

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. 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.

3. 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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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).

4.2 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 (punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI wynosi 10 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej przez 60 minut co 2 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.

Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów z podejrzeniem progresji do czasu potwierdzenia progresji choroby.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zajść konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określonego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji.

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w Tabeli 1 (patrz punkt 4.4).

Tabela 1. Zalecana modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI oraz zalecenia dotyczące sposobu postępowania

Działania niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
Zapalenie płuc/śródmięszowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 lub 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	1 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Stopień 2 z aktywnością AlAT lub AspAT > 3-5 x GGN i (lub) bilirubina całkowita > 1,5-3 x GGN	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 z aktywnością AspAT lub AlAT > 5-≤ 8 x GGN lub bilirubina całkowita > 3-≤ 5 x GGN		
	Stopień 3 z aktywnością AspAT lub AlAT > 8 x GGN lub bilirubina całkowita > 5 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
	Współwystępujące aktywność AlAT lub AspAT > 3 x GGN i bilirubina całkowita > 2 x GGN bez innej przyczyny		
Zapalenie jelita grubego lub	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego

Działania niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 3 lub 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2-4	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej	Leczenie objawowe, patrz punkt 4.8
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2-4	Bez zmian	Rozpocząć podawanie hormonów tarczycy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Niewydolność kory nadnerczy lub zapalenie przysadki/ niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym	Stopień 2-4	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę oraz podawanie hormonów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2-4	Bez zmian	Rozpocząć leczenie insuliną zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2 ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5-3 x (GGN lub wartość wyjściowa)	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	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	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3		
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zapalenie mięśnia sercowego o	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku ^b	Rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę

Działania niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
podłożu immunologicznym	Stopień 3 lub 4, lub dowolny stopień z dodatnim wynikiem biopsji	Przerwać leczenie i nie wznowiać	prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać ^c	
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji	Można rozważyć premedykację w ramach profilaktyki kolejnych reakcji związanych z infuzją
	Stopień 3 lub 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zakażenie	Stopień 3 lub 4	Wstrzymać podawanie leku do uzyskania stabilnego stanu klinicznego	
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 3	Wstrzymać podawanie leku	Należy rozważyć dawkę początkową 1 mg/kg mc./dobę do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać ^d	

^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.

^b W przypadku braku poprawy w czasie od 3 do 5 dni pomimo stosowania kortykosteroidów należy niezwłocznie rozpocząć stosowanie dodatkowo leczenia immunosupresyjnego. Po ustąpieniu problemu (Stopień 0) należy rozpocząć stopniowe odstawianie kortykosteroidów i kontynuować je przez co najmniej 1 miesiąc, po którym to okresie stosowanie leku IMFINZI może zostać wznowione zależnie od oceny klinicznej.

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

^d Jeśli u pacjenta chorego na miastenię wystąpią objawy osłabienia lub niewydolności oddechowej, należy przerwać leczenie lekiem IMFINZI i nie wznowiać go.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i (lub) zastosowanie dodatkowych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, jeżeli występuje pogorszenie lub brak poprawy. Po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia \leq 1, należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie produktem IMFINZI 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 należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 3 lub 4 (ciężkie lub zagrażające życiu).

W przypadku działań niepożądanych, które nie mają podłoża immunologicznego, należy rozważyć wstrzymanie podawania leku IMFINZI, gdy działania niepożądane mają nasilenie Stopnia 2 oraz 3, aż do czasu zmniejszenia ich nasilenia do \leq Stopnia 1 lub do stanu wyjściowego. Stosowanie leku IMFINZI należy całkowicie zakończyć w przypadku działań niepożądanych Stopnia 4 (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych Stopnia 4, w odniesieniu do których decyzja o zaprzestaniu stosowania leku powinna być oparta na towarzyszących oznakach i objawach klinicznych oraz ocenie stanu klinicznego).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IMFINZI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) nie jest wymagane (patrz punkt 5.1). Dane od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone.

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).

Zaburzenia czynności wątroby

Dane pochodzące od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Ze względu na niewielki udział procesów wątrobowych w eliminacji durwalumabu nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie należy spodziewać się wystąpienia różnic w ekspozycji na lek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy IMFINZI jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylny przez 60 minut (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 występowało zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny.

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 jednoczesową chemioradioterapię z podaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii, w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego, 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%) (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc lub popromiennego zapalenia płuc. U pacjentów z podejrzanym zapaleniem płuc należy przeprowadzić ocenę radiologiczną i stosować leczenie zgodne z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników testów wątrobowych przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI oraz zgodnie ze wskazaniem opartym na ocenie klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI 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). Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego lub biegunki oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowały przypadki niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy (także zapalenie tarczycy) o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniem opartym na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy (także zapalenie tarczycy) o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Niewydolność kory nadnerczy

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). 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.

Cukrzyca typu 1

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). 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.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). 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.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Wysypka o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI 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). 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.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U mniej niż 1% pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii w badaniach klinicznych (n=1889) zgłaszano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe. Należy ściśle obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. U pacjentów w programie badań klinicznych zgłaszano występowanie przypadków zapalenia trzustki. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami dla innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym podanymi w punkcie 4.2.

