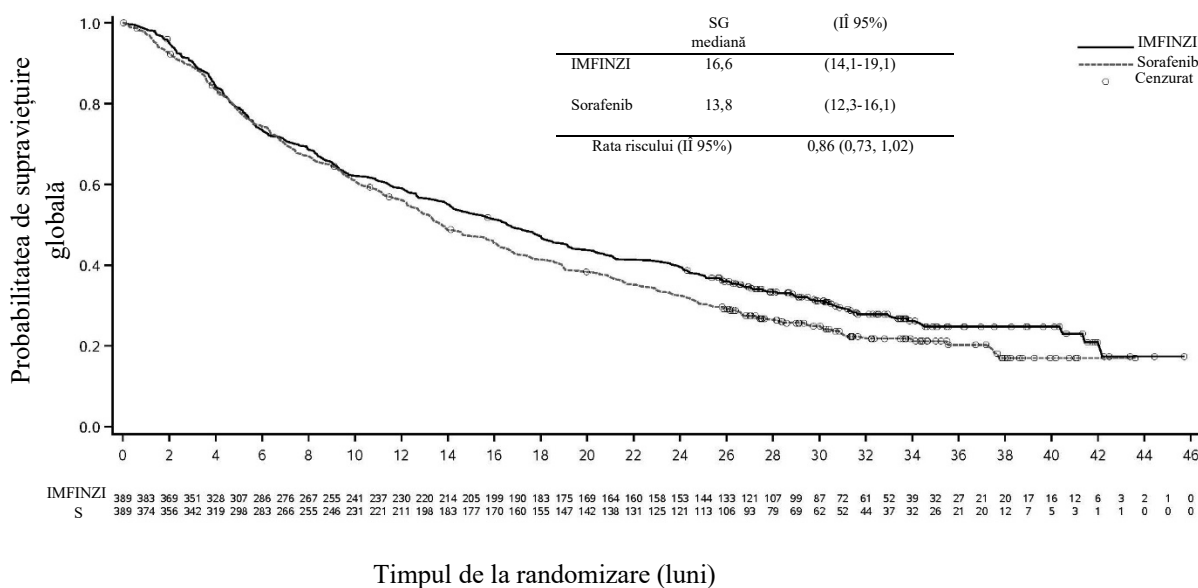
<sup>f</sup> Răspuns complet confirmat.

ÎÎ=interval de încredere

**Figura 14. Curba Kaplan-Meier a SG pentru IMFINZI administrat în asociere cu o doză unică de tremelimumab 300 mg**



**Figure 15. Curba Kaplan-Meier a SG pentru IMFINZI administrat în monoterapie**



### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea IMFINZI în asociere cu tremelimumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Studiul D419EC00001 a fost un studiu multicentric, deschis, de determinare a dozei și de extindere a dozei, pentru a evalua siguranța, eficacitatea preliminară și farmacocinetica IMFINZI în asociere cu tremelimumab urmat de IMFINZI în monoterapie, la copii și adolescenți cu tumori solide maligne avansate (cu excepția tumorilor primare ale sistemului nervos central) care au avut progresie a bolii și pentru care nu există un tratament standard de îngrijire. Studiul a înrolat 50 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu categorii de tumori primare: neuroblastom, tumoră solidă și sarcom. Pacienții au primit fie IMFINZI 20 mg/kg corp în asociere cu tremelimumab 1 mg/kg corp, fie IMFINZI 30 mg/kg corp în asociere cu tremelimumab 1 mg/kg corp intravenos la fiecare 4 săptămâni timp de 4 cicluri, urmat de IMFINZI în monoterapie la fiecare 4 săptămâni. În faza de stabilire a dozei, terapia combinată cu IMFINZI și tremelimumab a fost precedată de un singur ciclu de monoterapie cu IMFINZI; cu toate acestea, 8 pacienți aflați în această fază au întrerupt tratamentul înainte de a primi tremelimumab. Astfel, din cei 50 de pacienți înrolați în studiu, 42 au primit IMFINZI în asociere cu tremelimumab și 8 au primit numai IMFINZI. În faza de extindere a dozei, a fost raportată o RRO de 5,0% (1/20 de pacienți) în setul de analiză evaluabil pentru răspuns. Nu au fost observate noi semnale de siguranță în raport cu profilurile de siguranță cunoscute ale IMFINZI și tremelimumab la adulți. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) durvalumab a fost evaluată pentru IMFINZI în monoterapie, în asociere cu chimioterapie, în asociere cu tremelimumab și cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină și în asociere cu tremelimumab.

