

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

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

Το durvalumab παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (ωοθήκες από Κινεζικούς κρικητούς) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

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

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του IMFINZI είναι 10 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση για 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, ή για 12 μήνες το μέγιστο.

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

Δεν συνιστάται αύξηση ή μείωση της δόσης. Η παύση ή η διακοπή χορήγησης της δόσης μπορεί να απαιτηθούν με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 1 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας με IMFINZI και συστάσεις αντιμετώπισης

| Ανεπιθύμητες ενέργειες | Βαρύτητα ^a | Τροποποίηση της θεραπείας με IMFINZI | Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά |
|---|---|--------------------------------------|---|
| Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια | Βαθμού 2 | Παύση της δόσης | Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση |
| | Βαθμού 3 ή 4 | Οριστική διακοπή | 1 έως 4 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση |
| Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα | Βαθμού 2 με ALT ή AST > 3-5 x ULN και/ή ολική χολερυθρίνη > 1,5-3 x ULN | Παύση της δόσης | Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση |
| | Βαθμού 3 με AST ή ALT > 5-≤ 8x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 3-≤ 5 x ULN | | |
| | Βαθμού 3 με AST ή ALT > 8 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 5 x ULN | Οριστική διακοπή | |
| Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα ή διάρροια | Βαθμού 2 | Παύση της δόσης | Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση |
| | Βαθμού 3 ή 4 | Οριστική διακοπή | |

| Ανεπιθύμητες ενέργειες | Βαρύτητα^a | Τροποποίηση της θεραπείας με IMFINZI | Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά |
|---|---|---|---|
| Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υπερθυρεοειδισμός | Βαθμού 2-4 | Παύση της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση | Συμπτωματική θεραπεία, βλ. παράγραφο 4.8 |
| Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός | Βαθμού 2-4 | Χωρίς μεταβολές | Έναρξη θεραπείας υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών όπως ενδείκνυται κλινικά |
| Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπάρκεια των επινεφριδίων ή υποφυσίτιδα/ υποϋποφυσισμός | Βαθμού 2-4 | Παύση της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση | Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά |
| Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτη | Βαθμού 2-4 | Χωρίς μεταβολές | Έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη όπως ενδείκνυται κλινικά |
| Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα | Βαθμού 2 με κρεατινίνη ορού > 1,5-3 x (ULN ή αρχική εκτίμηση) | Παύση της δόσης | Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση |
| | Βαθμού 3 με κρεατινίνη ορού > 3 x αρχική εκτίμηση ή > 3-6 x ULN, Βαθμού 4 κρεατινίνη ορού > 6 x ULN | Οριστική διακοπή | |
| Διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα | Βαθμού 2 για >1 εβδομάδα | Παύση της δόσης | Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση |
| | Βαθμού 3 | | |
| | Βαθμού 4 | Οριστική διακοπή | |
| Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοκαρδίτιδα | Βαθμού 2 | Παύση της δόσης ^β | Έναρξη 2 έως 4 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση |
| | Βαθμού 3 ή 4, ή οποιοδήποτε Βαθμού με θετική βιοψία | Οριστική διακοπή | |
| Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό | Βαθμού 2 ή 3 | Παύση της δόσης | Έναρξη 1 έως 4 mg/kg/ημέρα |

| Ανεπιθύμητες ενέργειες | Βαρύτητα ^α | Τροποποίηση της θεραπείας με IMFINZI | Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά |
|---|-----------------------|---|--|
| σύστημα μυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα | Βαθμού 4 | Οριστική διακοπή ^γ | πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση |
| Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις | Βαθμού 1 ή 2 | Διακοπή ή επιβράδυνση του ρυθμού της έγχυσης | Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών για προφύλαξη από αντιδράσεις έγχυσης |
| | Βαθμού 3 ή 4 | Οριστική διακοπή | |
| Λοίμωξη | Βαθμού 3 ή 4 | Παύση της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση | |
| Άλλες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες | Βαθμού 3 | Παύση της δόσης | Να εξετάζεται το ενδεχόμενο αρχικής δόσης του 1 mg/kg/ημέρα έως 4 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση |
| | Βαθμού 4 | Οριστική διακοπή | |

^α Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενέργειών, έκδοση 4.03. ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN: ανώτερο φυσιολογικό όριο.

^β Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 3 έως 5 ημερών παρά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, άμεση έναρξη πρόσθετης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Μετά την υποχώρηση (Βαθμός 0), έναρξη βαθμιαίας μείωσης των κορτικοστεροειδών και να συνέχισι για τουλάχιστον 1 μήνα, διάστημα μετά από το οποίο μπορεί να γίνει επανέναρξη του IMFINZI με βάση την κλινική εκτίμηση.

^γ Οριστική διακοπή του Imfinzi εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υποχωρήσει σε ≤ Βαθμό 1 εντός 30 ημερών ή εάν υπάρχουν σημεία αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Για πιθανολογούμενες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να διενεργηθεί επαρκής διερεύνηση, ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες εναλλακτικές αιτιολογίες. Να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης των κορτικοστεροειδών και/ή χρήσης επιπρόσθετων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών, εάν παρατηρείται επιδείνωση ή δεν παρατηρείται βελτίωση. Με τη βελτίωση σε ≤ Βαθμό 1, πρέπει να άρχεται βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Μετά την παύση, μπορεί να γίνει επανέναρξη του IMFINZI εντός 12 εβδομάδων, εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες βελτιωθούν σε ≤ Βαθμό 1 και η δόση των κορτικοστεροειδών έχει μειωθεί σε ≤10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Το IMFINZI πρέπει να διακοπεί οριστικά σε υποτροπιάζουσες Βαθμού 3 ή 4 (σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή) διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες.

Για μη διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες, να εξετάζεται το ενδεχόμενο παύσης του IMFINZI για Βαθμού 2 και 3 ανεπιθύμητες ενέργειες έως αποκατάστασης σε ≤ Βαθμό 1 ή αρχικής εκτίμησης. Το IMFINZI πρέπει να διακοπεί επί Βαθμού 4 ανεπιθύμητες ενέργειες (με εξαίρεση τα Βαθμού 4 μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα, για τα οποία η απόφαση διακοπής πρέπει να βασίζεται στα συνοδά κλινικά σημεία/συμπτώματα και την κλινική εκτίμηση).

Ειδικοί πληθυσμοί
Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMFINZI σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα από ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Λόγω της μικρής συμμετοχής των ηπατικών διεργασιών στην κάθαρση του durvalumab, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του IMFINZI σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, καθώς δεν αναμένεται διαφορά στην έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το IMFINZI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να χορηγείται ως διάλυμα ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 60 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.6).

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

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

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI.

Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία παρατηρείται συχνά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία στον πνεύμονα και η κλινική εμφάνιση πνευμονίτιδας και πνευμονίτιδας από ακτινοβολία είναι πολύ παρόμοια. Στη μελέτη PACIFIC, σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία με τουλάχιστον 2 κύκλους ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας εντός 1 έως 42 ημερών πριν από την έναρξη της μελέτης, ανέκυψε πνευμονίτιδα ή πνευμονίτιδα από ακτινοβολία σε 161 (33,9%) ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI και σε 58 (24,8%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 (3,4% έναντι 3,0%) και Βαθμού 5 συμβάντων (1,1% έναντι 1,7%) (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας ή πνευμονίτιδας από ακτινοβολία. Οι ασθενείς με πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα πρέπει να αξιολογούνται με ακτινολογική απεικόνιση και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMFINZI και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική εκτίμηση. Η διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα ή διάρροια, η οποία ορίζεται ότι απαιτεί τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας ή διάρροιας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ενδοκρινολογικές παθήσεις

Υποθυρεοειδισμός και υπερθυρεοειδισμός

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

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

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

Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης

Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα τύπου 1 σακχαρώδους διαβήτη. Για τον συμπτωματικό τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός

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

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα

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

Διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα

Διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα, τα οποία από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί συμβάντα συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με

PD-1 αναστολείς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εξανθήματος ή δερματίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Άλλες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης του IMFINZI, ενδέχεται να ανακύψουν άλλες πιθανές διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ακόλουθες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI σε κλινικές δοκιμές (n = 1.889): μυοκαρδίτιδα, μυοσίτιδα, πολυμυοσίτιδα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Έχουν αναφερθεί συμβάντα παγκρεατίτιδας σε ασθενείς στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται για άλλες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4.2.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

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

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοκινητικές (PK) μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου με το durvalumab. Δεδομένου ότι οι πρωταρχικές οδοί αποβολής του durvalumab είναι ο καταβολισμός των πρωτεϊνών μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή διαμεσολαβούμενης από το στόχο εναπόθεσης, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Κύηση

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις του durvalumab στη γονιμότητα σε ανθρώπους ή ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το durvalumab δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του IMFINZI (10 mg/kg) αξιολογήθηκε στη Μελέτη PACIFIC (n = 475) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο ΜΜΚΠ, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία με τουλάχιστον 2 κύκλους ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας εντός 1 έως 42 ημερών πριν από την έναρξη στη μελέτη. Σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο βήχας (40,2% έναντι 30,3% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου), οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (26,1% έναντι 11,5% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) και το εξάνθημα (21,7% έναντι 12,0% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου). Η πιο συχνή Βαθμού 3-4 ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πνευμονία (6,5% έναντι 5,6% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης των Βαθμού 3 ή 4 ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 12,8% στο σκέλος του IMFINZI έναντι 9,8% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 απαριθμεί τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο ΜΜΚΠ στη μελέτη PACIFIC με βάση τη συχνότητα αυτού του τύπου ανεπιθύμητης ενέργειας, ανεξάρτητα από την εκτιμώμενη αιτιακή συσχέτιση κατά τον ερευνητή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα συχνότητα. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο MMKP που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI 10 mg/kg

| | Οποιοσδήποτε Βαθμός (%) | | Βαθμός 3-4 (%) |
|---|-------------------------|------|----------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | | |
| Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^α | Πολύ συχνές | 26,1 | 0,4 |
| Πνευμονία ^{β, γ} | Πολύ συχνές | 17,1 | 6,5 |
| Λοιμώξεις των οδόντων και μαλακών μορίων του στόματος ^δ | Συχνές | 3,6 | 0 |
| Καντιντίαση του στόματος | Συχνές | 3,2 | 0 |
| Γρίπη | Συχνές | 2,5 | 0 |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | | | |
| Υποθυρεοειδισμός ^ε | Πολύ συχνές | 11,6 | 0,2 |
| Υπερθυρεοειδισμός ^{στ} | Συχνές | 8,2 | 0 |
| Ανεπάρκεια των επινεφριδίων | Όχι συχνές | 0,2 | 0 |
| Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης | Όχι συχνές | 0,2 | 0,2 |
| Υποφυσίτιδα/ Υπόυποφυσισμός | Σπάνιες ^ζ | <0,1 | <0,1 |
| Αποιος διαβήτης | Σπάνιες ^ζ | <0,1 | <0,1 |
| Καρδιακές διαταραχές | | | |
| Μυοκαρδίτιδα | Σπάνιες ^ζ | <0,1 | <0,1 |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | | |
| Βήχας/Παραγωγικός Βήχας ^η | Πολύ συχνές | 40,2 | 0,6 |
| Πνευμονίτιδα ^θ | Πολύ συχνές | 12,6 | 1,7 |
| Δυσφωνία | Συχνές | 3,8 | 0 |
| Διάμεση πνευμονοπάθεια | Όχι συχνές | 0,6 | 0 |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | | | |
| Διάρροια | Πολύ συχνές | 18,3 | 0,6 |
| Κοιλιακό άλγος ^θ | Πολύ συχνές | 10,1 | 0,4 |
| Κολίτιδα ^ι | Συχνές | 1,1 | 0,2 |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | | | |
| Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη ή Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ^κ | Συχνές | 6,1 | 1,9 |
| Ηπατίτιδα ^{λ, λ} | Όχι συχνές | 0,6 | 0 |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | | |
| Εξάνθημα ^μ | Πολύ συχνές | 21,7 | 0,6 |
| Κνησμός ^ν | Πολύ συχνές | 12,4 | 0 |
| Δερματίτιδα | Συχνές | 1,5 | 0 |
| Νυκτερινοί ιδρώτες | Συχνές | 2,3 | 0 |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | | |
| Μυαλγία | Συχνές | 8,0 | 0,2 |
| Μυοσίτιδα | Όχι συχνές | 0,4 | 0 |
| Πολυμυοσίτιδα ^ρ | Σπάνιες ^ζ | <0,1 | <0,1 |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | | | |
| Κρεατινίνη αίματος αυξημένη | Συχνές | 4,6 | 0,2 |
| Δυσουρία | Συχνές | 2,3 | 0 |
| Νεφρίτιδα ^ς | Όχι συχνές | 0,4 | 0 |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | | | |
| Πυρεξία | Πολύ συχνές | 14,7 | 0,2 |
| Περιφερικό οίδημα | Συχνές | 7,8 | 0 |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | | | |
| Σχετιζόμενη με την έγχυση | Συχνές | 1,9 | 0 |