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 (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniu klinicznym PACIFIC wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG ≥ 2 ; aktywną lub udokumentowaną wcześniejszą 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); 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym przed rozpoczęciem podawania durwalumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów podawanych systemowo (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiadającego mu

steroidu) z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność durwalumabu. Jednakże kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym można stosować po rozpoczęciu podawania durwalumabu, aby leczyć działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji farmakokinetycznych durwalumabu typu lek-lek. Ponieważ głównym szlakiem eliminacji durwalumabu jest katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych, nie oczekuje się wystąpienia interakcji metabolicznych typu lek-lek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia durwalumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki durwalumabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania durwalumabu u kobiet w okresie ciąży. W oparciu o mechanizm działania durwalumab ma potencjał wpływania na utrzymanie ciąży, a w mysim modelu allogenicznej ciąży wykazano, że zaburzenie szlaku sygnałowego PD-L1 skutkuje zwiększoną częstością poronień. Badania durwalumabu na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzka IgG1 przenika przez barierę łożyskową, a przenikanie durwalumabu przez łożysko zostało potwierdzone w badaniach na zwierzętach. Podawanie durwalumabu kobietom w okresie ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód i nie zaleca się stosowania durwalumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy durwalumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących małp cynomolgus stwierdzono niskie stężenie durwalumabu w mleku w 28. dniu po porodzie (patrz punkt 5.3). U ludzi przeciwciała mogą przeniknąć do mleka, ale potencjał wchłaniania i wywierania szkodliwego wpływu na noworodki jest nieznany. Jednakże nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy kobieta powinna zaprzestać karmienia piersią lub zaprzestać albo nie rozpoczynać leczenia durwalumabem, uwzględniając korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia dla pacjentki.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu durwalumabu na płodność ludzi lub zwierząt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Durwalumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu IMFINZI (10 mg/kg) było oceniane w badaniu klinicznym PACIFIC (n = 475) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, którzy ukończyli leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii podawanej jednocześnie z radioterapią w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego. W tej populacji pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były kaszel (40,2% vs. 30,3% w grupie placebo), infekcje górnych dróg oddechowych (26,1% vs. 11,5% w grupie placebo) oraz wysypka (21,7% vs. 12,0% w grupie placebo). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym o nasileniu Stopnia 3-4 było zapalenie płuc (6,5% vs. 5,6% w grupie placebo). Łączna częstość występowania działań

niepożądanych o nasileniu Stopnia 3 lub 4 wynosiła 12,8% w grupie leczonych lekiem IMFINZI vs. 9,8% w grupie placebo.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP uczestniczących w badaniu PACIFIC, na podstawie częstości występowania danego typu działania niepożądanego bez względu na przyczynę ustaloną przez badacza. 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 ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Tabela 2. Działania niepożądane występujące u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, leczonych produktem leczniczym IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc

	Każdego stopnia (%)		Stopień 3-4 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	Bardzo często	26,1	0,4
Zapalenie płuc ^{b,c}	Bardzo często	17,1	6,5
Zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej ^d	Często	3,6	0
Kandydoza jamy ustnej	Często	3,2	0
Grypa	Często	2,5	0
Zaburzenia endokrynologiczne			
Niedoczynność tarczycy ^e	Bardzo często	11,6	0,2
Nadczynność tarczycy ^f	Często	8,2	0
Niedoczynność kory nadnerczy	Niezbyt często	0,2	0
Cukrzyca typu 1	Niezbyt często	0,2	0,2
Niedoczynność przysadki/zapalenie przysadki	Rzadko ^g	< 0,1	< 0,1
Moczówka prosta	Rzadko ^g	< 0,1	< 0,1
Zaburzenia układu nerwowego			
Miastenia	Rzadko ^h	< 0,1	< 0,1
Zaburzenia serca			
Zapalenie mięśnia sercowego	Rzadko ^g	< 0,1	< 0,1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel/kaszel mokry ⁱ	Bardzo często	40,2	0,6
Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	12,6	1,7
Dysfonia	Często	3,8	0
Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt często	0,6	0
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	18,3	0,6
Ból brzucha ^j	Bardzo często	10,1	0,4
Zapalenie jelita grubego ^k	Często	1,1	0,2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^l	Często	6,1	1,9

	Każdego stopnia (%)		Stopień 3-4 (%)
Zapalenie wątroby ^{c,m}	Niezbyt często	0,6	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka ⁿ	Bardzo często	21,7	0,6
Świąd ^o	Bardzo często	12,4	0
Zapalenie skóry	Często	1,5	0
Nocne poty	Często	2,3	0
Pemfigoid ^p	Niezbyt często	0,2	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból mięśni	Często	8,0	0,2
Zapalenie mięśni	Niezbyt często	0,4	0
Zapalenie wielomięśniowe ^c	Rzadko ^g	< 0,1	< 0,1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	4,6	0,2
Dyzuria	Często	2,3	0
Zapalenie nerek ^q	Niezbyt często	0,4	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Gorączka	Bardzo często	14,7	0,2
Obrzęk tkanek obwodowych	Często	7,8	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Reakcja związana z infuzją ^r	Często	1,9	0

^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 zakażenie płuc, 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*, zapalenie płuc wywołane przez *Klebsiella pneumoniae*, martwicze zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc i paciorkowcowe zapalenie płuc

^c przypadki śmiertelne zapalenia tkanki płucnej oraz przypadki śmiertelne zapalenia płuc były zgłaszane z podobną częstością w grupie pacjentów leczonych produktem IMFINZI oraz w grupie przyjmujących placebo w badaniu klinicznym PACIFIC; przypadki skutkującego zgonem zapalenia wątroby oraz skutkującego zgonem zapalenia wielomięśniowego były zgłaszane w innych badaniach klinicznych

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

^e obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy

^f obejmuje nadczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy, podostre zapalenie tarczycy i chorobę Gravesa-Basedowa

^g częstość jest oparta na zdarzeniach nie obserwowanych w badaniu klinicznym PACIFIC, lecz obserwowanych w innych badaniach klinicznych (n = 1889)

^h częstość jest oparta na zdarzeniach nie obserwowanych w badaniu klinicznym PACIFIC, lecz obserwowanych w innych badaniach klinicznych AstraZeneca (n=4067).

