

INFORMACJA O LEKU

IMFINZI (durwalumab) - 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Skład jakościowy i ilościowy: Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu. Jedna fiolka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu. Jedna fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu. Durwalumab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach ssaczych (komórki jajnika chomika chińskiego). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Postać farmaceutyczna: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, bez widocznych cząstek. pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność wynosi około 400 mOsm/kg.

Wskazania do stosowania: Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie monoterapią produktem leczniczym IMFINZI podawanym jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z operacyjnym NDRP i wysokim ryzykiem nawrotu oraz brakiem mutacji w genie EGFR lub rearanżacji genu ALK (kryteria doboru, patrz punkt 5.1 w ChPL). Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (patrz punkt 5.1 w ChPL). Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK). Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP). Rak dróg żółciowych (RDŻ) Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsianym rakiem dróg żółciowych (RDŻ). Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Rak endometrium Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące: produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR); produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR). Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC) Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapią produktem leczniczym IMFINZI w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (ang. muscle invasive bladder cancer, MIBC). Gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GC/GEJC) Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią FLOT w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, po którym następuje monoterapią produktem leczniczym IMFINZI w leczeniu adjuwantowym, jest wskazany w leczeniu dorosłych z operacyjnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego.

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym. Badanie na obecność PD-L1 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP Pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych potwierdzonej testem walidowanym (patrz punkt 5.1 w ChPL). Badanie statusu zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair, MMR) u pacjentek z rakiem endometrium Pacjentki z rakiem endometrium należy kwalifikować do leczenia na podstawie oceny statusu MMR w guzie przy użyciu zwalidowanego testu (patrz punkt 5.1 w ChPL). Dawkowanie Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i produktu leczniczego IMFINZI w leczeniu skojarzonym podano w Tabeli 1. Produkt leczniczy IMFINZI jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę. W przypadku podawania leku IMFINZI w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych w celu uzyskania dalszych informacji.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i w leczeniu skojarzonym

Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI	Czas trwania leczenia
Monoterapia		
Miejscowo zaawansowany NDRP	10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie ^a	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 miesięcy ^b
Ograniczony DRP	1 500 mg co 4 tygodnie ^a	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 24 miesięcy
HCC	1 500 mg co 4 tygodnie ^a	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
Leczenie skojarzone		
Operacyjny NDRP	1 500 mg ^c w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez maksymalnie 4 cykle przed operacją chirurgiczną, a następnie 1 500 mg w monoterapii co 4 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli po operacji chirurgicznej.	Faza leczenia neoadjuwantowego: do wystąpienia progresji choroby wykluczającej przeprowadzenie definitywnej operacji chirurgicznej lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Faza leczenia adjuwantowego: do wystąpienia nawrotu, niemożliwych do zaakceptowania działań

		toksycznych lub maksymalnie przez 12 cykli po operacji chirurgicznej
NDRP z przerzutami	Podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 1 500 mg^d w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg^d i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni) Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii i leczenie podtrzymujące pemetreksedem w zależności od wyników badania histologicznego^e co 4 tygodnie Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu^{f,g} należy podać w 16. tygodniu wraz z produktem IMFINZI	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności
Rozległy DRP	1 500 mg ^h w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
RDŻ	1 500 mg ⁱ w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
HCC	IMFINZI w dawce 1 500 mg ^j podawany w skojarzeniu z 300 mg ^j tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie IMFINZI w monoterapii co 4 tygodnie	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych

Rak endometrium	1 120 mg w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem co 3 tygodnie (21 dni) przez minimum 4 do 6 cykli, a następnie IMFINZI w dawce 1 500 mg^k co 4 tygodnie w monoterapii (pacjentki dMMR) lub w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę (pacjentki pMMR)	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
MIBC	1 500 mg^l w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie przez 4 cykle przed operacją, a następnie w dawce 1 500 mg^l co 4 tygodnie w monoterapii przez maksymalnie 8 cykli po operacji	Faza leczenia neoadjuwantowego: do wystąpienia progresji choroby, która wyklucza definitywne leczenie chirurgiczne lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Faza leczenia adjuwantowego: do wystąpienia nawrotu, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 8 cykli po operacji
GC/GEJC	1 500 mg^m w skojarzeniu z chemioterapią FLOT co 4 tygodnie przez maksymalnie 2 cykle przed operacją, następnie 1 500 mg^m z chemioterapią FLOT, co 4 tygodnie przez maksymalnie 2 cykle, a następnie jako monoterapia w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie przez maksymalny okres do 10 cykli, łącznie przez maksymalnie 12 cykli po operacji	Faza leczenia neoadjuwantowego: do wystąpienia progresji choroby, która wyklucza definitywne leczenie chirurgiczne lub do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Faza leczenia adjuwantowego: do wystąpienia progresji lub nawrotu, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 12 cykli po operacji

^a Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 20 mg/kg co 4 tygodnie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg.

^b Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów ze wstępnymi danymi świadczącymi o progresji choroby aż do czasu, gdy progresja choroby zostanie potwierdzona.

^c Pacjenci z operacyjnym NDRP i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI dostosowane do masy ciała wynoszące 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią

opartą na pochodnych platyny dawka wynosi 20 mg/kg mc. co 3 tygodnie (21 dni) przed operacją chirurgiczną, a następnie w monoterapii dawka wynosi 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie po operacji chirurgicznej aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg.

^d Pacjenci z NDRP z przerzutami i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg. Pacjenci z masą ciała 34 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 1 mg/kg mc. tremelimumabu aż masa ciała wzrośnie powyżej 34 kg.

^e Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatiną/cisplatiną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

^f W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę tremelimumabu można podać później niż w tygodniu 16., wraz z produktem leczniczym IMFINZI.

^g Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia tremelimumabem (do łącznej liczby 5) wraz z produktem IMFINZI należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.

^h Pacjenci z rozległym DRP i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 30 kg.

ⁱ Pacjenci z RDŻ i masą ciała 36 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 36 kg.

^j Pacjenci z HCC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI do czasu, gdy ich masa ciała wzrośnie do wartości powyżej 30 kg. Pacjenci o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. tremelimumabu do czasu, gdy ich masa ciała wzrośnie do wartości powyżej 40 kg.

^k Pacjentki z rakiem endometrium o masie ciała 30 kg lub mniejszej w fazie leczenia podtrzymującego muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI do czasu, gdy ich masa ciała wzrośnie do wartości powyżej 30 kg.