FC durvalumab a fost studiată la 2903 pacienți cu tumori solide cu doze în intervalul de la 0,1 la 20 mg/kg administrat intravenos o dată la fiecare două, trei sau patru săptămâni în monoterapie. Expunerea FC a crescut mai mult decât direct proporțional cu doza (FC non-lineară) la doze <3 mg/kg și direct proporțional cu doza (FC lineară) la doze  $\geq 3$  mg/kg. Starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ 16 săptămâni. Pe baza analizei de FC populațională, care a inclus 1878 de pacienți la care a fost administrat durvalumab în monoterapie, cu doze  $\geq 10$  mg/kg la 2 săptămâni, media geometrică a volumului de distribuție în starea de echilibru ( $V_{ss}$ ) a fost 5,64 litri. Clearance-ul (CL) durvalumab a scăzut în timp, rezultând o medie geometrică a clearance-ului în starea de echilibru ( $CL_{Lss}$ ) de 8,16

ml/oră în Ziua 365; reducerea  $CL_{ss}$  nu a fost considerată relevantă clinic. Timpul terminal de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ), pe baza  $CL$  inițial, a fost de aproximativ 18 zile. Nu au existat diferențe semnificative clinic între FC durvalumab în monoterapie, în combinație cu chimioterapie, în asociere cu tremelimumab și cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină și în asociere cu tremelimumab. Căile principale de eliminare a durvalumab sunt prin catabolism proteic prin intermediul sistemului reticuloendotelial sau prin eliminare mediată de ținta farmacologică.

#### Grupe speciale de pacienți

Vârsta (19–96 ani), greutatea corporală (31-149 kg), sexul, statusul pozitiv al anticorpilor anti-medicament (ADA), nivelul albuminei, nivelul LDH, nivelul creatininei, PD-L1 solubil, tipul tumorii, rasa sau statusul ECOG/OMS nu au avut un efect semnificativ clinic asupra FC durvalumab.

#### Insuficiență renală

Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei (CrCL) 60 - 89 ml/minut) și moderată (clearance-ul creatininei (CrCL) 30 - 59 ml/minut) nu a avut un efect semnificativ clinic asupra FC durvalumab. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 – 29 ml/minut) asupra FC durvalumab; totuși, cum anticorpii monoclonali de tip IgG nu sunt eliminați în principal pe cale renală, nu este de așteptat ca modificarea funcției renale să influențeze expunerea la durvalumab.

#### Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară (bilirubină  $\leq$ LSN și AST  $>$ LSN sau bilirubină  $>$ 1,0 până la de 1,5 x LSN și orice valoare AST) sau insuficiența hepatică moderată (bilirubină  $>$ 1,5 până la 3 x LSN și orice valoare AST) nu au avut un efect semnificativ clinic asupra FC durvalumab. Nu se cunoaște efectul insuficienței hepatice severe (bilirubină  $>$ 3,0 x LSN și orice valoare AST) asupra farmacocineticii durvalumab; totuși, deoarece anticorpii monoclonali IgG nu sunt eliminați în primul rând prin căile hepatice, nu este de așteptat ca o modificare a funcției hepatice să influențeze expunerea la durvalumab.

#### Copii și adolescenți

Farmacocinetica durvalumab în asociere cu tremelimumab a fost evaluată în studiul D419EC00001, efectuat la 50 de copii și adolescenți cu o vârstă cuprinsă între 1 și 17 ani. Pacienților li s-a administrat fie durvalumab 20 mg/kg corp în asociere cu tremelimumab 1 mg/kg corp, fie durvalumab 30 mg/kg corp în asociere cu tremelimumab 1 mg/kg corp intravenos la fiecare 4 săptămâni timp de 4 cicluri, urmat de durvalumab ca monoterapie la fiecare 4 săptămâni. Pe baza analizei farmacocinetice a populației, expunerea sistemică la durvalumab la copii și adolescenți cu o greutate  $\geq$  35 kg cărora li s-a administrat durvalumab 20 mg/kg corp la fiecare 4 săptămâni a fost similară cu expunerea la adulții cărora li s-a administrat durvalumab 20 mg/kg corp la fiecare 4 săptămâni, în timp ce la copii și adolescenți ( $\geq$  35 kg) cărora li s-a administrat durvalumab 30 mg/kg corp la fiecare 4 săptămâni, expunerea a fost de aproximativ 1,5 ori mai mare comparativ cu expunerea la adulții cărora li s-a administrat durvalumab 20 mg/kg corp la fiecare 4 săptămâni. La copii și adolescenți cu greutatea  $<$  35 kg cărora li s-a administrat durvalumab 30 mg/kg corp la fiecare 4 săptămâni, expunerea sistemică a fost similară cu expunerea la adulții cărora li s-a administrat durvalumab 20 mg/kg corp la fiecare 4 săptămâni.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Carcinogenitate și genotoxicitate

Potențialul carcinogenic și genotoxic al durvalumab nu a fost evaluat.