ⁱ obejmuje kaszel i kaszel mokry

^j obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku

^k obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego oraz zapalenie odbytnicy

^l obejmuje zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej lub zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz

^m obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, ostre zapalenie wątroby i hepatotoksyczność

ⁿ obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę

^o obejmuje świąd uogólniony i świąd

^p częstość jest oparta na jednym przypadku pęcherzowego zapalenia skóry zaobserwowanym w badaniu PACIFIC. Inne zdarzenia pemfigoidu, pęcherzowego zapalenia skóry i pęcherzycy obserwowano w zakończonych i trwających badaniach klinicznych, zgłaszana częstość występowania jest rzadka.

^q obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek

^r obejmuje reakcje związane z infuzją i pokrzywkę, która rozpoczyna się w dniu podania leku lub 1 dzień po podaniu leku.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze stosowaniem produktu IMFINZI najczęściej związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego lub po zaprzestaniu stosowania produktu IMFINZI. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym odzwierciedlają dane z połączonej bazy danych na temat bezpieczeństwa stosowania u 1889 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym PACIFIC i w dwóch dodatkowych badaniach (otwarte wielokohortowe badanie kliniczne z udziałem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi i otwarte badanie z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP). We wszystkich badaniach klinicznych produkt IMFINZI podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii (n=1889, różne typy nowotworów), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 79 (4,2%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 12 (0,6%) pacjentów, w stopniu 4 u 1 (< 0,1%) pacjenta, a w stopniu 5 u 5 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 53 dni (zakres: 1-341 dni). Czterdziestu pięciu spośród 79 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 2 pacjentów przyjmowało ponadto infliksymab. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 26 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 42 pacjentów.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało częściej u pacjentów w badaniu klinicznym PACIFIC, którzy zakończyli jednoczesną chemioterapię w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego (10,7%), niż w przypadku innych pacjentów w połączonej bazie danych na temat bezpieczeństwa stosowania (2,0%).

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 51 (10,7%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i u 16 (6,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 8 (1,7%) 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 53 dni (zakres: 1-341 dni) w porównaniu z 55,5 dnia (zakres: 0-231 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI 44 spośród 51 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 28 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 11 spośród 16 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 9 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Ustąpienie objawów miało miejsce u 27 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 6 pacjentami w grupie przyjmującej placebo.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 19 (1,0%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 11 (0,6%) pacjentów i stopniu 5 (śmiertelne) u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 70 dni (zakres: 15-312 dni). Trzynastu spośród 19 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent był leczony mykofenolanem. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 4 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce 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 31 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 6 (0,3%) pacjentów i w stopniu 4 u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 74 dni (zakres: 1-365 dni). Szesnastu spośród 31 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent był ponadto leczony infliksymabem. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 8 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 23 pacjentów.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 137 (7,3%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 85 dni (zakres: 9-378 dni). Spośród 137 pacjentów, 134 pacjentów otrzymywało hormonoterapię zastępczą, a dwóch pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy, po których stosowano hormonoterapię zastępczą. U żadnego z pacjentów nie przzerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu niedoczynności tarczycy.

Nadczynność tarczycy

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 34 (1,8%) pacjentów, nie było przypadków nasilenia w stopniu 3 lub 4. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 41 dni (zakres: 14-195 dni). Dwudziestu sześciu spośród 34 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl lub beta-bloker), 12 pacjentów otrzymywało tyroksynę, gdy nadczynność tarczycy zmieniła się w niedoczynność tarczycy, 12 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 3 spośród 12 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U żadnego z pacjentów nie przzerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu nadczynności tarczycy. U 8 pacjentów po nadczynności tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

Niewydolność kory nadnerczy

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 7 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 141 dni (zakres: 70-265 dni). Wszystkich 7 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym; 2 spośród 7 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U żadnego z pacjentów nie przzerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu niewydolności kory nadnerczy. Ustąpienie objawów wystąpiło u 1 pacjenta.

Cukrzyca typu 1

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 1 (< 0,1%) pacjenta (stopień 3). Z powodu cukrzycy typu 1 odstawiono stosowanie produktu leczniczego IMFINZI. Czas do wystąpienia wyniósł 42 dni. Ten jeden pacjent przyjmował insulinę.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym wystąpiła u 1 (< 0,1%) pacjenta (stopień 3). Ten 1 pacjent przyjmował wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a stosowanie produktu leczniczego IMFINZI nie zostało przerwane.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 3 (0,2%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 95 dni (zakres: 28-239 dni). Dwoch (0,1%) pacjentów otrzymywało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u wszystkich 3 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 2 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 30 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 7 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 74 dni (zakres: 1-365 dni). Jedenastu spośród 30 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 2 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 18 pacjentów.

Reakcje związane z infuzją

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 35 (1,9%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 5 (0,3%) pacjentów.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W przypadku pacjentów leczonych durwalumabem w badaniu klinicznym PACIFIC, odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia nieprawidłowego wyniku badania laboratoryjnego względem wyniku wyjściowego był następujący: 38,5% (wszystkie stopnie nasilenia), 2,3% (stopnie 3-4) w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 36,0% (wszystkie stopnie nasilenia), 2,8% (stopnie 3-4) w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 16,3% (wszystkie stopnie nasilenia) w przypadku podwyższonego stężenia kreatyniny; 26,5% (wszystkie stopnie nasilenia) w przypadku podwyższonego stężenia TSH > GGN i powyżej wartości wyjściowej; 31,9% (wszystkie stopnie nasilenia) w przypadku zmniejszonego stężenia TSH < DGN i poniżej wartości wyjściowej.