^l Pacjenci z MIBC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę produktu IMFINZI zależną od masy ciała w wysokości 20 mg/kg mc.

^m Pacjenci z GC/GEJC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę produktu IMFINZI zależną od masy ciała w wysokości 20 mg/kg mc.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określanego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, patrz Tabela 2. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i działań niepożądanych niemających podłoża immunologicznego opisano w Tabeli 2 (patrz punkt 4.4 w ChPL, gdzie znajdują się dalsze zalecenia dotyczące postępowania, informacje dotyczące monitorowania i oceny).

Tabela 2. Modyfikacja leczenia podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z innymi produktami

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym		
Zapalenie płuc/śródmiaższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Aktywność AlAT lub AspAT > 3 - ≤ 5 x GGN lub bilirubina całkowita > 1,5 - ≤ 3 x GGN	Wstrzymać podawanie leku
	Aktywność AlAT lub AspAT > 5 - ≤ 10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz przerwać i nie wznowiać leczenia tremelimumabem (w stosownych przypadkach)
	Współwystępujące aktywność AlAT lub AspAT > 3 x GGN i bilirubina całkowita > 2 x GGN ^b	Przerwać leczenie i nie wznowiać
	Aktywność AlAT lub AspAT > 10 x GGN lub bilirubina całkowita > 3 x GGN	
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym w HCC (lub obecność drugiego guza wątroby przy nieprawidłowych wartościach początkowych) ^c	AlAT lub AspAT > 2,5 - ≤ 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN	Wstrzymać podawanie
	AlAT lub AspAT > 5 - 7 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN lub jednocześnie AlAT lub AspAT 2,5 - 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN oraz bilirubina całkowita > 1,5 - < 2 x GGN ^b	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz zakończyć i nie wznowiać podawania tremelimumabu (w stosownych przypadkach).
	AlAT lub AspAT > 7 x wartość początkowa lub > 20 x GGN, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej lub bilirubina > 3 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. w monoterapii produktem IMFINZI	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. w leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem	Przerwać leczenie i nie wznowiać podawania tremelimumabu ^d

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Perforacja jelita ^e	Każdy stopień	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian
Niewydolność kory nadnerczy lub zapalenie przysadki/ niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej
Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 - 3 x (GGN lub wartość wyjściowa)	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość wyjściowa lub > 3-6 x GGN; Stopień 4. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 2. przez > 1 tydzień	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3.	
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym/rabdomioliza	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku ^f
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać

Działania niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja leczenia
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1. lub 2.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zakażenie	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie leku do uzyskania stabilnego stanu klinicznego
Miastenia o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie opon mózgowych o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zespół Guillaina-Barrégo o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym ^g	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne		
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. <i>pure red cell aplasia</i> , PRCA) ^h	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Inne działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne	Stopień 2. i 3.	Wstrzymać podawanie do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do wartości początkowej
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać ⁱ

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.03. AlAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy; BLV: wartość wyjściowa.

^b U pacjentów z alternatywną przyczyną należy postępować zgodnie z zaleceniami dla zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny.

^c Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność AspAT i AlAT jest mniejsza lub równa GGN u pacjentów z zajęciem wątroby, należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznowiać leczenia durwalumabem zgodnie z zaleceniami podanymi dla zapalenia wątroby bez zajęcia wątroby.

^d Należy przerwać leczenie i nie wznawiać podawania tremelimumabu w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3.; jednakże leczenie durwalumabem można wznówić po ustąpieniu zdarzenia.

^e Działanie niepożądane jest związane wyłącznie z leczeniem produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem.

^f Należy przerwać leczenie lekiem IMFINZI i nie wznawiać go, jeżeli działanie niepożądane nie zmniejszy się do $\leq$ Stopnia 1. w czasie do 30 dni lub jeżeli wystąpią oznaki niewydolności oddechowej.

^g W tym małopłytkowość immunologiczna, zapalenie trzustki, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i polimialgia reumatyczna.

^h Działanie niepożądane związane jest z leczeniem wyłącznie wtedy, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI, po wcześniejszym leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

ⁱ Z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 4., w przypadku których decyzja o przerwaniu leczenia powinna opierać się na towarzyszących klinicznych objawach podmiotowych/przedmiotowych i ocenie klinicznej.

W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.4 w ChPL). Po wstrzymaniu podawania można wznówić leczenie produktem IMFINZI i (lub) tremelimumabem w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia $\leq$ 1., a dawkę kortykosteroidów zredukowano do $\leq$ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stosowanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumabu należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 3. (ciężkie) i dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 4. (zagrożające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej. Szczególne grupy pacjentów *Pacjenci w podeszłym wieku* Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku ($\geq$ 65 lat) nie jest wymagane (patrz punkt 5.1 w ChPL). *Zaburzenia czynności nerek* Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Zaburzenia czynności wątroby* Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski o tej populacji (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IMFINZI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia w odniesieniu do NDRP, DRP, RDŻ, HCC, raka endometrium i GC/GEJC. Dane nie są dostępne. Poza zatwierdzonymi wskazaniami produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem był przedmiotem badania z udziałem dzieci w wieku od 1 do 17 lat leczonych z powodu nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), guzów litych i mięsaków, jednak wyniki tego badania nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści z takiego zastosowania leku przewyższają ryzyko. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2 w ChPL. Sposób podawania Produkt leczniczy IMFINZI jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylną przez 1 godzinę (patrz punkt 6.6 w ChPL). Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 w ChPL. IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią Gdy IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią należy podać produkt IMFINZI przed podaniem chemioterapii w tym samym dniu. IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny Podając produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, tremelimumab podaje się jako pierwszy, następnie produkt leczniczy IMFINZI, a potem chemioterapię opartą na pochodnych platyny w dniu podania leków. Podając produkt IMFINZI w skojarzeniu z piątą dawką tremelimumabu i leczeniem podtrzymującym pemetreksedem w tygodniu 16., w dniu podania leków tremelimumab należy podać jako pierwszy, następnie produkt leczniczy IMFINZI, a potem leczenie podtrzymujące pemetreksedem. IMFINZI, tremelimumab i chemioterapię opartą na pochodnych platyny podaje się w osobnych wlewach dożylnych. IMFINZI i tremelimumab są podawane przez 1 godzinę każdy. Informacje o podawaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, patrz ChPL. Informacje o leczeniu podtrzymującym z zastosowaniem pemetreksedu, patrz ChPL. Należy zastosować osobne worki i filtry infuzyjne do każdego wlewu. Podczas cyklu 1., po podaniu