#### Toxicitate asupra aparatului reproducător

Așa cum a fost raportat în datele din literatură, calea PD-1/PD-L1 are un rol central în păstrarea sarcinii prin menținerea toleranței imune materne față de făt, iar în modelele la animale cu femele gestante de șoarece allogen, s-a arătat că întreruperea semnalizării PD-L1 a avut ca rezultat creșterea cazurilor de avort fetal. În studiile de reproducere la animale, administrarea durvalumab de la confirmarea gestației până la termen la maimuța cynomolgus gestantă, la niveluri ale expunerii de

aproximativ 18 ori mai mari decât cele observate la o doză clinică de durvalumab 10 mg/kg (pe baza ASC), s-a asociat cu transferul placentar dar nu și cu toxicitate maternă sau cu efecte asupra dezvoltării embrio-fetale, evoluției sarcinii sau dezvoltării post-natale. Au fost identificate niveluri neglijabile de durvalumab în lapte la maimuța cynomolgous în ziua 28 după naștere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Histidină  
Clorhidat de histidină monohidrat  
Trehaloză dihidrat  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis  
3 ani

#### Soluția diluată

Stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate a fost demonstrată până la 30 zile la temperaturi de 2°C până la 8°C și până la 24 ore la temperatura camerei (până la 25°C) de la preparare.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de stocare după diluare până în momentul administrării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C sau 12 ore la temperatura camerei (până la 25°C), cu excepția cazului în care diluarea a fost realizată în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire sau diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj pentru IMFINZI.

Flacon din sticlă de tip I a 2,4 ml concentrat (în total durvalumab 120 mg), cu un dop din elastomer și un sigiliu gri din aluminiu cu capac detașabil de culoare gri. Fiecare cutie conține un flacon.

Flacon din sticlă de tip I a 10 ml concentrat (în total durvalumab 500 mg), cu un dop din elastomer și un sigiliu gri din aluminiu cu capac detașabil de culoare albă. Fiecare cutie conține un flacon.



Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

### Pregătirea soluției

IMFINZI este furnizat în flacon cu doză unică și nu conține niciun conservant; pentru pregătire trebuie utilizată o tehnică aseptică.

- Inspectați vizual medicamentul pentru observarea de particule și a modificărilor de culoare. IMFINZI este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben deschis. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbură, cu modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile. Nu agitați flaconul.
- Extrageți volumul necesar din flaconul(ele) de IMFINZI și transferați-l într-o pungă de perfuzie intravenoasă (IV) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru injecție sau glucoză 50 mg/ml (5%) soluție pentru injecție. Amestecați soluția diluată răsturnând cu grijă flaconul. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 1 mg/ml și 15 mg/ml. Nu congelați și nu agitați soluția.
- Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

### Administrare

- Administrați soluția în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră pe o linie intravenoasă care conține un filtru liniar steril, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiunea de 0,2 sau 0,22 micrometri.
- Nu se administrează concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1322/002 – flacon cu 120 mg  
EU/1/18/1322/001 – flacon cu 500 mg

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 septembrie 2018  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 Aprilie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo bio-daero  
Yeonsu-gu,  
Incheon, 21987  
Republica Coreea

### Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suedia

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de

informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de scădere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
durvalumab

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține durvalumab 50 mg.  
Un flacon de 2,4 ml de concentrat conține durvalumab 120 mg.  
Un flacon de 10 ml de concentrat conține durvalumab 500 mg.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

#### 5. CALEA ȘI MODUL(MODURILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru o singură utilizare

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

#### 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1322/002 flacon cu 120 mg

EU/1/18/1322/001 flacon cu 500 mg

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

IMFINZI 50 mg/ml concentrat steril  
durvalumab  
IV

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

AstraZeneca AB

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă durvalumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IMFINZI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze IMFINZI
3. Cum vi se administrează IMFINZI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IMFINZI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este IMFINZI și pentru ce se utilizează

IMFINZI conține substanța activă durvalumab, care este un anticorp monoclonal, un tip de proteină dezvoltat pentru a recunoaște o substanță țintă specifică din organism. IMFINZI acționează ajutând sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului.

IMFINZI se utilizează la adulți pentru a trata un tip de cancer pulmonar denumit cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC). Este utilizat singur atunci când NSCLC:

- s-a răspândit în tot plămânul și nu mai poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală și
- a răspuns sau s-a stabilizat după tratamentul inițial cu chimioterapie și radioterapie.

Este utilizat în asociere cu tremelimumab și chimioterapie atunci când NSCLC:

- s-a răspândit în ambii plămâni (și/sau în alte părți ale corpului) și nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală și
- nu prezintă modificări (mutații) ale genelor numite EGFR (receptorul factorului de creștere epidermal) sau ALK (kinaza limfomului anaplastic).