| | Οποιοσδήποτε Βαθμός (%) | Βαθμός 3-4 (%) |
|------------------------|--|----------------|
| αντίδραση ^ο | | |
| ^α | περιλαμβάνει λαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, περιαμυγδαλικό απόστημα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγδαλίτιδα, τραχειοβρογχίτιδα και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. | |
| ^β | περιλαμβάνει λοίμωξη του πνεύμονα, πνευμονία από <i>pneumocystis jirovecii</i> , πνευμονία, πνευμονία από αδενοϊό, πνευμονία βακτηριακή, πνευμονία από κυτταρομεγαλοϊό, πνευμονία από αιμόφιλο, πνευμονία από κλεμπσιέλλα, πνευμονία νεκρωτική, πνευμονία από πνευμονιόκοκκο και πνευμονία από στρεπτόκοκκο. | |
| ^γ | θανατηφόρα πνευμονίτιδα και θανατηφόρα πνευμονία αναφέρθηκαν σε παρόμοια ποσοστά μεταξύ της ομάδας που έλαβε θεραπεία με IMFINZI και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου στη Μελέτη PACIFIC. | |
| ^δ | θανατηφόρα ηπατίτιδα και θανατηφόρα πολυμυοσίτιδα αναφέρθηκαν σε άλλες κλινικές δοκιμές. | |
| ^ε | περιλαμβάνει ουλίτιδα, λοίμωξη του στόματος, περιοδοντίτιδα, φλεγμονή του οδοντικού πολφού, οδοντικό απόστημα και οδοντική λοίμωξη. | |
| ^ς | περιλαμβάνει αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό και υποθυρεοειδισμό. | |
| ^ζ | περιλαμβάνει υπερθυρεοειδισμό, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, θυρεοειδίτιδα, θυρεοειδίτιδα υποξεία και νόσο του Basedow. | |
| ^η | περιλαμβάνει βήχα και παραγωγικό βήχα. | |
| ^θ | περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και πόνο στη ράχη. | |
| ^ι | περιλαμβάνει κολίτιδα, εντερίτιδα, εντεροκολίτιδα και πρωκτίτιδα. | |
| ^κ | περιλαμβάνει αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα και τρανσαμινάσες αυξημένες. | |
| ^λ | περιλαμβάνει ηπατίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα, ηπατίτιδα τοξική, ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατίτιδα οξεία και ηπατοτοξικότητα. | |
| ^μ | περιλαμβάνει εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα φυλκταινώδες, ερύθημα, έκζεμα και εξάνθημα. | |
| ^ν | περιλαμβάνει κνησμό γενικευμένο και κνησμό. | |
| ^ξ | περιλαμβάνει αυτοάνοση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, νεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα και σπειραματονεφρίτιδα μεμβρανώδη. | |
| ^ο | περιλαμβάνει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση και κνίδωση με έναρξη την ημέρα χορήγησης της δόσης ή 1 ημέρα μετά τη χορήγηση της δόσης. | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το IMFINZI έχει συνδεθεί πιο συχνά με διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρού βαθμού ανεπιθύμητων ενεργειών, υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή τη διακοπή του IMFINZI. Τα δεδομένα από τις ακόλουθες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες αντικατοπτρίζουν τη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας 1.889 ασθενών, η οποία περιλαμβάνει τη Μελέτη PACIFIC και δύο επιπλέον μελέτες (μια πολλαπλής κούρτης, ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους και μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ). Σε όλες τις μελέτες, το IMFINZI χορηγήθηκε σε δόση των 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI (n = 1.889 πολλαπλοί τύποι όγκων), διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 79 (4,2%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 σε 12 (0,6%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 1 (<0,1%) ασθενή και Βαθμού 5 σε 5 (0,3%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 53 ημέρες (εύρος: 1-341 ημέρες). Σαράντα πέντε από τους 79 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα) και 2 ασθενείς έλαβαν επίσης ινφλιξιμάμπη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 26 ασθενείς. Αποκατάσταση σημειώθηκε σε 42 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε συχνότερα στους ασθενείς στη Μελέτη PACIFIC, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία με ταυτόχρονη χημειο-ακτινοβολία

εντός 1 έως 42 ημερών πριν από την έναρξη της μελέτης (10,7%), απ' ότι στους άλλους ασθενείς στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας (2,0%).

Στη μελέτη PACIFIC (n = 475 στο σκέλος IMFINZI και n = 234 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 51 (10,7%) ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI και σε 16 (6,8%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 8 (1,7%) ασθενείς υπό IMFINZI έναντι 6 (2,6%) ασθενών υπό εικονικό φάρμακο και Βαθμού 5 (θανατηφόρας) σε 4 (0,8%) ασθενείς υπό IMFINZI έναντι 3 (1,3%) ασθενών υπό εικονικό φάρμακο. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI ήταν 53 ημέρες (εύρος: 1-341 ημέρες) έναντι 55,5 ημερών (εύρος: 0-231 ημέρες) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI, 44 από τους 51 ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων 28 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα) και 2 ασθενείς έλαβαν επίσης ινφλιξimάμπη. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 11 από τους 16 ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Υποχώρηση επήλθε σε 27 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI έναντι 6 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας με μονοθεραπεία IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα ανέκυψε σε 19 (1,0%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 11 (0,6%) ασθενείς και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 1 (<0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 70 ημέρες (εύρος: 15-312 ημέρες). Δεκατρείς από τους 19 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Ένας ασθενής έλαβε επίσης θεραπεία με μυκοφαινόλη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 4 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 13 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα ή διάρροια ανέκυψαν σε 31 (1,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 6 (0,3%) ασθενείς και Βαθμού 4 (θανατηφόρα) σε 1 (<0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 74 ημέρες (εύρος: 1-365 ημέρες). Δεκαέξι από τους 31 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Ένας ασθενής έλαβε επίσης θεραπεία με ινφλιξimάμπη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 8 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 23 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ενδοκρινόπαθειες

Υποθυρεοειδισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 137 (7,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (<0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 85 ημέρες (εύρος: 9-378 ημέρες). Από τους 137 ασθενείς, 134 ασθενείς έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και δύο ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα) για υποθυρεοειδισμό ακολουθούμενη από ορμονική υποκατάσταση. Το IMFINZI δεν διακόπηκε σε κανέναν ασθενή λόγω υποθυρεοειδισμού.

Υπερθυρεοειδισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υπερθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 34 (1,8%) ασθενείς, δεν υπήρξαν περιστατικά Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 41 ημέρες (εύρος: 14-195 ημέρες). Είκοσι έξι από τους 34 ασθενείς έλαβαν ιατρική θεραπεία (θειαμαζόλη, καρβιμιδαζόλη, προπυλοθειουρακίλη ή β-αποκλειστές), 12 ασθενείς έλαβαν θυροξίνη όταν ο υπερθυρεοειδισμός μετέβη σε υποθυρεοειδισμό, 12 ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 3 από τους 12 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση συστηματικών κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI δεν

διακόπηκε σε κανέναν ασθενή λόγω υπερθυρεοειδισμού. Οκτώ ασθενείς παρουσίασαν υποθυρεοειδισμό μετά από υπερθυρεοειδισμό.

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας με μονοθεραπεία IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε 7 (0,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης Βαθμού 3 σε 1 (<0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 141 ημέρες (εύρος: 70-265 ημέρες). Όλοι οι 7 ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή, 2 από τους 7 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI δεν διακόπηκε σε κανέναν ασθενή λόγω επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Υποχώρηση επήλθε σε 1 ασθενή.

Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης ανέκυψε σε 1 (< 0,1%) ασθενή (Βαθμού 3). Το IMFINZI διακόπηκε λόγω τύπου 1 σακχαρώδους διαβήτη. Ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 42 ημέρες. Ο συγκεκριμένος ασθενής έλαβε ινσουλίνη.

Υποφυσίτιδα/Υποϋποφυσισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας με μονοθεραπεία IMFINZI διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποϋποφυσισμός ανέκυψε σε 1 (< 0,1%) ασθενή (Βαθμού 3). Αυτός ο 1 ασθενής έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα) και το IMFINZI δεν διακόπηκε.

Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα ανέκυψε σε 3 (<0,2%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 95 ημέρες (εύρος: 28-239 ημέρες). Δύο (0,1%) ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI διακόπηκε και στους 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 2 ασθενείς.

Διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα ανέκυσαν σε 30 (1,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου Βαθμού 3 σε 7 (0,4%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 74 ημέρες (εύρος: 1-365 ημέρες). Έντεκα από τους 30 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 18 ασθενείς.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ανέκυσαν σε 35 (1,9%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 5 (0,3%) ασθενείς.

Εργαστηριακά ευρήματα μη φυσιολογικά

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με durvalumab στη Μελέτη PACIFIC, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ήταν 38,5% (όλοι οι Βαθμοί), 2,3% (Βαθμοί 3-4) για την αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, 36,0% (όλοι οι Βαθμοί), 2,8% (Βαθμοί 3-4) για την αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, 16,3% (όλοι οι Βαθμοί) για την αυξημένη κρεατινίνη, 26,5% (όλοι οι Βαθμοί) για την αυξημένη TSH > ULN και πάνω από την αρχική εκτίμηση, 31,9% (όλοι οι Βαθμοί) για την μειωμένη TSH < LLN και κάτω από την αρχική εκτίμηση.

Ανοσογονικότητα

Από τους 1.570 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και αξιολογήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADAs), 2,9% (45/1.570) των

ασθενών που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADAs στη θεραπεία. Εξουδετερωτικά αντισώματα (nAbs) κατά του durvalumab ανιχνεύθηκαν στο 0,5% (8/1.570) των ασθενών. Η παρουσία ADAs δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην ασφάλεια. Δεν υπάρχει επαρκής αριθμός ασθενών για τον προσδιορισμό της επίδρασης των ADA στην αποτελεσματικότητα. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, αναμένεται ελαφρώς χαμηλότερη έκθεση σε ADA-θετικούς ασθενείς, ωστόσο, η μείωση της φαρμακοκινητικής έκθεσης είναι μικρότερη από 30% σε σύγκριση με έναν τυπικό ασθενή και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Ηλικιωμένοι

Δεν αναφέρθηκαν συνολικά διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ των ηλικιωμένων (≥ 65 ετών) και των νεότερων ασθενών. Τα δεδομένα από ασθενείς με MMKP ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων είναι περιορισμένα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC28

Μηχανισμός δράσης

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

Το durvalumab είναι ένα πλήρως αθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 κάπα (IgG1 κ) που αποκλείει εκλεκτικά την αλληλεπίδραση του PD-L1 με τους PD-1 και CD80 (B7.1). Το durvalumab δεν επάγει εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρομεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα (ADCC). Ο εκλεκτικός αποκλεισμός των αλληλεπιδράσεων PD-L1/PD-1 και PD-L1/CD80 ενισχύει τις αντικαρκινικές ανοσολογικές ανταποκρίσεις και αυξάνει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του IMFINZI αξιολογήθηκε στη μελέτη PACIFIC, μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη σε 713 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο MMKP. Οι ασθενείς είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 2 κύκλους πλήρους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και ακτινοθεραπεία εντός 1 έως 42 ημερών πριν από την έναρξη της μελέτης και είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 ή 1. Ενενήντα δύο τοις εκατό των

ασθενών είχαν λάβει συνολική δόση 54 έως 66 Gy ακτινοβολίας. Η μελέτη απέκλεισε την ένταξη ασθενών, των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί μετά από χημειο-ακτινοθεραπεία, ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε οποιοδήποτε αντίσωμα anti-PD-1 ή anti-PD-L1, ασθενών με ενεργή ή προηγούμενα επιβεβαιωμένη αυτοάνοση νόσο εντός 2 ετών από την έναρξη της μελέτης, με ιστορικό ανοσοανεπάρκειας, με ιστορικό σοβαρών διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών, με ιατρικές καταστάσεις που έρχονταν συστηματικής ανοσοκαταστολής, εκτός από τη φυσιολογική δόση συστηματικών κορτικοστεροειδών, με ενεργό φυματίωση ή ηπατίτιδα Β ή C ή HIV λοίμωξη ή ασθενών που έλαβαν εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη του IMFINZI. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) ή 10 mg/kg εικονικού φαρμάκου (n = 237) μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 2 εβδομάδες για έως και 12 μήνες ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή επιβεβαιωμένης εξέλιξης της νόσου. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε κατά φύλο, ηλικία (< 65 ετών έναντι ≥ 65 ετών) και κατάστασης καπνίσματος (καπνιστής έναντι μη καπνιστή). Στους ασθενείς που παρουσίαζαν έλεγχο της νόσου στους 12 μήνες δόθηκε η επιλογή να επαναλάβουν τη θεραπεία έως την εξέλιξη της νόσου. Οι εκτιμήσεις του όγκου διεξάγονταν κάθε 8 εβδομάδες για τους πρώτους 12 μήνες και ακολούθως κάθε 12 εβδομάδες μετέπειτα.

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

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

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

Η μελέτη κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [αναλογία κινδύνου (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65), p < 0,0001]. Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [HR = 0,68 (95% CI: 0,53, 0,87), p = 0,00251]. Βλ. Πίνακα 3 και Εικόνες 1 και 2.

Πίνακας 3. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη PACIFIC^a

| | IMFINZI (n = 476) | Εικονικό φάρμακο (n = 237) |
|-------------------------|------------------------------|---|
| OS | | |
| Αριθμός των θανάτων (%) | 183 (38,4%) | 116 (48,9%) |
| Διάρκεια (μήνες) | NR | 28.7 |

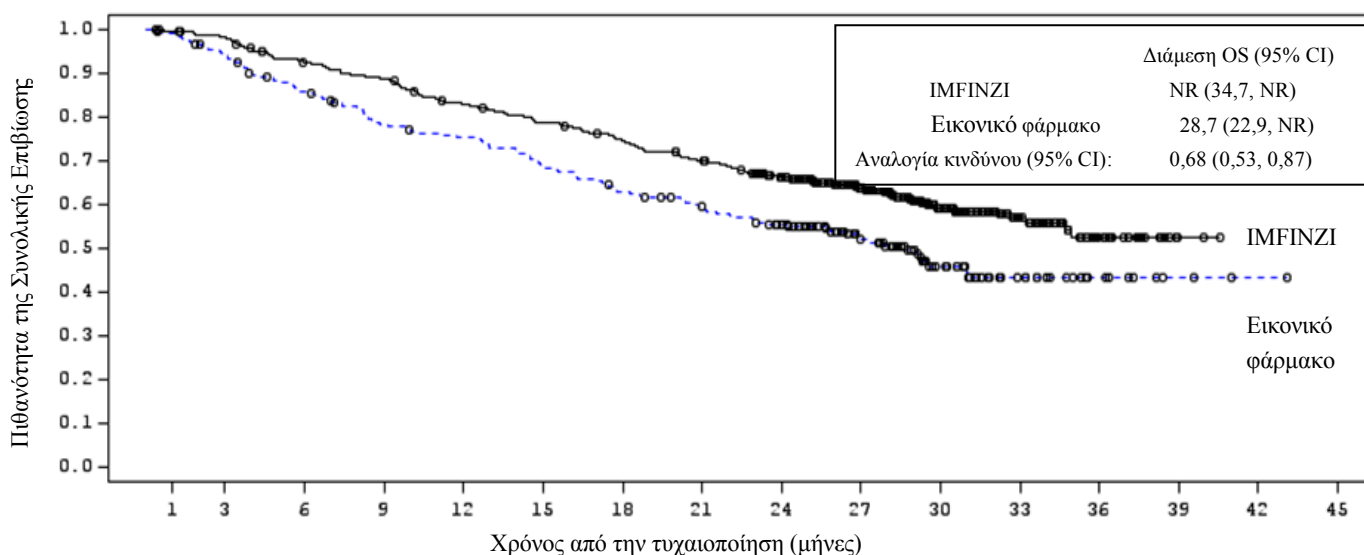
| | IMFINZI (n = 476) | Εικονικό φάρμακο (n = 237) |
|--|------------------------------|---|
| (95% CI) | (34,7, NR) | (22,9, NR) |
| HR (95% CI) | 0,68 (0,53, 0,87) | |
| αμφίπλευρη p-τιμή (95% CI) | 0,00251 | |
| OS στους 24 μήνες (%) (95% CI) | 66,3% (61,7%, 70,4%) | 55,6% (48,9%, 61,3%) |
| p-τιμή | 0,005 | |
| PFS | | |
| Αριθμός των συμβάντων (%) | 214 (45,0%) | 157 (66,2%) |
| Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI) | 16,8 (13,0, 18,1) | 5,6 (4,6, 7,8) |
| HR (95% CI) | 0,52 (0,42, 0,65) | |
| p-τιμή | p < 0,0001 | |
| PFS στους 12 μήνες (%) (95% CI) | 55,9% (51,0%, 60,4%) | 35,3% (29,0%, 41,7%) |
| PFS στους 18 μήνες (%) (95% CI) | 44,2% (37,7%, 50,5%) | 27,0% (19,9%, 34,5%) |
| PFS2 | | |
| Διάμεση PFS2^β (μήνες) (95% CI) | 28,3 (25,1, 34,7) | 17,1 (14,5, 20,7) |
| HR (95% CI) | 0,58 (0,46, 0,73) | |
| p-τιμή | p < 0,0001 | |

^α Η ανάλυση της OS διεξήχθη περίπου 13 μήνες μετά την πρωταρχική ανάλυση της PFS.

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

NR: Δεν επετεύχθη

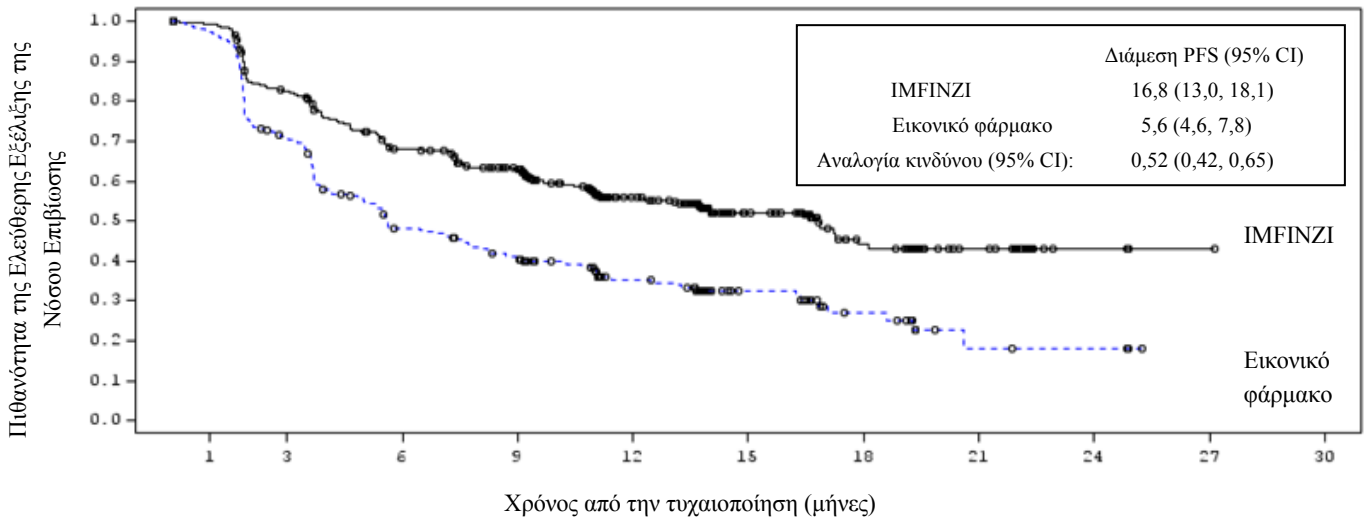
Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο

| Μήνας | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| IMFINZI | 476 | 464 | 431 | 415 | 385 | 364 | 343 | 319 | 274 | 210 | 115 | 57 | 23 | 2 | 0 | 0 |
| Εικονικό φάρμακο | 237 | 220 | 198 | 178 | 170 | 155 | 141 | 130 | 117 | 78 | 42 | 21 | 9 | 3 | 1 | 0 |