Immunogenność

Spośród 1570 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, u których można było przeprowadzić ocenę obecności przeciwciał przeciwleukowych (ADA), u 2,9% (45/1570) pacjentów uzyskano wynik pozytywny dla ADA związanych z leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (8/1570) pacjentów. Obecność ADA nie miała znamionnego klinicznie wpływu na bezpieczeństwo stosowania. Liczba pacjentów umożliwiająca ocenę wpływu ADA na skuteczność jest niewystarczająca. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z obecnością ADA należy spodziewać się nieznacznie mniejszej ekspozycji na lek, jednak ekspozycja farmakokinetyczna zostaje zmniejszona o mniej niż 30% w porównaniu z typowym pacjentem i nie jest uważana za klinicznie istotną.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane pochodzące od pacjentów z NDRP w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone.

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
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu durwalumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast wdrożyć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC28

Mechanizm działania

Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego IMFINZI oceniono w badaniu klinicznym PACIFIC, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo z udziałem 713 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP. Pacjenci ukończyli przynajmniej 2 cykle radykalnej chemioterapii pochodnymi platyny z radioterapią w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania i których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1. Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów otrzymało całkowitą dawkę napromieniania od 54 do 66 Gy. Z udziału w badaniu wykluczano pacjentów, u których nastąpiła progresja po chemioradioterapii, pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na dowolne przeciwciało anty-PD-1 lub anty-PD-L1, pacjentów z udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną obecnie lub w wywiadzie w ciągu 2 lat od rozpoczęcia badania; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały zastosowania immunosupresji o działaniu ogólnoustrojowym, poza dawką fizjologiczną kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, aktywną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C oraz zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów przyjmujących żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. Pacjentów przydzielono do grup w sposób losowy w proporcji 2:1; przyjmowali oni 10 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI (n = 476) lub 10 mg/kg mc. placebo (n = 237) w infuzji dożylniej co 2 tygodnie przez okres do 12 miesięcy lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności bądź potwierdzonej progresji choroby. Randomizację stratyfikowano według płci, wieku (< 65 lat lub \geq 65 lat) oraz statusu palenia

tytoniu (pacjent palący lub pacjent niepalący). Pacjentom, którzy w 12 miesiącu byli w remisji, zaproponowano ponowne leczenie po progresji choroby. Ocenę odpowiedzi przeprowadzano co 8 tygodni w okresie pierwszych 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od stwierdzonego u nich poziomu ekspresji PD-L1. O ile były dostępne, pobrane przed zastosowaniem chemioradioterapii archiwalne próbki tkanki guza zostały retrospektywnie poddane badaniu pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (TC) przy użyciu testu immunohistochemicznego VENTANA PD-L1 (SP263) IHC. Spośród 713 zrandomizowanych pacjentów, próbkę tkanki nowotworowej o jakości i objętości wystarczającej dla określenia ekspresji PD-L1 uzyskano od 63% pacjentów, a u 37% pacjentów ekspresja była nieznana.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Wyjściowe dane demograficzne badanej populacji były następujące: mężczyźni (70%), wiek ≥ 65 lat (45%), wiek ≥ 75 lat (8%), rasa biała (69%), rasa orientalna (27%), rasa inna (4%), aktualnie palący papierosy (16%), palący papierosy w przeszłości (75%), nigdy niepalący papierosów (9%), stan sprawności wg ECOG 0 (49%), stan sprawności wg ECOG 1 (51%). Charakterystyka choroby była następująca: stadium IIIA (53%), stadium IIIB (45%), podgrupy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (46%), niepłaskonabłonkowy (54%). Spośród 451 pacjentów, u których dostępne były wyniki oznaczenia ekspresji PD-L1, u 67% pacjentów ekspresja wynosiła $\geq 1\%$ [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC $\geq 25\%$ (35%)], a u 33% ekspresja wynosiła $< 1\%$.

Dwoma równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu klinicznym było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) i przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) dla produktu leczniczego IMFINZI w porównaniu do placebo. Do drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności należały: PFS po 12 miesiącach (PFS 12) i po 18 miesiącach (PFS 18) od losowego przydziału do grup oraz czas od randomizacji do drugiej progresji (PFS2). PFS zostało poddane ocenie przez Niezależny Centralny Zespół Oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (ang. Blinded Independent Central Review, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

W badaniu wykazano statystycznie znamienne wydłużenie PFS w grupie otrzymującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [współczynnik ryzyka (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65), $p < 0,0001$]. W badaniu wykazano statystycznie znamienne wydłużenie OS w grupie leczonej produktem IMFINZI w porównaniu z grupą placebo [HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), $p = 0,00251$]. Patrz tabela 3 oraz ryciny 1 i 2.

Tabela 3. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu klinicznym PACIFIC^a

	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS		
Liczba zgonów (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)
HR (95% CI)	0,68 (0,53; 0,87)	
2-stronna wartość p	0,00251	
OS w 24 miesiącu (%) (95% CI)	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)
wartość p	0,005	
PFS		
Liczba zdarzeń (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
HR (95% CI)	0,52 (0,42; 0,65)	
wartość p	$p < 0,0001$	
PFS w 12 miesiącu (%)	55,9%	35,3%