IMFINZI în asociere cu chimioterapie se utilizează la adulți pentru a trata un tip de cancer pulmonar denumit cancer bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (ES-SCLC). Este utilizat atunci când SCLC:

- s-a răspândit la nivelul plămânilor (sau în alte regiuni ale corpului) și
- nu a fost tratat anterior.

IMFINZI în asociere cu chimioterapie se utilizează la adulți pentru a trata un tip de cancer al căilor biliare (colangiocarcinom) și al vezicii biliare, care sunt denumite în general prin termenul comun carcinom de tract biliar (*biliary tract cancer*, BTC). Se utilizează dacă BTC:

- s-a răspândit la nivelul căilor biliare și în vezica biliară (sau în alte regiuni ale corpului).

IMFINZI este utilizat în monoterapie sau în asociere cu tremelimumab pentru a trata un tip de cancer hepatic, numit carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil, la pacienții adulți. Se utilizează atunci când CHC:

- nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală (nerezecabil), și
- este posibil să se fi răspândit în interiorul ficatului dumneavoastră sau în alte părți ale corpului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți orice întrebări despre cum acționează IMFINZI sau de ce acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră.

Atunci când IMFINZI este administrat în asociere cu alte medicamente utilizate împotriva cancerului, este important să citiți și prospectul acestor alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze IMFINZI

### Nu trebuie să vi se administreze IMFINZI

- dacă sunteți alergic la durvalumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 „Conținutul ambalajului și alte informații”). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

### Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra IMFINZI, spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o boală a sistemului imun (o boală în care organismul își atacă propriile celule);
- ați avut un transplant de organ;
- aveți probleme pulmonare sau la respirație;
- aveți probleme cu ficatul.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică pentru dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze IMFINZI.

Atunci când vi se administrează IMFINZI, puteți avea reacții adverse grave.

Dacă aveți oricare dintre următoarele afecțiuni, contactați imediat medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente care previn complicațiile mai severe și ajută la ameliorarea simptomelor dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate amâna administrarea următoarei doze de IMFINZI sau poate întrerupe definitiv tratamentul dumneavoastră cu IMFINZI, dacă aveți:

- **inflamație a plămânilor:** simptomele pot include apariția sau agravarea tusei, dificultăților la respirație sau durerii în piept;
- **inflamație a ficatului:** simptomele pot include greață sau vărsături, scăderea senzației de foame, durere în partea dreaptă a stomacului, colorarea în galben a pielii sau albului ochilor, somnolență, urină de culoare închisă sau sângerări sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod obișnuit;
- **inflamație a intestinelor:** simptomele pot include diaree sau mișcări intestinale mai intense decât în mod obișnuit, sau scaune închise la culoare, de culoare neagră, sau cu consistență lipicioasă, cu sânge sau mucozități, durere intensă sau sensibilitate la nivelul stomacului, perforație a intestinului;
- **inflamație a glandelor** (în special glandele tiroidă, corticosuprarenale, hipofiză și pancreasul): simptomele pot include bătăi rapide ale inimii, senzație de oboseală extremă, creștere sau scădere în greutate, amețeli sau leșin, căderea părului, senzație de frig, constipație, dureri de cap care nu dispar sau durere de cap neobișnuită, durere abdominală, greață și vărsături;
- **diabet zaharat de tip 1:** simptomele pot include creșterea zahărului din sânge, senzație de foame sau de sete mai intensă decât în mod obișnuit, nevoia de a urina mai frecvent decât în mod obișnuit, respirații rapide și profunde, confuzie sau un miros dulce al aerului expirat, un gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației;
- **inflamație a rinichilor:** simptomele pot include scăderea cantității de urină eliminate;
- **inflamație a pielii:** simptomele pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărime, vezicule pe piele sau ulceratii în gură sau la nivelul suprafețelor umede;