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



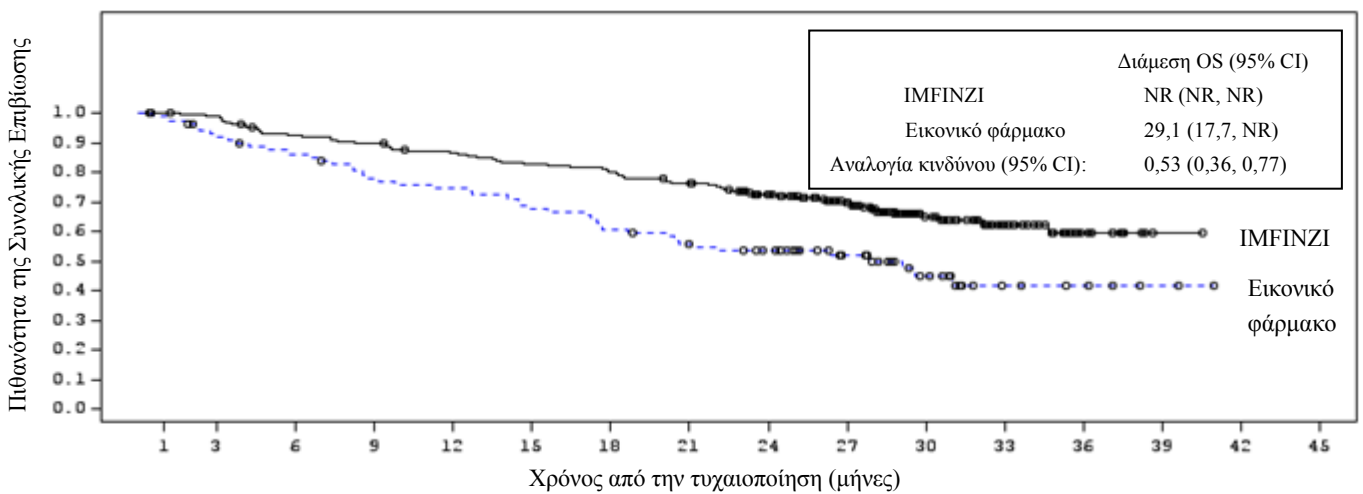
| Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Μήνας | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
| IMFINZI | 476 | 377 | 301 | 264 | 159 | 86 | 44 | 21 | 4 | 1 | 0 |
| Εικονικό φάρμακο | 237 | 163 | 106 | 87 | 52 | 28 | 15 | 4 | 3 | 0 | 0 |

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

Μεταγενέστερη ανάλυση υπο-ομάδας ανά έκφραση του PD-L1

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

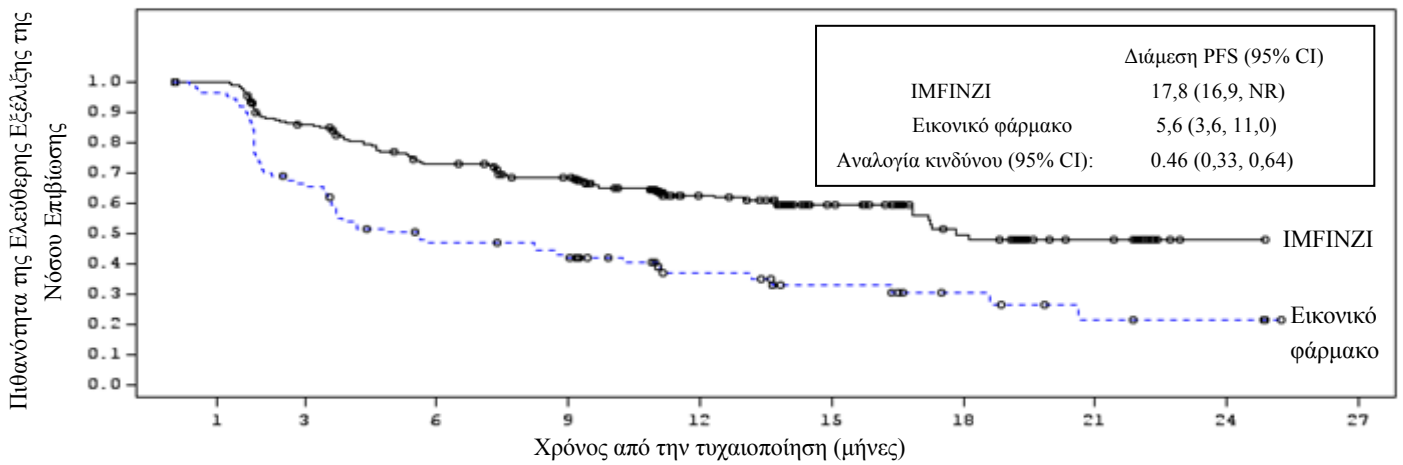
Εικόνα 3. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης για PD-L1 TC $\geq 1\%$



| Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Μήνας | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
| IMFINZI | 212 | 208 | 193 | 187 | 178 | 171 | 165 | 156 | 134 | 105 | 62 | 34 | 12 | 1 | 0 | 0 |

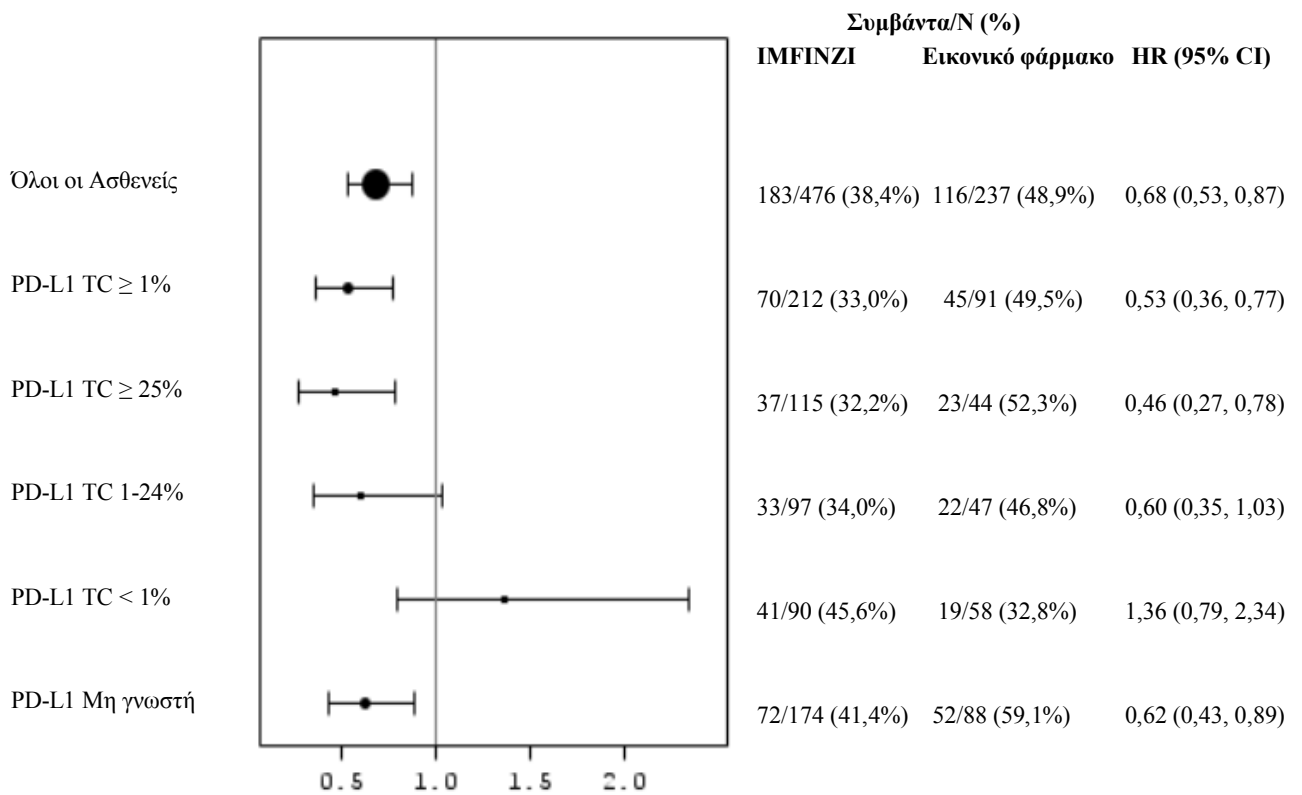
Εικονικό 91 81 75 67 64 58 52 46 41 29 17 7 5 2 0 0
 φάρμακο