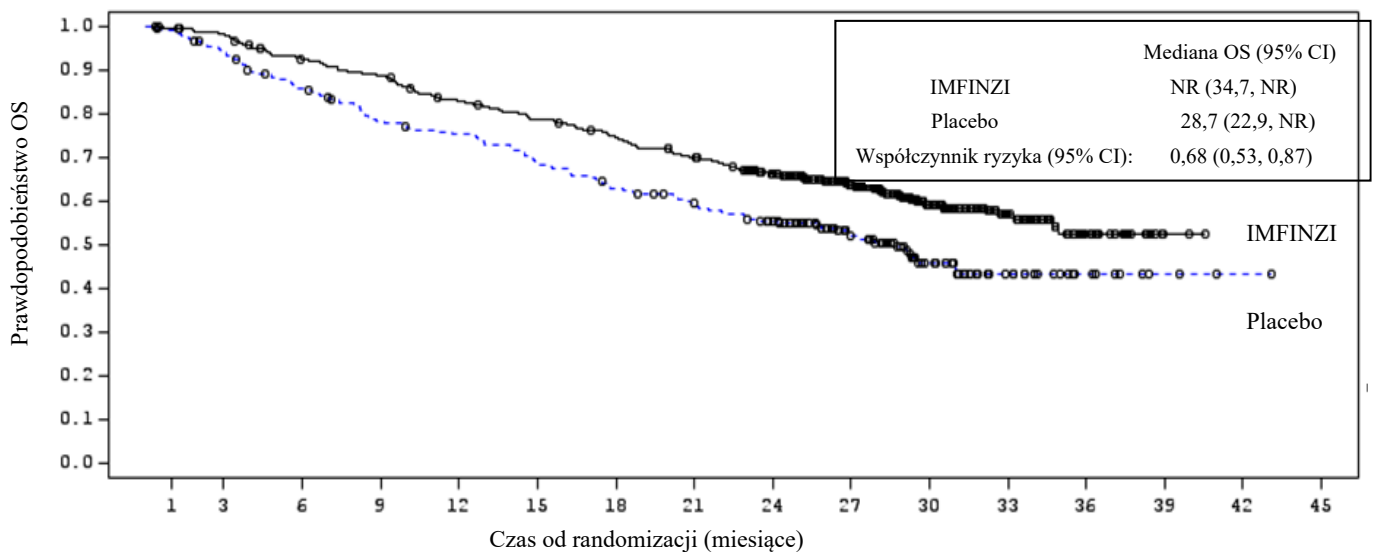
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
(95% CI)	(51,0%; 60,4%)	(29,0%; 41,7%)
PFS w 18 miesiącu (%)	44,2%	27,0%
(95% CI)	(37,7%; 50,5%)	(19,9%; 34,5%)
PFS2		
Mediana PFS2^b (miesiące)	28,3	17,1
(95% CI)	(25,1; 34,7)	(14,5; 20,7)
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	
wartość p	p < 0,0001	

^a Analiza OS została przeprowadzona po około 13 miesiącach od pierwszej analizy PFS

^b PFS2 zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty drugiej progresji (zdefiniowanej wg lokalnych standardów praktyki klinicznej) lub zgonu.

NR: Nie osiągnięto.

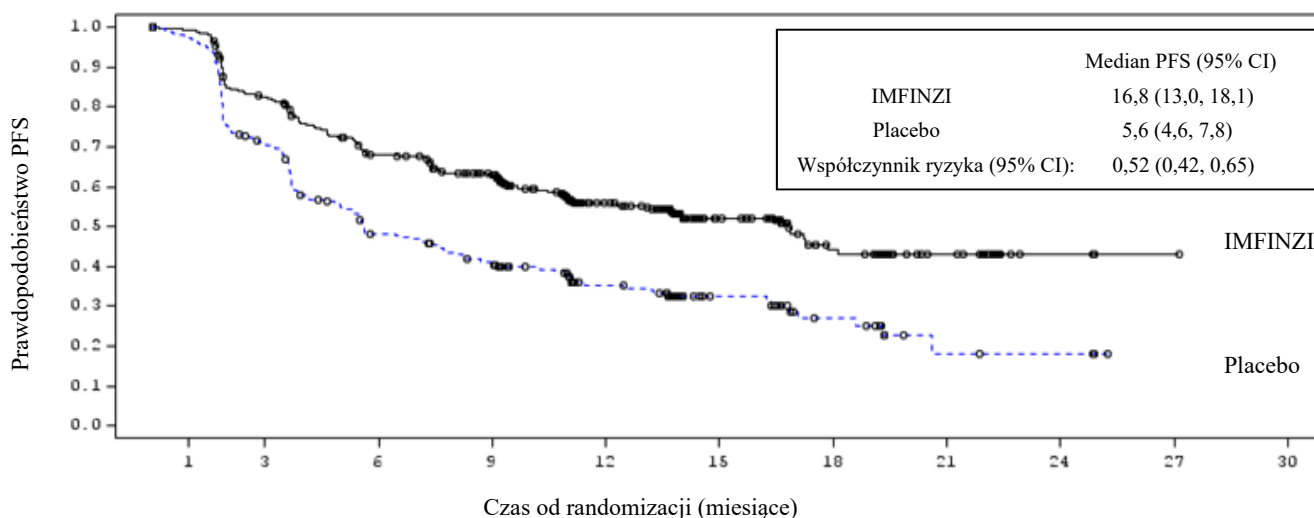
Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