- **inflamație a mușchiului inimii:** simptomele pot include durere în piept, dificultăți la respirație sau bătăi neregulate ale inimii;
- **inflamație sau probleme ale mușchilor:** simptomele pot include durere musculară sau slăbiciune musculară sau oboseală rapidă a mușchilor;
- **inflamație a măduvei spinării** (mielită transversală): simptomele pot include durere, amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; afecțiuni ale vezicii sau intestinului, incluzând nevoia de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultăți la urinare și constipație;
- **reacții legate de administrarea în perfuzie:** simptomele pot include frisoane sau tremurături, mâncărimi sau erupții trecătoare pe piele, înroșire trecătoare a feței și a gâtului, dificultăți la respirație sau respirație șuierătoare, amețeli sau febră;
- **inflamație la nivelul creierului** (encefalită) **sau inflamație a membranei din jurul măduvei spinării și a creierului** (meningită): simptomele pot include convulsii, rigiditate la nivelul gâtului, dureri de cap, febră, frisoane, vărsături, sensibilitate a ochilor la lumină, confuzie și somnolență;
- **inflamație la nivelul nervilor:** simptomele pot include durere, slăbiciune și paralizie la nivelul extremităților (sindromul Guillain-Barré);
- **inflamație a articulațiilor:** semnele și simptomele includ durere articulară, umflare și/sau rigiditate (artrită mediată imun);
- **inflamație a ochiului:** semnele și simptomele includ înroșire a ochilor, durere la nivelul ochilor, sensibilitate la lumină și/sau modificări ale vederii (uveită);
- **număr redus de trombocite:** simptomele pot include sângerări (nazale sau gingivale) și/sau vânătăi.

Dacă aveți oricare dintre simptomele prezentate mai sus, contactați imediat sau mergeți la consult la medicul dumneavoastră.

IMFINZI acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar. Poate provoca inflamații în diferite părți ale corpului. Riscul dumneavoastră de apariție a acestor reacții adverse poate fi mai mare dacă aveți deja o boală autoimună (o afecțiune în care organismul își atacă propriile celule). De asemenea, este posibil să aveți exacerbări frecvente ale bolii autoimune, care în majoritatea cazurilor sunt ușoare.

### Copii și adolescenți

IMFINZI nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

### IMFINZI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente din plante sau medicamente obținute fără prescripție medicală.

### Sarcina

- Acest medicament nu este recomandat în timpul sarcinii.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, spuneți medicului dumneavoastră.
- Dacă sunteți femeie aflată în perioada fertilă, trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție pe durata tratamentului cu IMFINZI și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză administrată.

### Alăptarea

- Dacă alăptați, spuneți medicului dumneavoastră.
- Întrebați medicul dacă puteți alăpta în timpul sau după tratamentul cu IMFINZI.
- Nu se știe dacă IMFINZI trece în laptele matern.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca IMFINZI să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, dacă aveți efecte secundare care vă afectează capacitatea de concentrare și reacție, trebuie să fiți atent când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

### **3. Cum vi se administrează IMFINZI**

IMFINZI vi se va administra într-un spital sau într-o clinică sub supravegherea unui medic cu experiență.

- Doza recomandată de IMFINZI este 10 mg durvalumab pe kilogram de greutate corporală la intervale de 2 săptămâni sau 1500 mg la intervale de 3 sau 4 săptămâni.
- Medicul dumneavoastră vă va administra IMFINZI sub forma unei perfuzii (picături) într-o venă cu durată de aproximativ 1 oră.
- Medicul dumneavoastră va decide de câte perfuzii aveți nevoie.
- În funcție de tipul de cancer, IMFINZI poate fi administrat în asociere cu alte medicamente utilizate în tratamentul cancerului.
- Atunci când IMFINZI este administrat în asociere cu tremelimumab și chimioterapie pentru cancer pulmonar, vi se va administra întâi tremelimumab, urmat de IMFINZI și apoi chimioterapie.
- Atunci când IMFINZI este administrat în asociere cu chimioterapie pentru cancer pulmonar, vi se va administra întâi IMFINZI și apoi chimioterapie.
- Atunci când IMFINZI este administrat în asociere cu tremelimumab pentru cancer de ficat, vi se va administra întâi tremelimumab și apoi IMFINZI.
- Vă rugăm să consultați prospectul celorlalte medicamente administrate în tratamentul cancerului pentru a înțelege cum se administrează aceste medicamente. Dacă aveți întrebări despre aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **Dacă nu vă prezentați la o programare pentru administrarea IMFINZI**

- Contactați imediat medicul dumneavoastră pentru a face o nouă programare.
- Este foarte important să nu omiteți o doză din acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când vi se administrează IMFINZI, puteți avea reacții adverse grave (vezi pct. 2.).