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

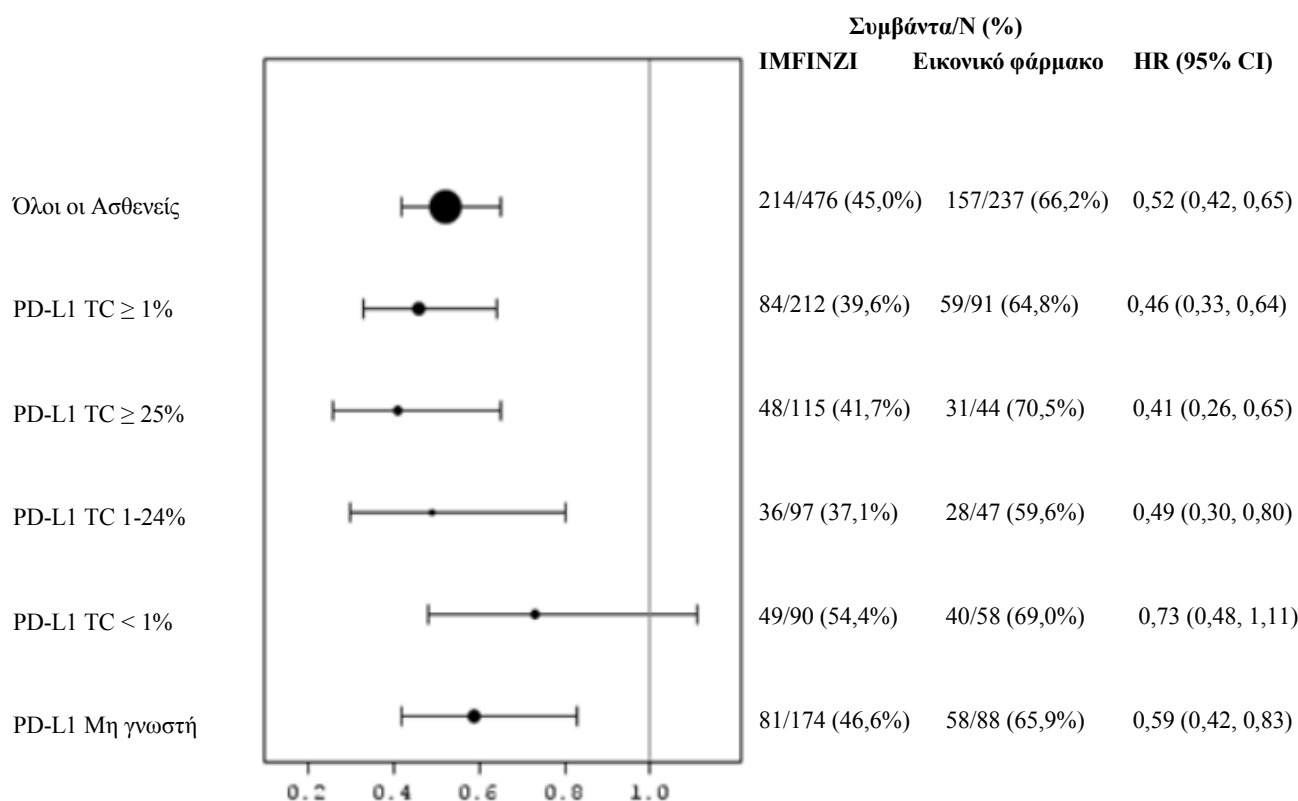


| Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|--|
| Μήνας | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | |
| IMFINZI | 212 | 174 | 143 | 127 | 82 | 52 | 30 | 14 | 1 | 0 | |
| Εικονικό φάρμακο | 91 | 59 | 39 | 34 | 20 | 13 | 8 | 4 | 3 | 0 | |

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



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



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

Εκβάσεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το durvalumab σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των κακόηθων νεοπλασμάτων (εκτός από του όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αιμοποιητικού συστήματος και τα νεοπλάσματα του λεμφοειδούς ιστού) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (PK) του durvalumab μελετήθηκε σε 1.902 ασθενείς με συμπαγείς όγκους με δόσεις που κυμαίνονταν από 0,1 έως 20 mg/kg χορηγούμενες ενδοφλέβια μία φορά κάθε δύο, τρεις ή τέσσερις εβδομάδες. Η φαρμακοκινητική έκθεση αυξήθηκε περισσότερο από δόσο-αναλογικά (μη-γραμμική PK) σε δόσεις < 3 mg/kg και αναλογικά με τη δόση (γραμμική PK) σε δόσεις \geq 3 mg/kg. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε σε περίπου 16 εβδομάδες. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 1.878 ασθενείς σε εύρος δόσεων \geq 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) ήταν 5,64 l. Η κάθαρση (CL) του durvalumab μειώθηκε με τον χρόνο, με αποτέλεσμα μία γεωμετρική μέση κάθαρση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (CL_{ss}) 8,16 ml/h την Ημέρα 365, η μείωση της CL_{ss} δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$), με βάση την αρχική εκτίμηση CL, ήταν περίπου 18 ημέρες. Οι πρωταρχικές οδοί αποβολής της durvalumab είναι ο καταβολισμός πρωτεϊνών μέσω δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή διαμεσολαβούμενης από τον στόχο εναπόθεσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ηλικία (19-96 ετών), το σωματικό βάρος (34-149 kg), το φύλο, η θετική κατάσταση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA), τα επίπεδα αλβουμίνης, τα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), τα επίπεδα κρεατινίνης, ο διαλυτός PD-L1, ο τύπος του όγκου, η φυλή ή η κατάσταση κατά ECOG δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του durvalumab.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ήπια (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 60 έως 89 ml/min) και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 30 έως 59 ml/min) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του durvalumab. Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 15 έως 29 ml/min) στη φαρμακοκινητική του durvalumab δεν είναι γνωστή.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος και γονοτοξική δράση του durvalumab δεν έχουν εκτιμηθεί.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη,
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική,
Τρεχαλόζη διυδρική,
Πολυσορβικό 80,
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
3 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του IMFINZI κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για όχι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C ή για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C από τη στιγμή της διάτρησης του φιαλιδίου έως την έναρξη της χορήγησης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