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

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS



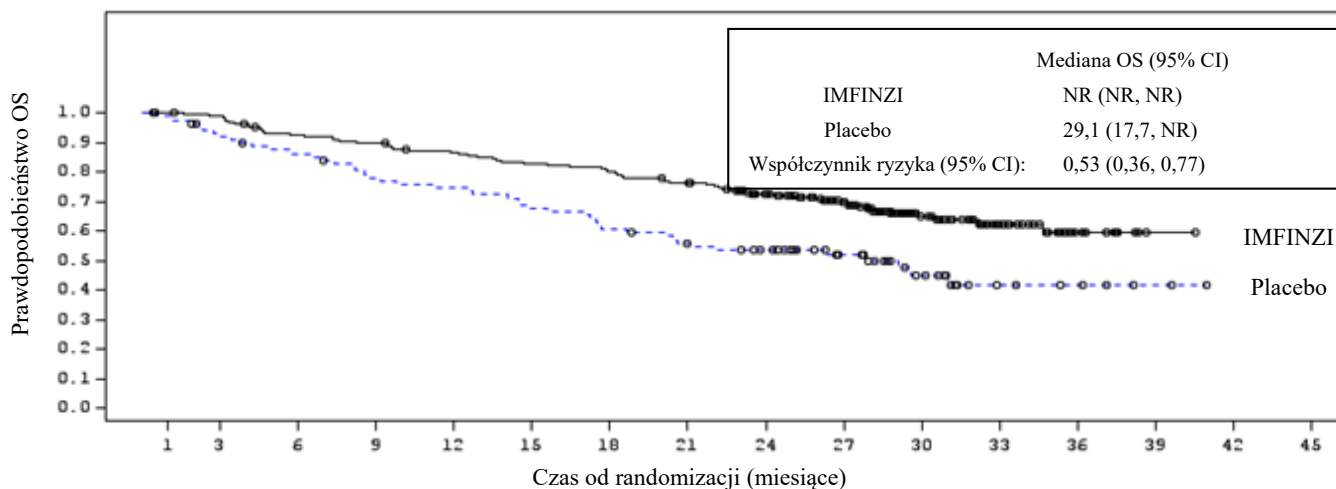
Liczba pacjentów narażonych na ryzyko											
Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

Wydłużenie PFS oraz OS na korzyść pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była obserwowana we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach objętych analizą wyodrębnionych na podstawie pochodzenia etnicznego, wieku, płci, statusu palenia papierosów, statusu mutacji EGFR i typu histologicznego.

Analiza post-hoc podgrup według ekspresji PD-L1

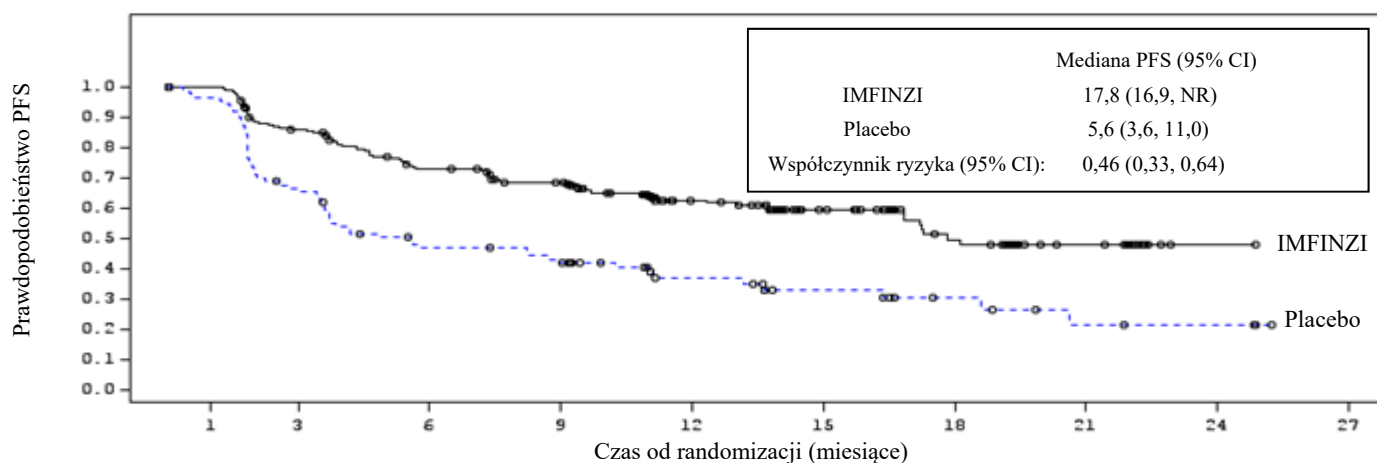
Dodatkowe analizy zostały przeprowadzone w celu oceny skuteczności w podgrupach według ekspresji PD-L1 ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) oraz u pacjentów, u których status PD-L1 nie mógł zostać ustalony (PD-L1 nieznan). Wyniki dla PFS i OS zostały przedstawione na Rycinach 3, 4, 5 oraz 6.

Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 TC $\geq 1\%$



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko																
Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	212	208	193	187	178	171	165	156	134	105	62	34	12	1	0	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	46	41	29	17	7	5	2	0	0

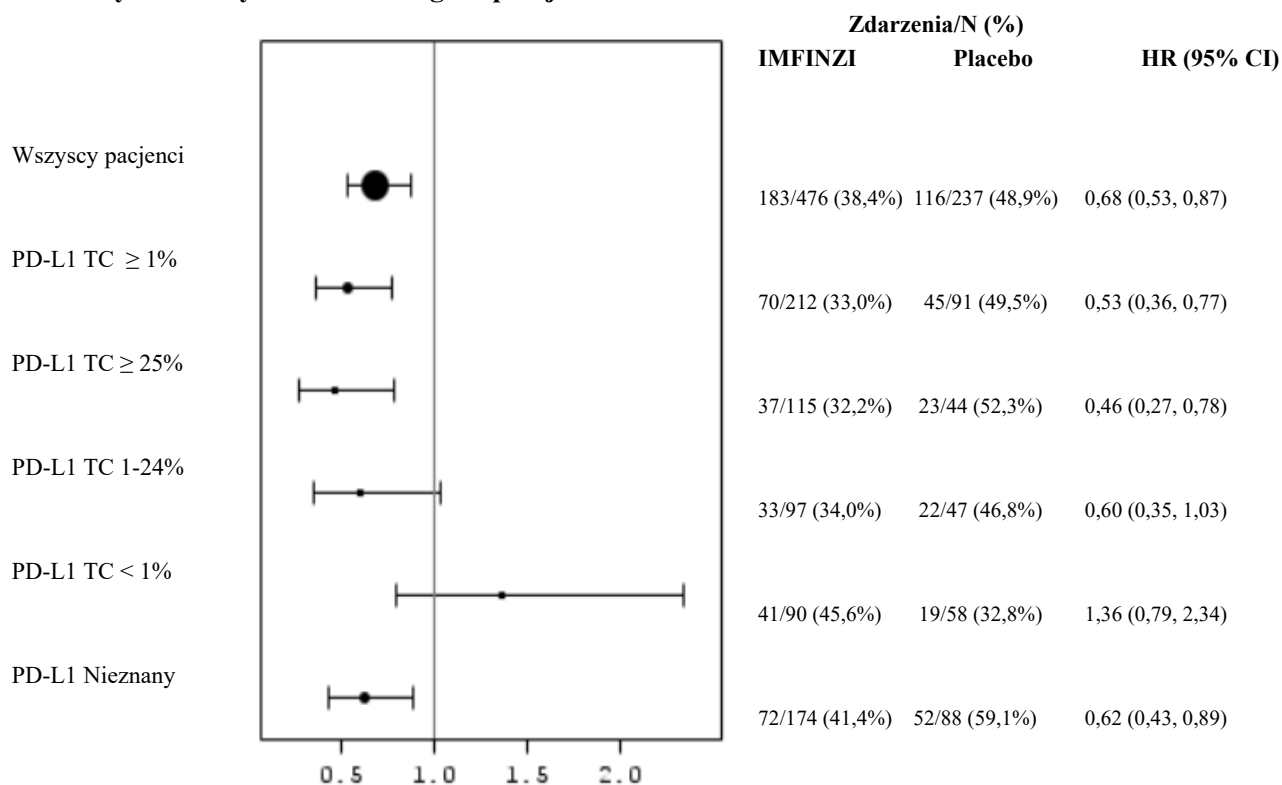
Rycina 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 TC $\geq 1\%$



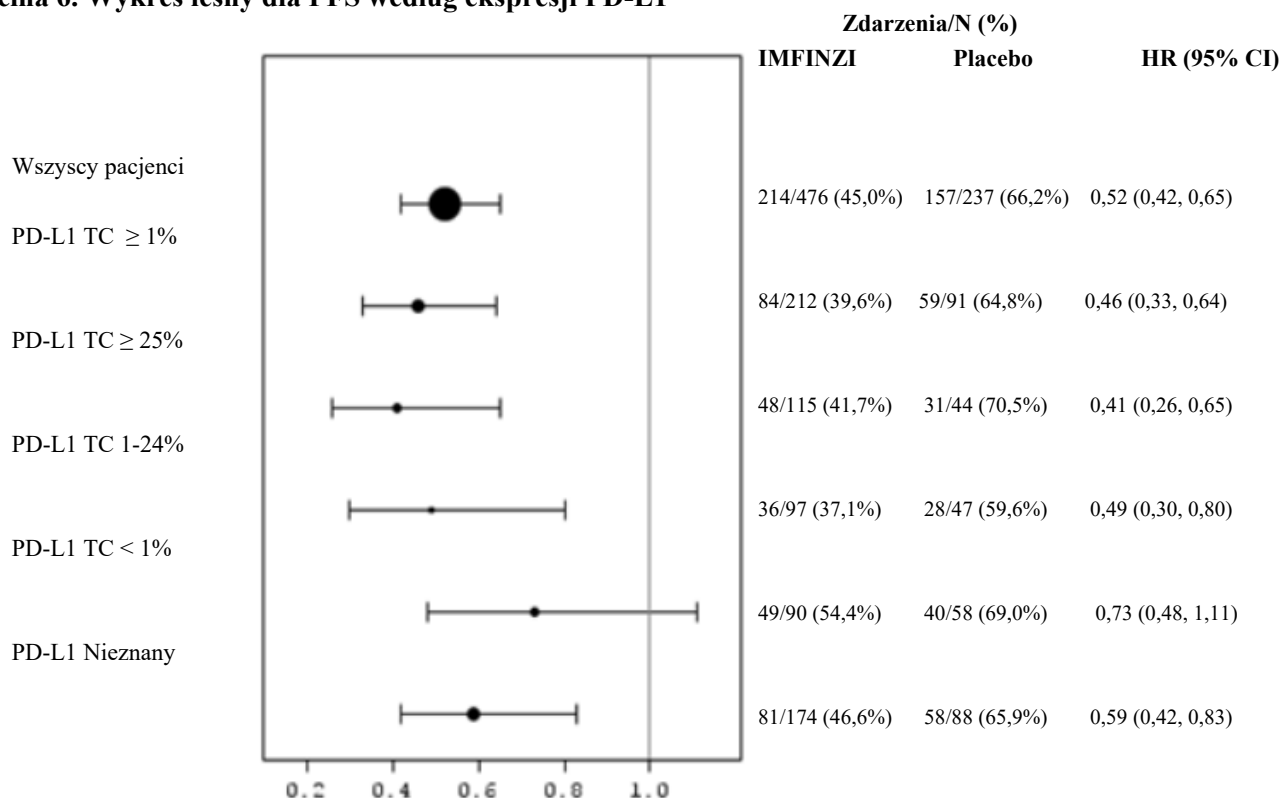
Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IMFINZI	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0
Placebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0

Rycina 5. Wykres leśny dla OS według ekspresji PD-L1



Rycina 6. Wykres leśny dla PFS według ekspresji PD-L1



Ogólnie, profil bezpieczeństwa durwalumabu w podgrupie PD-L1 TC \geq 1% był spójny z populacją wyodrębnioną zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), podobnie jak w podgrupie PD-L1 TC < 1%.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów

Dane o objawach zgłaszanych przez pacjentów, funkcjonowaniu i jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. health-related quality of life, HRQoL) były gromadzone z wykorzystaniem EORTC QLQ-C30 i jego modułu stosowanego w raku płuc (EORTC QLQ-LC13). LC13 i C30 oceniano w warunkach wyjściowych, następnie co 4 tygodnie przez pierwszych 8 tygodni, oraz co 8 tygodni do zakończenia okresu leczenia lub odstawienia produktu leczniczego IMFINZI z powodu toksyczności lub progresji choroby. Stosowanie się do wymogów tej oceny było podobne pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IMFINZI i placebo (83% w porównaniu z 85,1% łącznie w wypełnionych formularzach możliwych do oceny).