tremelimumabu podaje się produkt IMFINZI, rozpoczynając po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu tremelimumabu. Podawanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny powinno rozpocząć się po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu produktu IMFINZI. Jeśli nie występują znamienne klinicznie obawy w trakcie 1. cyklu, wówczas w zależności od uznania lekarza, w kolejnych cyklach produkt IMFINZI można podawać bezpośrednio po podaniu tremelimumabu, a okres między zakończeniem wlewu produktu IMFINZI a rozpoczęciem chemioterapii można skrócić do 30 minut. IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem Podając produkt IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, należy podać tremelimumab przed podaniem produktu IMFINZI w tym samym dniu. Produkt leczniczy IMFINZI i tremelimumab podaje się w osobnych wlewach dożylnych. Informacje o dawkowaniu tremelimumabu, patrz ChPL.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Informacje o zalecanych modyfikacjach leczenia można znaleźć w Tabeli 2 w punkcie 4.2 w ChPL. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami lub terapię hormonalną. W przypadku zdarzeń wymagających leczenia kortykosteroidami i po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 ., należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i/lub zastosowanie dodatkowych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. Identyfikowalność Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii produktu podanego pacjentowi. Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI, produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowało zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 w ChPL). W przypadku zdarzeń stopnia 2. należy rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4. należy rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. Zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc Popromienne zapalenie płuc jest często obserwowane u pacjentów poddawanych radioterapii na obszar płuc, a objawy kliniczne zapalenia płuc i popromiennego zapalenia płuc są bardzo podobne. W badaniu klinicznym PACIFIC z udziałem pacjentów, którzy zakończyli jednoczasową chemioradioterapię z podaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii, w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badanego leczenia, zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 161 (33,9%) pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI i 58 (24,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym w 3. stopniu nasilenia (3,4% w porównaniu z 3,0%) i 5. stopniu nasilenia (1,1% w porównaniu z 1,7%). W badaniu AEGEAN u pacjentów otrzymujących radioterapię pooperacyjną (ang. *post-operative radiotherapy*, PORT) zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 10 (33,3%) pacjentów z grupy leczonej produktem IMFINZI oraz u 3 (11,1%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo, w tym u 2 pacjentów w maksymalnie 3. stopniu nasilenia (6,7%) w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI. W badaniu ADRIATIC u pacjentów, którzy ukończyli chemioradioterapię w ciągu 1 do 42 dni poprzedzających rozpoczęcie badanego leczenia zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 100 (38,2%) pacjentów w grupie leczonej produktem IMFINZI oraz u 80 (30,2%) pacjentów z grupy placebo, w tym odnotowano zdarzenia stopnia 3. (3,1% w por. z 2,3%) i stopnia 5. (0,4% w por. z 0,0). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc lub popromiennego zapalenia płuc. Podejrzewane zapalenie płuc należy potwierdzić w ocenie radiologicznej oraz należy wykluczyć inne przyczyny związane z zakażeniami i stanami chorobowymi i stosować leczenie zgodne z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym U pacjentów

przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzenia dowolnego stopnia. Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 w ChPL). U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem zgłaszano działania niepożądane leku w postaci perforacji jelit i perforacji jelita grubego. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. W przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku podejrzenia perforacji jelita DOWOLNEGO stopnia należy natychmiast skontaktować się z chirurgiem. Endokrynopatie o podłożu immunologicznym Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami opartymi na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. W przypadku niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym należy rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. W przypadku nadczynności/zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym można wdrożyć leczenie objawowe, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym, która może początkowo objawiać się w postaci kwasicy ketonowej, której późne wykrycie może prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Leczenie insuliną można rozpocząć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjentów należy

monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Wysypka o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 w ChPL). U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia 2. przez > 1 tydzień lub stopnia 3. i 4. Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Jeśli nie dojdzie do poprawy w ciągu 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów, należy niezwłocznie rozpocząć dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Po ustąpieniu objawów (stopień 0.) należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować przez przynajmniej 1 miesiąc. Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią lub w skojarzeniu z chemioterapią występowały przypadki zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI lub produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, rhabdomyoliza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i polimialgia reumatyczna (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Reakcje związane z infuzją Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i

przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią (patrz punkt 4.8 w ChPL). W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 w ChPL. W przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1. lub 2. można rozważyć podanie premedykacji w celu profilaktyki kolejnych reakcji na wlew. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4., z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem należy postępować zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i (lub) wytycznymi towarzystw medycznych. Pacjenci ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną W odniesieniu do pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują występowanie zwiększonego ryzyka działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami punktów kontrolnych w porównaniu z pacjentami bez współistniejącej choroby autoimmunologicznej. Ponadto, zaostrzenia podstawowej choroby autoimmunologicznej występowały często, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu. Środki ostrożności związane z leczoną chorobą (RDŻ) Zapalenie i zakażenia dróg żółciowych Zapalenie oraz zakażenia dróg żółciowych nie są rzadką diagnozą u pacjentów z zaawansowanym RDŻ. Zapalenie dróg żółciowych zgłaszano w badaniu TOPAZ-1 w obu grupach terapeutycznych (14,5% [IMFINZI + chemioterapia] w por. z 8,2% [placebo + chemioterapia]); były one przeważnie związane z obecnością stentów w przewodach żółciowych, a ich etiologia nie miała podłoża immunologicznego. Pacjenci z RDŻ (zwłaszcza pacjenci ze stentami w przewodach żółciowych) powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania zapalenia lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Środki ostrożności związane z leczeniem (produkt IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium) Toksyczne działania hematologiczne Zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (ang. *pure red cell aplasia*, PRCA) gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI po leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (patrz punkt 4.8 w ChPL). Jeśli występowanie PRCA zostanie potwierdzone, leczenie produktem IMFINZI i olaparybem należy zakończyć. Zgłaszano występowanie niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (ang. *autoimmune haemolytic anaemia*, AIHA) gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI po leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Jeśli występowanie AIHA zostanie potwierdzone, leczenie produktem IMFINZI i olaparybem należy zakończyć. NDRP w stadium rozsiewu Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (patrz punkt 4.8 i 5.1 w ChPL). Zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach. Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG ≥ 2 ; aktywną lub udokumentowaną wcześniej chorobą autoimmunologiczną w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania klinicznego; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały podania leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika); niekontrolowanymi chorobami współistniejącymi; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów, którzy przyjęli żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. W związku z brakiem danych, należy zachować ostrożność stosując durwalumab w wymienionych populacjach pacjentów po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta. Bezpieczeństwo jednoczesnego profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI) podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI u pacjentów z rozległym DRP jest nieznane. Więcej informacji o kryteriach wyłączenia w poszczególnych badaniach, patrz punkt 5.1 w ChPL. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa *IMFINZI w monoterapii* Bezpieczeństwo produktu IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 4 642 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt IMFINZI podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie.

Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (18,1%), biegunka (15,1%), wysypka (15,0%), ból stawów (12,4%), gorączka (12,5%), ból brzucha (11,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (11,8%), świąd (11,1%) oraz niedoczynność tarczycy (11,6%).

Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 według NCI CTCAE (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) było zapalenie płuc (3,4%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,5%). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,9% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były zapalenie pęcherzyków płucnych (1,1%) i zapalenie płuc (0,8%). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 13,1% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: zapalenie płuc (2,3%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,0%).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego IMFINZI podawanego w monoterapii pacjentom leczonym z powodu HCC opiera się na danych pochodzących od 492 pacjentów i było ono spójne z ogólnym profilem bezpieczeństwa w puli pacjentów otrzymujących produkt IMFINZI w monoterapii (N = 4 642). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (20,3%), ból brzucha (17,9%), biegunka (15,9%), świąd (15,4%) oraz wysypka (15,2%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 były: zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (8,1%) oraz ból brzucha (2,2%). Leczenie produktem IMFINZI zakończono z powodu działań niepożądanych u 3,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia było zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (0,8%) i zapalenie wątroby (0,6%).

Podawanie produktu IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 11,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do opóźnienia lub przerwania podawania było zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (5,9%).

IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 2 244 pacjentów uczestniczących w 6 badaniach (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN, NIAGARA i MATTERHORN). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (44,6%), nudności (42,4%), uczucie zmęczenia (41,2%), niedokrwistość (37,4%), biegunka (27,5%), zaparcia (26,7%), zmniejszone łaknienie (24,0%), łysienie (22,0%), neuropatia obwodowa (21,6%), małopłytkowość (19,7%), wysypka (19,7%), wymioty (18,8%), ból brzucha (17,9%), gorączka (15,2%), leukopenia (14,9%), świąd (12,5%), niedoczynność tarczycy (11,1%), ból stawów (10,9%), kaszel/kaszel mokry (10,8%), i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (10,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 według NCI CTCAE były: neutropenia (28,5%), niedokrwistość (11,9%), małopłytkowość (5,6%), leukopenia (4,9%), uczucie zmęczenia (3,3%), zapalenie płuc (2,5%), gorączka neutropeniczna (2,4%) i biegunka (2,3%). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 6,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (0,8%), wysypka (0,6%), zapalenie wątroby (0,5%) i uczucie zmęczenia (0,5%). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 32,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: neutropenia (15,5%), małopłytkowość (4,1%), niedokrwistość (3,3%), leukopenia (2,0%), uczucie zmęczenia (2,0%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,0%).

IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 330 pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 według NCI CTCAE były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%),

gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%). Leczenie produktem leczniczym IMFINZI zakończono z powodu działań niepożądanych u 8,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%).

Leczenie produktem leczniczym IMFINZI zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 49,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (16,1%), niedokrwistość (10,3%), małopłytkowość (7,3%), leukopenia (5,8%), zapalenie płuc (5,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (4,8%), zapalenie jelita grubego (3,3%) i zapalenie pęcherzyków płucnych (3,3%). IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI podawanego w skojarzeniu z pojedynczą dawką tremelimumabu 300 mg opiera się na zbiorczych danych (pula danych dotyczących HCC) uzyskanych od 462 pacjentów z HCC uczestniczących w badaniu HIMALAYA oraz w innym badaniu z udziałem pacjentów z HCC, Badaniu 22. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi była wysypka (32,5%), świąd (25,5%), biegunka (25,3%), ból brzucha (19,7%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (18,0%), gorączka (13,9%), niedoczynność tarczycy (13,0%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (10,8%), obrzęki obwodowe (10,4%) i zwiększenie aktywności lipazy (10,0%) (patrz Tabela 4). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE) były: zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (8,9%), zwiększenie aktywności lipazy (7,1%), zwiększenie aktywności amylazy (4,3%) i biegunka (3,9%). Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie jelita grubego (2,6%), biegunka (2,4%), zapalenie płuc (2,2%) i zapalenie wątroby (1,7%). Częstość zakończenia badanego leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 6,5%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie wątroby (1,5%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (1,3%). Nasilenie działań niepożądanych oceniano według CTCAE, definiując stopień 1. jako łagodny, stopień 2. jako umiarkowany, stopień 3. jako ciężki, stopień 4. jako zagrażający życiu i stopień 5. jako zgon.

IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę opiera się na danych uzyskanych od 238 pacjentek z rakiem endometrium. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (61,8%), nudności (54,6%), uczucie zmęczenia (54,2%), neuropatia obwodowa (51,7%), łysienie (50,8%), neutropenia (39,5%), zaparcie (32,8%), małopłytkowość (29,8%), biegunka (28,2%), wymioty (25,6%), artralgia (24,4%), wysypka (23,5%), ból brzucha (23,5%), zmniejszone łaknienie (23,1%) i leukopenia (20,2%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE były: neutropenia (25,2%), niedokrwistość (23,5%), leukopenia (6,7%), małopłytkowość (5,9%), uczucie zmęczenia (5,5%), gorączka neutropeniczna (3,4%), nudności (2,9%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej / zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,9%) i neuropatia obwodowa (2,5%). Podawanie produktu IMFINZI zakończono u 4,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było zapalenie pęcherzyków płucnych (1,7%). Podawanie produktu IMFINZI przerwano u 38,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: niedokrwistość (13,4%), małopłytkowość (11,8%), neutropenia (10,1%), leukopenia (2,9%), niedoczynność tarczycy (2,1%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (2,1%). Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych W Tabeli 3 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMFINZI w monoterapii (N=4 642), u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią (N=2 244) oraz u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb) (N=238). O ile nie podano inaczej, w Tabeli 4 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem

IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na związkach platyny w badaniu POSEIDON (N=330) oraz u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z pojedynczą dawką 300 mg tremelimumabu w puli danych dotyczących HCC (N=462). Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem IMFINZI

	IMFINZI w monoterapii	IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a		Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
Często	Zapalenie płuc ^{b,c} , grypa, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej ^d	Zapalenie płuc ^{b,c} , zakażenia górnych dróg oddechowych ^a , zakażenia pochodzenia zębowego oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej ^d	Zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej ^d
Niezbyt często		Kandydoza jamy ustnej, grypa	Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często		Niedokrwistość, leukopenia ^e , neutropenia ^f , małopłytkowość ^g	Niedokrwistość ^h , leukopenia ^h , neutropenia ^h , małopłytkowość ^h
Często		Gorączka neutropeniczna	Wybiórca aplazja czerwonych krwinek, gorączka neutropeniczna ^h , limfopenia ⁱ
Niezbyt często	Trombocytopenia o podłożu immunologicznym ^c	Pancytopenia ^c	Pancytopenia ^h
Rzadko		Trombocytopenia o podłożu immunologicznym	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często			Nadwrażliwość ^{i,j}
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ^k	Niedoczynność tarczycy ^k	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy ^l	Nadczynność tarczycy ^l	Nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	Zapalenie tarczycy ^m , niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, cukrzyca typu 1	Niedoczynność kory nadnerczy, cukrzyca typu 1, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, zapalenie tarczycy ^m	

Rzadko	Moczówka prosta		
Zaburzenia oka			
Niezbyt często			Zapalenie błony naczyniowej oka
Rzadko	Zapalenie błony naczyniowej oka	Zapalenie błony naczyniowej oka	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często		Zmniejszone łaknienie	Zmniejszone łaknienie ^h
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często		Neuropatia obwodowa ⁿ	Neuropatia obwodowa, zawroty głowy ⁱ , ból głowy ⁱ , zmiana odczuwania smaku ^{i,o}
Niezbyt często	Miastenia, zapalenie mózgu ^{c,p}	Miastenia	
Rzadko	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Zapalenie mózgu ^p , zespół Guillaina-Barrégo	
Nieznana	Zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego ^q		
Zaburzenia naczyniowe			
Często			Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w obrębie żył ^{i,r}
Rzadko		Zakrzepica żył głębokich ^s	
Zaburzenia serca			
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego	Ostry zawał mięśnia sercowego ^{t,u} , zapalenie mięśnia sercowego ^c	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	Kaszel/kaszel mokry	Kaszel/kaszel mokry	Kaszel/kaszel mokry, duszność ^{i,v}
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^{c,w} , dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^{c,w} , dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych, dysfonia
Niezbyt często	Choroba śródmiąższowa płuc	Choroba śródmiąższowa płuc ^c , zatorowość płucna ^s	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha ^x	Biegunka, ból brzucha ^x , zaparcia, nudności, wymioty	Biegunka, ból brzucha ^x , zaparcia ^h , nudności ^h , wymioty ^h , zapalenie jamy ustnej ^h
Często		Zapalenie jamy ustnej ^y , zapalenie jelita grubego ^z	Niestrawność ⁱ , zapalenie jelita grubego ^z
Niezbyt często	Zapalenie jelita grubego ^{c,z} , zapalenie trzustki ^{aa}	Zapalenie trzustki ^{aa} , zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki	
Rzadko	Celiakia ^q , zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki	Celiakia ^q	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Bardzo często		Zwiększenie aktywności transaminazy	Zwiększenie aktywności

		asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej ^{bb}	transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej
Często	Zapalenie wątroby ^{c,cc} , zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej ^{c,bb}	Zapalenie wątroby ^{c,cc}	
Niezbyt często			Zapalenie wątroby ^{cc}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Wysypka ^{dd} , świąd	Wysypka ^{dd} , łysienie, świąd	Wysypka ^{dd} , łysienie ^h , świąd
Często	Nocne poty	Zapalenie skóry	Zapalenie skóry ^{ee}
Niezbyt często	Zapalenie skóry, łuszczyca, pemfigoid ^{ff}	Pemfigoid ^{ff} , nocne poty, łuszczyca	Nocne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Artralgia	Artralgia	Artralgia ^h , ból mięśni
Często	Ból mięśni	Ból mięśni	
Niezbyt często	Zapalenie mięśni ^{gg} , zapalenie stawów o podłożu immunologicznym ^{hh}	Zapalenie stawów o podłożu immunologicznym ^{hh} , zapalenie mięśni ^{gg}	Zapalenie mięśni
Rzadko	Zapalenie wielomięśniowe ⁱⁱ , polimialgia reumatyczna	Polimialgia reumatyczna ^{jj}	Polimialgia reumatyczna ^{jj}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Bardzo często			Zwiększenie stężenia kreatyniny
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria	Dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek ^{kk} , niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie nerek ^{kk}	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Gorączka	Gorączka, uczucie zmęczenia ^{ll}	Gorączka, uczucie zmęczenia ^h , obrzęk tkanek obwodowych ^{mmm}
Często	Obrzęk tkanek obwodowych ^{mmm}	Obrzęk tkanek obwodowych ^{mmm}	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Często	Reakcja związana z infuzją ⁿⁿ	Reakcja związana z infuzją ⁿⁿ	Reakcja związana z infuzją

Częstość występowania działań niepożądanych może nie być w pełni przypisywana samemu durwalumabowi, ale może na nią wpływać także choroba podstawowa lub inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu skojarzonym.

* leczenie w badaniu obejmowało maksymalnie sześć 21-dniowych cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem.

^a obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosa i gardła, ropień okołomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirus, zapalenie płuc wywołane przez bakterie, zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida*, zapalenie płuc wywołane przez *Klebsiella pneumoniae* i zapalenie płuc wywołane przez bakterie *Legionella*.

^c obejmuje przypadki śmiertelne.

^d obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

^e obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

^f obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.

^g obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

^h działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu DUO-E.

ⁱ działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych olaparybu w badaniu DUO-E.

^j obejmuje nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.

^k obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.

^l obejmuje nadczynność tarczycy, chorobę Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.

^m obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

ⁿ obejmuje neuropatię obwodową, parestezje i czuciową neuropatię obwodową.

^o obejmuje zmiany odczuwania smaku i zaburzenia odczuwania smaku.