10 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και μία λευκή αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου που περιέχει 500 mg durvalumab. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία του διαλύματος

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

- Ελέγξτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για σωματίδια και αποχρωματισμό. Το IMFINZI είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο, εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρούνται ορατά σωματίδια. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

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

Χορήγηση

- Χορηγείτε το διάλυμα έγχυσης ενδοφλέβια για 60 λεπτά μέσω μίας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει ένα εν-σειρά (in-line) στείρο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 ή 0,22 μm.
- Μη συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool,
L24 9JW
Ηνωμένο Βασίλειο

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
6545CG Nijmegen,
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

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

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

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

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1322/002 120 mg φιαλίδιο

EU/1/18/1322/001 500 mg φιαλίδιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

IMFINZI 50 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
durvalumab
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

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

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

AstraZeneca AB

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

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

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

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

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το IMFINZI

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το IMFINZI

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το IMFINZI εάν:

- έχετε μια αυτοάνοση νόσο (μια πάθηση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος επιτίθεται στα δικά του κύτταρα),

- είχατε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου,
- έχετε προβλήματα με τους πνεύμονες ή προβλήματα με την αναπνοή,
- έχετε προβλήματα στο ήπαρ.

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

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

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

- **φλεγμονή των πνευμόνων:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν νέο ή επιδεινούμενο βήχα - δύσπνοια ή θωρακικό άλγος,
- **φλεγμονή του ήπατος:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία ή έμετο, αίσθημα λιγότερης πείνας, πόνο στη δεξιά πλευρά της κοιλίας, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών, υψηλός, σκουρόχρωμα ούρα ή αιμορραγία ή εμφάνιση εκχυμώσεων πιο εύκολα από το φυσιολογικό,
- **φλεγμονή των εντέρων:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια ή μεγαλύτερη κινητικότητα του εντέρου από ότι συνήθως, ή κόπρανα που είναι μαύρα, σε μορφή πίσσας ή κολλώδη με αίμα ή βλέννα, έντονο κοιλιακό άλγος ή ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα,
- **φλεγμονή των αδένων** (ιδιαίτερα του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων, της υπόφυσης και του παγκρέατος): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ταχύ καρδιακό παλμό, έντονη κόπωση, αύξηση σωματικού βάρους ή απώλεια σωματικού βάρους, ζάλη ή λιποθυμία, τριχόπτωση, αίσθημα ψύχους, δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγίες που δεν υποχωρούν ή ασυνήθιστες κεφαλαλγίες,
- **τύπου 1 διαβήτη:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υψηλό σάκχαρο αίματος, αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από ότι συνήθως, πιο συχνή διούρηση από ότι συνήθως,
- **φλεγμονή των νεφρών:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μείωση στην ποσότητα των ούρων σας.
- **φλεγμονή του δέρματος:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνησμό, φλύκταινες του δέρματος ή έλκη στο στόμα ή άλλες βλεννογόνιες επιφάνειες,
- **φλεγμονή του καρδιακού μυ:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν θωρακικό άλγος, δύσπνοια ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό,
- **φλεγμονή των μυών:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκό πόνο ή αδυναμία,
- **σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ρίγη ή τρέμουλο, κνησμό ή εξάνθημα, έξαψη, δύσπνοια ή συριγμό, ζάλη ή πυρετό.

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

Παιδιά και έφηβοι

Το IMFINZI δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και IMFINZI

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

Κύηση

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

Θηλασμός

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

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

3. Πώς χορηγείται το IMFINZI

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

- Ο γιατρός σας, θα σας δώσει το IMFINZI μέσω έγχυσης (στάγδην) στη φλέβα σας σε διάστημα περίπου 60 λεπτών, κάθε 2 εβδομάδες.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες θα χρειαστείτε.

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg durvalumab ανά χιλιοστόγραμμα του σωματικού βάρους σας.

Εάν χάσετε μια επίσκεψη για τη λήψη του IMFINZI

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με durvalumab και συμπεριλαμβάνει τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο 2:

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

- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- σοβαρές λοιμώξεις του πνεύμονα (πνευμονία)
- υπολειπτικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει κούραση ή αύξηση σωματικού βάρους
- βήχας
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- διάρροια
- πόνος στο στομάχι
- δερματικό εξάνθημα ή φαγούρα
- πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις οδόντων και μαλακών μορίων στο στόμα
- γρίπη

- υπερλειτουργικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει γρήγορο καρδιακό ρυθμό ή απώλεια σωματικού βάρους
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα)
- μη φυσιολογικές εξετάσεις ήπατος (αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης)
- νυκτερινοί ιδρώτες
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μη φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες νεφρών (κρεατινίνη αίματος αυξημένη)
- επώδυνη ούρηση
- οίδημα των ποδιών (περιφερικό οίδημα)
- αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή έξαψη

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

- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια, που μπορεί να προκαλέσει κόπωση
- μία κατάσταση που οδηγεί σε υψηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτη)
- φλεγμονή του ήπατος που μπορεί να προκαλέσει ναυτία ή αίσθημα λιγότερης πείνας
- φλεγμονή των μυών
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα) που μπορεί να μειώσει την ποσότητα των ούρων σας

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- υπολειτουργική δραστηριότητα της υπόφυσης (υποϋποφυσισμός συμπεριλαμβανομένου άποιου διαβήτη) που μπορεί να προκαλέσει κόπωση, αύξηση της ποσότητας των ούρων σας
- φλεγμονή της καρδιάς

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το IMFINZI

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

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

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IMFINZI

Η δραστική ουσία είναι το durvalumab.

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

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

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

Εμφάνιση του IMFINZI και περιεχόμενα της συσκευασίας

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

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

MedImmune UK Limited
6 Renaissance Way
Liverpool
L24 9JW
Ηνωμένο Βασίλειο

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen
Ολλανδία

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

<----->

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία και χορήγηση της έγχυσης

- Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ορατά σωματίδια. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρούνται ορατά σωματίδια.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Λάβετε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος από το(α) φιαλίδιο(α) IMFINZI και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης που περιέχει γλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα, για να προετοιμάσετε ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση που κυμαίνεται μεταξύ 1 mg/ml έως 15 mg/ml. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Το φαρμακευτικό προϊόν, αφού αραιωθεί, πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο συνολικός χρόνος από τη διάτρηση του φιαλιδίου έως την έναρξη της χορήγησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ή τις 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C). Σε περίπτωση ψύξης, οι ενδοφλέβιοι σάκοι πρέπει να αφήνονται να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Χορηγείστε το διάλυμα έγχυσης ενδοφλέβια για 60 λεπτά χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) στείρο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 ή 0,22 μm.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το IMFINZI είναι εφάπαξ δόση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

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