W warunkach wyjściowych nie obserwowano żadnych różnic w objawach zgłaszanych przez pacjentów, funkcjonowaniu i HRQoL pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IMFINZI i grupą otrzymującą placebo. Przez cały okres trwania badania do tygodnia 48., nie obserwowano znamiennej klinicznie różnicy pomiędzy grupą przyjmującą produkt leczniczy IMFINZI a grupą przyjmującą placebo pod względem objawów, funkcjonowania i HRQoL (ocenionych jako różnica wyższa niż lub równa 10 punktów).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań durwalumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych (poza nowotworami ośrodkowego układu nerwowego, nowotworami układu krwiotwórczego i nowotworami układu chłonnego) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę durwalumabu badano u 1902 pacjentów z nowotworami litymi dla zakresu dawek od 0,1 do 20 mg/kg mc., które podawano dożylnie raz na dwa, trzy lub cztery tygodnie. Ekspozycja farmakokinetyczna wzrastała bardziej niż proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka nieliniowa) przy dawkach < 3 mg/kg mc., oraz proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka liniowa) przy dawkach ≥ 3 mg/kg mc. Stan stacjonarny osiągnęto po ok. 16 tygodniach. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 1878 pacjentów przyjmujących dawki w zakresie ≥ 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wyniosła 5,64 l. Klirens durwalumabu (CL) zmniejszał się wraz z upływem czasu prowadząc do geometrycznej średniej klirensu w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) o wartości 8,16 ml/h w dniu 365; spadek klirensu CL_{ss} nie został uznany za istotny klinicznie. Czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$), na podstawie klirensu wyjściowego, wyniósł około 18 dni. Szlaki eliminacji pierwszego rzędu durwalumabu to katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek (19–96 lat), masa ciała (34-149 kg), płeć, stwierdzona obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA), stężenie albumin, aktywność LDH, stężenie kreatyniny, obecność rozpuszczalnego PD-L1, typ nowotworu, rasa lub stan sprawności w skali ECOG nie miały klinicznie znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Łagodne (klirens kreatyniny (CrCL) 60 do 89 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) 30 do 59 ml/min) nie miały klinicznie znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. Wpływ ciężkiego zaburzenia czynności nerek (CrCL 15 do 29 ml/min) na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Łagodne zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny \leq GGN i aktywność AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) nie miały klinicznie znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. Wpływ umiarkowanego upośledzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) lub ciężkiego upośledzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $> 3,0 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu nie jest znany; jednak ponieważ przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami wątrobowymi, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności wątroby wpłynęła na ekspozycję na durwalumab.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze, mutagenne

Potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne durwalumabu nie zostało zbadane.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa fachowego, szlak PD-1/PD-L1 odgrywa główną rolę w podtrzymywaniu ciąży poprzez zachowanie tolerancji immunologicznej matki wobec płodu, a w mysich modelach allogenicznej ciąży wykazano, że zaburzenie szlaku sygnałowego PD-L1 prowadzi do zwiększonej częstości poronień. W badaniach nad wpływem na rozrodczość zwierząt, podawanie durwalumabu ciężarnym małpom cynomolgus od czasu stwierdzenia ciąży do porodu włącznie, na poziomie ekspozycji około 18 razy wyższej niż ekspozycja obserwowana po podaniu dawki klinicznej 10 mg/kg mc. durwalumabu (na podstawie AUC), wiązało się z przenikaniem przez barierę łożyskową, ale bez toksycznego wpływu na organizm matki oraz bez wpływu na rozwój embrionu i płodu, wynik ciąży lub rozwój potomstwa w okresie poporodowym. W mleku małp cynomolgus stwierdzono nieistotne stężenie durwalumabu w 28 dniu po urodzeniu potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histrydyna
Histrydyny chlorowodorek jednowodny
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Rozcieńczony roztwór

Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, produkt leczniczy IMFINZI zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej do 25°C od czasu przekłucia fiolki do rozpoczęcia podawania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2,4 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy elastomerowej i z szarym zdejmowanym wieczkiem aluminiowym, zawiera 120 mg durwalumabu. Wielkość opakowania to 1 fiolka.

10 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy elastomerowej i z białym zdejmowanym wieczkiem aluminiowym, zawiera 500 mg durwalumabu. Wielkość opakowania to 1 fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu

Produkt leczniczy IMFINZI jest dostarczany w fiolce do jednorazowego użycia i nie zawiera żadnych substancji konserwujących; należy zachować zasady aseptyki.

- Należy starannie obejrzeć produkt, czy nie zawiera on nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie jest przebarwiony. Produkt leczniczy IMFINZI ma postać roztworu przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do jasno żółtego. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząsteczki. Nie wstrząsać fiolką.

- Należy pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego IMFINZI z fiołki (fiolek) i wstrzyknąć do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek. Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 1 mg/ml i 15 mg/ml. Nie zamrażać i nie wstrząsać roztworem.
- Należy usunąć każdą niewykorzystaną ilość produktu, która została w fiołce.

Podawanie

- Roztwór do infuzji należy podawać dożylnie przez 60 minut przez linię infuzyjną z jałowymi wbudowanymi filtrami o niskim stopniu wiązania białka o średnicy 0,2 lub 0,22 mikrometra.
- Nie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21 lutego 2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.