^p obejmuje zapalenie mózgu, autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym i niezakaźne zapalenie mózgu.

^q zdarzenia zgłaszano na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu.

^r obejmuje zakrzepicę żył głębokich, zatorowość, zatorowość żylną, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żył powierzchownych i zakrzepicę.

^s działanie niepożądane odnosi się tylko do ADR oksaliplatyny w badaniu MATTERHORN.

^t działanie niepożądane odnosi się tylko do ADR 5-FU w badaniu MATTERHORN.

^u obejmuje ostry zespół wieńcowy, ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego i chorobę niedokrwinną serca.

^v obejmuje duszność i duszność wysiłkową.

^w obejmuje zapalenie płuc i chorobę płuc o podłożu immunologicznym.

^x obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

^y obejmuje zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej.

^z obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego, zapalenie jelita grubego i cienkiego o podłożu immunologicznym oraz zapalenie odbytnicy.

^{aa} obejmuje zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki, martwicze zapalenie trzustki i zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym.

^{bb} obejmuje zwiększoną aktywność transaminazy alaninowej, zwiększoną aktywność transaminazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz.

^{cc} obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym i cytolizę wątrobową.

^{dd} obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę.

^{ee} obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.

- ^{ff} obejmuje pemfigoid, pęcherzowe zapalenie skóry i pęcherzycę. Częstość występowania zgłaszana w ukończonych i trwających badaniach to niezbyt często.
- ^{gg} obejmuje zapalenie mięśni i rhabdmiolizę.
- ^{hh} obejmuje autoimmunologiczne zapalenie stawów, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, poliartretyzm i reumatoidalne zapalenie stawów.
- ⁱⁱ zapalenie wielomięśniowe (śmiertelne) obserwowano u pacjenta leczonego produktem IMFINZI w trwającym sponsorowanym badaniu klinicznym, poza zestawem danych zbiorczych.
- ^{jj} nieobserwowane w puli pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią lub w zbiorze danych dotyczących pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI i olaparybem, ale obserwowane w innych badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę AstraZeneca.
- ^{kk} obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.
- ^{ll} obejmuje uczucie zmęczenia i astenię.
- ^{mm} obejmuje obrzęk tkanek obwodowych i opuchnięcie tkanek obwodowych.
- ⁿⁿ obejmuje reakcje związane z infuzją i pokrzywkę, która rozpoczyna się w dniu podania leku lub 1 dzień po podaniu leku.

Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem

	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a , zapalenie płuc ^b	
Często	Grypa, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a , zapalenie płuc ^b , grypa, zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej ^c
Niezbyt często	Zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej ^c	Kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość ^d , neutropenia ^{d,e} , małopłytkowość ^{d,f} , leukopenia ^{d,g}	
Często	Gorączka neutropeniczna ^d , pancytopenia ^d	
Niezbyt często	Małopłytkowość immunologiczna	
Nieznana		Małopłytkowość immunologiczna ^h
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ⁱ	Niedoczynność tarczycy ⁱ
Często	Nadczynność tarczycy ^j , niedoczynność nadnerczy, niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy ^k	Nadczynność tarczycy ^j , zapalenie tarczycy ^k , niedoczynność nadnerczy
Niezbyt często	Moczówka prosta, cukrzyca typu 1	Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej
Nieznana		Moczówka prosta ^h , cukrzyca typu 1 ^h
Zaburzenia oka		
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka	
Rzadko		Zapalenie błony naczyniowej oka ^h

	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Zmniejszone łaknienie ^d	
Zaburzenia układu nerwowego		
Często	Neuropatia obwodowa ^{d,l}	
Niezbyt często	Zapalenie mózgu ^m	Miastenia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Nieznana	Miastenia ⁿ , zespół Guillaina-Barrégo ⁿ , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ⁿ , poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego ^o	Zespół Guillaina-Barrégo ^h , zapalenie mózgu ^h , poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego ^o
Zaburzenia serca		
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego ^p	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^q , dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^q
Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc	Dysfonia, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Nudności ^d , biegunka, zaparcie ^d , wymioty ^d	Biegunka, ból brzucha ^r
Często	Zapalenie jamy ustnej ^{d,s} , zwiększona aktywność amylazy, ból brzucha ^r , zwiększona aktywność lipazy, zapalenie jelita grubego ^t , zapalenie trzustki ^u	Zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, zapalenie jelita grubego ^t , zapalenie trzustki ^u
Rzadko	Celiakia ⁿ	Celiakia ^h
Nieznana	Perforacja jelita ⁿ , perforacja jelita grubego ⁿ	Perforacja jelita ^h , perforacja jelita grubego ^h
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej ^v	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej ^v
Często	Zapalenie wątroby ^w	Zapalenie wątroby ^w
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie ^d , wysypka ^x , świąd	Wysypka ^x , świąd
Często		Zapalenie skóry ^y , nocne poty
Niezbyt często	Zapalenie skóry, nocne poty, pemfigoid	Pemfigoid
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból stawów	
Często	Ból mięśni	Ból mięśni
Niezbyt często	Zapalenie mięśni ^z , zapalenie wielomięśniowe ^z , zapalenie stawów o podłożu immunologicznym ⁿ	Zapalenie mięśni ^z , zapalenie wielomięśniowe ^z , zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, polimialgia reumatyczna
Nieznana	Polimialgia reumatyczna ⁿ	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		

	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne	Zapalenie nerek ^{aa}
Nieznana		Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Uczucie zmęczenia ^d , gorączka	Gorączka, obrzęk obwodowy ^{bb}
Często	Obrzęk obwodowy ^{bb}	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Często	Reakcja związana z wlewem ^{cc}	Reakcja związana z wlewem ^{cc}

^a Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez pneumocystis jirovecii, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc.

^c Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

^d Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu POSEIDON.

^e Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilów.

^f Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.

^g Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

^h Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w zbiorczej grupie pacjentów z HCC, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych produktem IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca.

ⁱ Obejmuje zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

^j Obejmuje zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.

^k Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

^l Obejmuje neuropatię obwodową, parestezję i obwodową neuropatię czuciową.

^m Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.

ⁿ Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w badaniu POSEIDON, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w ramach badań klinicznych, których dane znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON.

^o Zgłaszane w badaniach poza badaniem POSEIDON i poza zbiorczą grupą pacjentów z HCC.

^p Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.

^q Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.

^r Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

^s Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.