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse care au fost raportate în studiile clinice cu pacienți care au primit doar tratament cu IMFINZI:

#### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- infecții ale tractului respirator superior
- scădere a activității glandei tiroide, care poate cauza senzație de oboseală sau creștere în greutate
- tuse
- diaree
- durere de stomac
- erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi

- febră
- dureri de articulații (artralgie)

#### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- infecții grave ale plămânului (pneumonie)
- infecție fungică la nivelul cavității bucale
- infecții dentare și ale țesutului moale din cavitatea bucală
- afecțiuni asemănătoare gripei
- creștere a activității glandei tiroide, care poate cauza bătăi rapide ale inimii sau scădere în greutate
- inflamație a plămânilor (pneumonită)
- voce răgușită (disfonie)
- modificări ale testelor ficatului (creșterea aspartat aminotransferazei; creșterea alanin aminotransferazei)
- transpirații nocturne
- dureri musculare (mialgie)
- modificări ale testelor renale (creșterea creatininei din sânge)
- durere la urinare (disurie)
- umflarea picioarelor (edeme periferice)
- reacție la administrarea în perfuzie a medicamentului, care poate cauza febră sau înroșire trecătoare a feței și a gâtului
- inflamație a ficatului, care poate cauza greață sau senzație de lipsă a poftei de mâncare (hepatită)

#### **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)**

- inflamație a glandei tiroide (tiroidită)
- scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale, care poate cauza senzație de oboseală
- cicatrizarea țesutului pulmonar
- vezicule pe piele
- inflamație a intestinelor (colită)
- inflamația mușchilor (miozită)
- inflamație a inimii (miocardită)
- inflamație a rinichilor (nefrită), care poate reduce cantitatea de urină
- inflamație a pancreasului (pancreatită)
- piele înroșită, uscată, cu mâncărimi și zone cu aspect de solzi și îngroșate (psoriazis)

#### **Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)**

- o afecțiune care duce la creșterea nivelului zahărului din sânge (diabet zaharat de tip 1)
- reducerea activității glandei hipofize (hipopituitarism, inclusiv diabet insipid), care poate cauza senzație de oboseală, creșterea cantității de urină
- o afecțiune în care mușchii devin slăbiți și apare oboseala rapidă a mușchilor (miastenia gravis)
- inflamația membranei din jurul măduvei spinării și a creierului (meningită)
- număr scăzut de trombocite cauzat de o reacție imună (trombocitopenie imună)
- inflamație a vezicii urinare (cistită). Semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior
- inflamație a ochiului (uveită)
- inflamație a articulațiilor (artrită mediată imun)

#### **Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile)**

- inflamație a nervilor: (sindrom Guillain-Barré).

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu pacienți care au primit IMFINZI în combinație cu chimioterapie (frecvența și severitatea reacțiilor adverse pot varia în funcție de agenții chimioterapici utilizați):

**Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- număr scăzut de celule albe în sânge
- număr scăzut de celule roșii în sânge
- număr scăzut de trombocite
- greață; vărsături; constipație, durere de stomac, diaree
- modificări ale testelor ficatului (creșterea aspartat aminotransferazei; creșterea alanin aminotransferazei)
- căderea părului
- erupție trecătoare pe piele, erupție trecătoare și înroșirea pielii, piele uscată sau mâncărimi; inflamația pielii
- febră
- pierderea apetitului alimentar
- senzație de oboseală sau slăbiciune
- tuse

**Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- număr scăzut de celule albe în sânge cu semne de febră
- scăderea activității glandei tiroide; creșterea activității glandei tiroide; inflamația glandei tiroide
- lipsă de energie; senzație generală de disconfort sau boală
- inflamație a nervilor care cauzează senzație de amorțeală, slăbiciune, furnicături sau senzație de arsură la nivelul mâinilor și picioarelor (neuropatie periferică)
- dificultăți la respirație
- infecții grave ale plămânului (pneumonie)
- infecții dentare și ale țesutului moale din cavitatea bucală
- acumularea de lichide (edeme)
- umflarea picioarelor (edeme periferice)
- inflamație la nivelul gurii sau buzelor
- dureri musculare (mialgii)
- inflamație a plămânului (pneumonită)
- cheaguri de sânge în plămâni (embolie pulmonară)
- infecție a tractului respirator superior
- număr scăzut de celule roșii în sânge; număr scăzut de celule albe în sânge; număr scăzut de trombocite (pancitopenie)
- scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale, care poate cauza senzație de oboseală
- inflamație a ficatului, care poate cauza greață sau senzație de lipsă a poftei de mâncare (hepatită)
- modificări ale testelor renale (creșterea creatininei din sânge)
- durere la urinare (disurie)
- reacție la administrarea în perfuzie a medicamentului, care poate cauza febră sau înroșire trecătoare a feței și a gâtului
- infecție fungică la nivelul cavității bucale
- dureri articulare (artralгии)

**Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)**

- afecțiuni asemănătoare gripei
- diabet zaharat de tip 1
- voce răgușită (disfonie)



- cicatrizarea țesutului pulmonar
- inflamație la nivelul intestinului (colită)
- transpirații nocturne
- piele înroșită, uscată, cu mâncărimi și zone cu aspect de solzi și îngroșate (psoriazis)
- inflamația pancreasului (pancreatită)
- vezicule pe piele
- inflamație a articulațiilor (artrită mediată imun)

#### **Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)**

- inflamație a ochiului (uveită)

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu pacienți care au fost tratați cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (frecvența și severitatea reacțiilor adverse pot varia în funcție de agenții chimioterapici utilizați):

#### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- infecție a tractului respirator superior
- infecție pulmonară (pneumonie)
- număr scăzut de celule roșii în sânge
- număr scăzut de celule albe în sânge
- număr scăzut de trombocite
- scădere a activității glandei tiroide care poate cauza oboseală sau creștere în greutate
- scădere a poftei de mâncare
- tuse
- greață
- diaree
- constipație
- vărsături
- analize hepatice modificate (aspartat aminotransferază crescută; alanin aminotransferază crescută)
- cădere a părului
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi
- durere articulară (artralgie)
- senzație de oboseală sau slăbiciune
- febră

#### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- afecțiuni asemănătoare gripei
- infecție fungică în cavitatea bucală
- număr scăzut de celule albe în sânge însoțit de febră
- număr scăzut de celule roșii în sânge, număr scăzut de celule albe în sânge, număr scăzut de trombocite (pancitopenie)
- creștere a activității glandei tiroide, care poate cauza bătăi rapide ale inimii sau scădere în greutate
- scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale, care poate cauza senzație de oboseală
- scădere a activității glandei hipofize; inflamație a glandei hipofize
- inflamație a glandei tiroide (tiroidită)
- inflamație a nervilor care provoacă amorțeală, slăbiciune, furnicături sau dureri de tip arsură la nivelul brațelor și a picioarelor (neuropatie periferică)
- inflamație a plămânilor (pneumonită)
- voce răgușită (disfonie)
- inflamație la nivelul gurii sau buzelor

- modificări ale testelor funcției pancreasului
- durere de stomac
- inflamație a intestinului (colită)
- inflamație a pancreasului (pancreatită)
- inflamație a ficatului, care poate cauza greață sau senzație de scădere a poftei de mâncare (hepatită)
- durere musculară (mialgie)
- modificări ale testelor funcției renale (creștere a creatininei din sânge)
- durere la urinare (disurie)
- umflare a picioarelor (edeme periferice)
- reacție la administrarea în perfuzie a medicamentului, care poate cauza febră sau înroșire trecătoare a feței și a gâtului

#### **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)**

- infecții dentare și ale țesutului moale din cavitatea bucală
- număr scăzut de trombocite, cu semne de sângerare excesivă sau apariție de vânătăi (trombocitopenie imună)
- diabet insipid
- diabet zaharat de tip 1
- inflamație la nivelul creierului (encefalită)
- inflamație a inimii (miocardită)
- cicatrizare a țesutului pulmonar
- vezicule pe piele
- transpirații nocturne
- inflamație a pielii
- inflamație a mușchilor (miozită)
- inflamație a mușchilor și vaselor de sânge
- inflamație la nivelul rinichilor (nefrită), care poate reduce cantitatea de urină eliminată
- inflamație a vezicii urinare (cistită). Semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia de urinare urgentă, sânge în urină, durere sau presiune în regiunea inferioară a abdomenului
- inflamație a ochiului (uveită)
- inflamație a articulațiilor (artrită mediată imun)

#### **Alte reacții adverse care au fost raportate cu o frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)**

- o afecțiune în care mușchii devin slăbiți și apare oboseala rapidă a mușchilor (miastenia gravis)
- inflamație a nervilor (sindrom Guillain-Barré)
- inflamație a membranei care învelește măduva spinării și creierul (meningită)
- perforație intestinală

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice la pacienți tratați cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab:

#### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- activitate redusă a glandei tiroide, care poate cauza oboseală sau creștere în greutate
- tuse
- diaree
- dureri de stomac
- analize hepatice modificate (aspartat aminotransferază crescută; alanin aminotransferază crescută)
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi
- febră
- umflare a picioarelor (edeme periferice)

### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- infecție a tractului respirator superior
- infecție pulmonară (pneumonie)
- boală asemănătoare gripei
- infecții ale dinților și ale țesuturilor moi din gură
- activitate crescută a glandei tiroide, care poate cauza bătăi rapide ale inimii sau scădere în greutate
- inflamație a glandei tiroide (tiroidită)
- scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale, care poate provoca oboseală
- inflamație a plămânilor (pneumonită)
- analize modificate ale funcției pancreasului
- inflamație a intestinului (colită)
- inflamație a pancreasului (pancreatită)
- inflamație a ficatului (hepatită)
- inflamație a pielii
- transpirații nocturne
- durere musculară (mialgie)
- modificări ale testelor funcției renale (creștere a creatininei din sânge)
- urinare dureroasă (disurie)
- reacție la administrarea prin perfuzie a medicamentului, care poate cauza febră sau înroșire trecătoare a feței și a gâtului

### **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)**

- infecție fungică la nivelul gurii
- activitate redusă a glandei hipofize; inflamație a glandei hipofize
- o afecțiune în care mușchii devin slăbiți și apare oboseala rapidă a mușchilor (miastenia gravis)
- inflamație a membranei care învelește măduva spinării și creierul (meningită)
- inflamație a inimii (miocardită)
- voce răgușită (disfonie)
- cicatrizare a țesutului pulmonar
- formarea de vezicule pe piele
- inflamație a mușchilor (miozită)
- inflamație a mușchilor și a vaselor de sânge
- inflamație la nivelul rinichilor (nefrită), care poate reduce cantitatea de urină eliminată
- inflamație a articulațiilor (artrită mediată imun)

### **Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)**

- inflamație a ochiului (uveită)

### **Alte reacții adverse care au fost raportate cu o frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)**

- număr scăzut de trombocite cu semne de sângerare excesivă și apariție de vânătăi (trombocitopenie imună)
- diabet insipid
- diabet zaharat de tip 1
- inflamație a nervilor (sindrom Guillain-Barré)
- inflamație a creierului (encefalită)
- perforație intestinală
- inflamație a vezicii urinare (cistită). Semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia de urinare urgentă, sânge în urină, durere sau presiune în regiunea inferioară a abdomenului.

Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse prezentate mai sus.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează IMFINZI**

IMFINZI vă va fi dat într-un spital sau clinică, iar profesionistul din domeniul sănătății va fi responsabil pentru depozitarea acestuia. Detaliile de depozitare sunt după cum urmează:

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați dacă soluția este tulbură, prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile.

Nu păstrați cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține IMFINZI**

Substanța activă este durvalumab.

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține durvalumab 50 mg.

Fiecare flacon conține durvalumab 500 mg în 10 ml de concentrat sau durvalumab 120 mg în 2,4 ml de concentrat.

Celelalte componente sunt: histidină, clorhidat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată IMFINZI și conținutul ambalajului**

IMFINZI concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este un lichid fără conservanți, limpede până la opalescent, incolor până la galben deschis, fără particule vizibile.

Este disponibil în cutii conținând 1 flacon din sticlă de 2,4 ml concentrat sau 1 flacon din sticlă de 10 ml concentrat.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

### **Fabricantul**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

**Pregătirea și administrarea perfuziei**

- Inspectați vizual medicamentul pentru observarea de particule și a modificărilor de culoare. Concentratul este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben deschis, fără particule vizibile. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, cu modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile.
- Nu agitați flaconul.
- Extrageți volumul necesar din flaconul(ele) de concentrat și transferați-l într-o pungă de perfuzie intravenoasă (IV) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru injectare sau glucoză 50 mg/ml (5%) soluție pentru injectare. Amestecați soluția diluată răsturnând cu grijă flaconul. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 1 mg/ml și 15 mg/ml.
- După diluare, medicamentul trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Stabilitatea fizică și chimică a soluției diluate a fost demonstrată până la 30 zile la temperaturi de 2°C până la 8°C și până la 24 ore la temperatura camerei (până la 25°C) de la momentul preparării.
- Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de stocare după diluare până în momentul administrării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C sau 12 ore la temperatura camerei (până la 25°C), cu excepția cazului în care diluarea a fost realizată în condiții aseptice controlate și validate.
- Dacă se păstrează la frigider, pungile de perfuzie intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Administrați soluția în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră pe o linie intravenoasă care conține un filtru steril, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiunea de 0,2 sau 0,22 micrometri.
- Nu se administrează concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- IMFINZI conține o doză unică. Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR  
AUTORIZAȚIEI(AUTORIZAȚIILOR) DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Pe baza Raportului de evaluare al Comitetului pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (PRAC) asupra rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru durvalumab, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din studiile clinice, literatura de specialitate, rapoartele spontane și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între durvalumab și „uveită” și „artrită” este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin durvalumab trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile din literatură privind reacțiile adverse mediate imun la pacienții cu boală autoimună preexistentă tratați cu inhibitori ai punctului de control imun și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC ia în considerare o relație cauzală între durvalumab și risc crescut pentru reacțiile adverse mediate imun la pacienții cu boală autoimună preexistentă este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin durvalumab trebuie modificate în consecință.

După ce a revizuit recomandarea PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale PRAC și cu motivele pentru recomandare.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției (autorizațiilor) de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru durvalumab, CHMP este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentului (medicamentelor) care conține (conțin) durvalumab este neschimbat ca urmare a modificărilor informațiilor despre medicament propuse.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției (autorizațiilor) de punere pe piață.