^t Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i zapalenie jelita cienkiego i grubego.

^u Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

^v Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.

^w Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

^x Obejmuje egzemę, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.

^y Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.

^z Obejmuje rabdomiolizę, zapalenie mięśni i zapalenie wielomięśniowe.

^{aa} Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.

^{bb} Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.

^{cc} Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

Opis wybranych działań niepożądanych Ze stosowaniem produktu IMFINZI związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym odzwierciedlają dane z połączonej bazy danych na temat bezpieczeństwa stosowania monoterapii produktem leczniczym IMFINZI u 4 642 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych PACIFIC, HIMALAYA i ADRIATIC i dodatkowe badania prowadzone z udziałem pacjentów z różnymi guzami litymi, we wskazaniach, w których durwalumab nie jest zatwierdzony do stosowania. We wszystkich badaniach klinicznych produkt IMFINZI podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1 500 mg co 3 lub 4 tygodnie. Szczegółowe informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zostały przedstawione, jeśli odnotowano klinicznie istotne różnice w porównaniu z monoterapią produktem IMFINZI. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym uzyskano od 2 280 pacjentów, którzy otrzymali produkt IMFINZI w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. lub produkt IMFINZI w dawce 1 500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg co 4 tygodnie. Szczegółowe informacje o znaczących działaniach niepożądanych produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny przedstawiono, jeśli odnotowano klinicznie znamienne różnice w porównaniu z produktem IMFINZI stosowanym w skojarzeniu z tremelimumabem. Dane dotyczące wymienionych niżej działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zawierają również informacje o stosowaniu produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 300 mg w połączonej bazie danych o bezpieczeństwie uzyskanych od 462 pacjentów z HCC (zbiorcza grupa pacjentów z HCC). W tych dwóch badaniach produkt leczniczy IMFINZI był podawany w dawce 1 500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.2 i 4.4 w ChPL. Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii (n=4 642, różne typy nowotworów), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 147 (3,2%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 37 (0,8%) pacjentów, w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów, a w stopniu 5. u 10 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 56 dni (zakres: 1-1 308 dni). Stu czternastu spośród 147 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 4 pacjentów przyjmowało ponadto inne leki immunosupresyjne, w tym infliksymab i cyklosporynę. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 60 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 85 pacjentów. Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało częściej u pacjentów w badaniu klinicznym PACIFIC, którzy zakończyli jednoczesną chemioradioterapię w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badanego leczenia (10,7%), niż w przypadku innych pacjentów w połączonej bazie danych na temat bezpieczeństwa stosowania (1,0%). W badaniu klinicznym PACIFIC (n = 475 w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i n = 234 w grupie przyjmującej placebo) zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 47 (9,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i u 14 (6,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 9 (1,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 6 (2,6%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo i o nasileniu w stopniu 5. (śmiertelne) u 4 (0,8%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 3 (1,3%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI wyniosła 46 dni (zakres: 2-342 dni) w porównaniu z 57 dni (zakres: 26-253 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 30 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 2 pacjentów

przyjmowało także infliksymab. W grupie przyjmującej placebo wszyscy pacjenci przyjmowali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 12 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów i 1 pacjent, który przyjmował także cyklofosfamid i takrolimus. Ustąpienie objawów miało miejsce u 29 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 6 pacjentami w grupie przyjmującej placebo. W badaniu klinicznym ADRIATIC u pacjentów z ograniczonym DRP (n=262 w grupie otrzymującej produkt IMFINZI i n=265 w grupie otrzymującej placebo) zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 31 (11,8%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i u 8 (3,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 5 (1,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 1 (0,4%) pacjentem w grupie przyjmującej placebo i o nasileniu w stopniu 5. (śmiertelne) u 1 (0,4%) pacjenta w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI wyniosła 55 dni (zakres: 1-375 dni) w porównaniu z 65,5 dnia (zakres: 24-124 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 25 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 1 pacjent przyjmował także infliksymab. W grupie przyjmującej placebo wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 7 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 18 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 3 pacjentami w grupie przyjmującej placebo. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8 - 912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 5-774 dni). Sześciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 5 z 6 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów. W badaniu DUO-E spośród 238 pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 5 (2,1%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 3 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 65-321 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u wszystkich 5 pacjentów. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 120 (2,6%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 70 (1,5%) pacjentów, w stopniu 4. u 9 (0,2%) pacjentów i w stopniu 5. (śmiertelne) u 6 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 36 dni (zakres: 1-644 dni). Dziewięćdziesięciu czterech spośród 120 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów było także leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem. Produkt leczniczy IMFINZI odstawiono u 30 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 56 pacjentów. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania

produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. - u 8 (0,4%) pacjentów, a stopnia 5. (zgon) - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1 - 533 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 34 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 20 (4,3%) pacjentów, stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) – u 3 (0,6%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 13-313 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 32 spośród 34 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 13 pacjentów. Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 79 (1,7%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 15 (0,3%) pacjentów i w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 72 dni (zakres: 1-920 dni). Pięćdziesięciu pięciu spośród 79 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Pięciu pacjentów było ponadto leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym infliksymabem i mykofenolanem. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 15 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 54 pacjentów. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 76 (3,3%) pacjentów i stopnia 4. - u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3 - 906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów. Niezbyt często zgłaszano perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących produkt IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 31 (6,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (3,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 23 dni (zakres: 2-479 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 28 spośród 31 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 5 pacjentów. Objawy ustąpiły u 29 pacjentów. Perforację jelita zaobserwowano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (rzadko) w badaniach poza zestawem danych zbiorczych dotyczących HCC.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 384 (8,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 7 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 90,5 dnia (zakres 1-951 dni). 379 spośród 384 pacjentów otrzymywało hormonalną terapię zastępczą i 7 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. U jednego pacjenta przerwano stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 79 pacjentów. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 209

(9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1 - 624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 2 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 46 (10,0%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 26-763 dni). Jeden pacjent otrzymał leczenie kortykosteroidem w dużych dawkach (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym leczenia hormonozastępczego. Objawy ustąpiły u 6 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 4 pacjentów. *Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym* W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 76 (1,6%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 1-253 dni). Siedemdziesięciu jeden spośród 76 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, bloker kanału wapniowego lub beta-bloker), 15 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowymi, a 8 z 15 pacjentów otrzymywało leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu nadczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 62 pacjentów. U trzydziestu jeden pacjentów po nadczynności tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4 - 176 dni). Osiemnastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 21 (4,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 30 dni (zakres: 13-60 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wszyscy czterej pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 17 pacjentów. *Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym* W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 21 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 57 dni (zakres: 14 - 217 dni). Spośród 21 pacjentów, 18 pacjentów otrzymywało hormonoterapię zastępczą i 3 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 8 pacjentów. U pięciu pacjentów po zapaleniu tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła

57 dni (zakres: 22 - 141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotiouracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 56 dni (zakres: 7-84 dni). Dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 2 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów. *Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym* W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 24 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 8 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 157 dni (zakres: 20-547 dni). Wszystkich 24 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym; 8 spośród 24 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U jednego pacjenta przerwano stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów wystąpiło u 6 pacjentów. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20 - 428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 64 dni (zakres: 43-504 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 6 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u 2 pacjentów. *Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym* W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 5 (0,1%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 3 (0,1%) pacjentów, a stopnia 4. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Czas do wystąpienia wyniósł 43 dni (zakres: 29-631 dni). Wszystkich pięciu pacjentów wymagało insulinoterapii. Leczenie produktem IMFINZI definitywnie zakończono u jednego pacjenta. Jeden pacjent powrócił do zdrowia i jeden pacjent powrócił do zdrowia z powikłaniami. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 4. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7 - 220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta. *Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym* W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,1%) pacjentów, w tym w 3. stopniu nasilenia u 5 (0,1%) pacjentów. Czas do wystąpienia zdarzeń wyniósł 85 dni (zakres: 44-225 dni). Trzech pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), trzech pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu zapalenia przysadki/niedoczynności przysadki o podłożu immunologicznym, a ustąpienie objawów miało miejsce u 1 pacjenta. W połączonej bazie danych

dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63 - 388 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 5 (1,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 149 dni (zakres: 27-242 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 17 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 4 (0,1%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 84 dni (zakres: 4-393 dni). Dwunastu pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 7 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 8 pacjentów. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39-183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4 (0,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 2 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 53 dni (zakres: 26-242 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 3 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów. Wysypka o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 74 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 20 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 56 dni (zakres: 4-600 dni). Trzydziestu siedmiu spośród 74 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 5 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 46 pacjentów. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1-778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 26 (5,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 9 (1,9%) pacjentów, a stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 25 dni (zakres: 2-933 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 14 z 26 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał inne lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 19

pacjentów. W badaniu DUO-E spośród 238 pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb), wysypka o podłożu immunologicznym wystąpiła u 8 (3,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 2 (0,8%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 155 dni (zakres: 2-308 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u wszystkich 8 pacjentów. Reakcje związane z infuzją W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 70 (1,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 6 (0,1%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu nasilenia 4. lub 5. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5. W badaniu DUO-E spośród 238 pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb) reakcje związane z infuzją wystąpiły u 13 (5,5%) pacjentów, w tym u 1 (0,4%) pacjenta w stopniu 3. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5. Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek Występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) zgłaszano gdy produkt IMFINZI był stosowany w skojarzeniu z olaparybem. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentek z rakiem endometrium leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem, częstość występowania PRCA wyniosła 1,6%. Wszystkie zdarzenia miały 3. lub 4. stopień nasilenia według CTCAE. Zdarzenia były możliwe do opanowania po odstawieniu zarówno produktu IMFINZI, jak i olaparybu. Postępowanie w większości zdarzeń obejmowało przetoczenie krwi i immunosupresję, prowadząc do ich ustąpienia; nie było przypadków śmiertelnych. Minimalizacja ryzyka i postępowanie, patrz punkt 4.4 w ChPL. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych Wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 3,7% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 5,7% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,9% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 4,8% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 8,2% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej $\leq$ GGN do dowolnego stopnia nasilenia $>$ GGN wyniósł 20%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej $\geq$ DGN do dowolnego stopnia nasilenia $<$ DGN wyniósł 18,2%. Wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 4,2% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 3,4% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,0% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 6,0% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy, 12,1% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy i 2,3% w przypadku zwiększonego stężenia bilirubiny. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej $\leq$ GGN do dowolnego stopnia nasilenia $>$ GGN wyniósł 22,8%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej $\geq$ DGN do dowolnego stopnia nasilenia $<$ DGN wyniósł 22,6%. Wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 6,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 9,4% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 13,6% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami $\leq$ GGN a $>$ GGN wyniósł 24,8%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami $\geq$ DGN a $<$ DGN wyniósł 32,9%. Wśród

pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 5,1% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,8% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 1,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,9% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 11,3% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami $\leq$ GGN a $>$ GGN wyniósł 4,2%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami $\geq$ DGN a $<$ DGN wyniósł 17,2%. Wśród pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb) odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 3,8% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 3,4% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej i 1,7% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami $\leq$ GGN a $>$ GGN wyniósł 28,6%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami $\geq$ DGN a $<$ DGN wyniósł 20,1%.

Immunogenność Ocena immunogenności produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na analizie danych zbiorczych pochodzących od 3 069 pacjentów leczonych produktem IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii, u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwleukowych (ADA). U 84 pacjentów (2,7%) uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADA wywołanych leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (16/3 069) pacjentów. Obecność ADA nie miała znamionnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania. Liczba pacjentów umożliwiającą ocenę wpływu ADA na skuteczność jest niewystarczająca. W licznych badaniach III fazy wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z innymi środkami terapeutycznymi u 0% do 10,1% pacjentów wystąpiły ADA wywołane leczeniem. Przeciwciała neutralizujące przeciwko durwalumabowi wykryto u 0% do 1,7% pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z innymi środkami terapeutycznymi. Obecność ADA nie miała widocznego wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku ($\geq$ 65 lat) a młodszymi pacjentami. W badaniach PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA, NIAGARA i MATTERHORN dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji. W badaniu POSEIDON z leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku ($\geq$ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali samą chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%). U pacjentów z operacyjnym NDRP uczestniczących w badaniu AEGEAN zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku ($\geq$ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do 86 pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych, którzy otrzymywali produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali samą chemioterapię (odpowiednio 26,5% w por. z 10,8%). Stwierdzono większą

częstość zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych wśród pacjentów w wieku 75 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali sama chemioterapię (odpowiednio 16,3% w por. z 8,1%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: **Polska**, Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Szwecja

Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer: EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka;
EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka

Kategoria dostępności: Rpz – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl