

▼ 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).

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).

### 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

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i produktu leczniczego IMFINZI w leczeniu skojarzonym z chemioterapią podano w Tabeli 1. Produkt leczniczy IMFINZI jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę.

**Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI**

Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI	Czas trwania leczenia
Miejscowo zaawansowany NDRP	10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie <sup>a</sup>	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 miesięcy <sup>b</sup>
Rozległy DRP	1500 mg <sup>c</sup> w skojarzeniu z chemioterapią <sup>d,e</sup> co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych

<sup>a</sup> 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.

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

<sup>c</sup> Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 30 kg.

<sup>d</sup> Produkt leczniczy IMFINZI należy podawać przed chemioterapią w tym samym dniu.

<sup>e</sup> W przypadku, gdy produkt IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią, należy zapoznać się drukami informacyjnymi etopozydu i karboplatyny lub cisplatyny w celu uzyskania informacji o dawkowaniu.

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.

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w Tabeli 2 (patrz punkt 4.4).

**Tabela 2. Zalecana modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI oraz zalecenia dotyczące sposobu postępowania**

Działania niepożądane	Nasilenie <sup>a</sup>	Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
Zapalenie płuc/śródmiąższowa 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 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Nasilenie<sup>a</sup></b>	<b>Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI</b>	<b>Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej</b>
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 biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy	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

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Nasilenie<sup>a</sup></b>	<b>Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI</b>	<b>Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej</b>
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 podłożu immunologicznym	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku <sup>b</sup>	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 lub 4, lub dowolny stopień z dodatnim wynikiem biopsji	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie leku <sup>c</sup>	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
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	

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Nasilenie<sup>a</sup></b>	<b>Modyfikacja leczenia produktem leczniczym IMFINZI</b>	<b>Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej</b>
		stabilnego stanu klinicznego	
Miastenia	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Dowolny stopień z objawami niewydolności oddechowej lub układu autonomicznego (dysautonomii)	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
	Stopień 3 lub 4		
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 3	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 mg/kg mc./dobę do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> W przypadku braku poprawy w czasie od 2 do 3 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.

<sup>c</sup> 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.

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 stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku IMFINZI i podać kortykosteroidy. 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 (ciężkie) i dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 4 (zagrożające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku działań niepożądanych, które nie mają podłoża immunologicznego wstrzymać 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 ( $\geq 65$  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 dożylniej przez 1 godzinę (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 jednoczasową 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. 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.

#### 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 wskazaniami opartymi 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, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym*

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia 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 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.

#### Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

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 o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI 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). 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 o podłożu immunologicznym

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 pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrego, trombocytopenia o podłożu immunologicznym, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie trzustki (patrz punkt 4.8). 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 badaniach klinicznych wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG  $\geq 2$ ; 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 ( $\leq 10$  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.

### **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 ( $\leq 10$  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. Interakcje farmakokinetyczne typu lek-lek pomiędzy durwalumabem a chemioterapią oceniano w badaniu CASPIAN, które wykazało, że jednocześnie leczenie durwalumabem nie miało wpływu na farmakokinetykę etopozydu, karboplatyny lub cisplatyny. Ponadto, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że jednocześnie stosowanie chemioterapii nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę durwalumabu.

#### **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 stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 3006 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt IMFINZI podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Najczęstszymi (>10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (21,5%), biegunka (16,3%), wysypka (16,0%), gorączka (13,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (13,5%), ból brzucha (12,7%), świąd (10,8%) oraz niedoczynność tarczycy (10,1%).

Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 265 pacjentów z DRP. Produkt IMFINZI podawano w dawce 1500 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii co 4 tygodnie. Najczęstszymi

(>20%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (48,7%), niedokrwistość (38,5%), nudności (33,6%), uczucie zmęczenia (32,1%), łysienie (31,3%), małopłytkowość (21,1%) oraz leukopenia (20,0%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 3 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa monoterapii oraz u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu CASPIAN. 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 w monoterapii i u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią**

	IMFINZI w monoterapii			IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>	Bardzo często	13,5	0,2	Często	9,1	0,4
Zapalenie płuc <sup>b,c</sup>	Często	8,9	3,5	Często	5,7	1,9
Kandydoza jamy ustnej	Często	2,1	0	Niezbyt często	0,8	0
Zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej <sup>d</sup>	Często	1,7	<0,1	Często	1,1	0
Grypa	Często	1,6	<0,1	Niezbyt często	0,4	0
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
Neutropenia <sup>e</sup>				Bardzo często	48,7	29,1
Niedokrwistość				Bardzo często	38,5	9,1
Małopłytkowość <sup>f</sup>				Bardzo często	21,1	6,8
Leukopenia <sup>g</sup>				Bardzo często	20,0	7,9
Gorączka neutropeniczna				Często	6,4	5,3
Pancytopenia				Często	3,0	1,5
Trombocytopenia o podłożu immunologicznym <sup>c</sup>	Rzadko	<0,1	<0,1			
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>						
Niedoczynność tarczycy <sup>h</sup>	Bardzo często	10,1	0,2	Często	9,4	0
Nadczynność tarczycy <sup>i</sup>	Często	4,6	0	Często	9,8	0
Zapalenie tarczycy <sup>j</sup>	Niezbyt często	0,8	<0,1	Często	1,5	0

	IMFINZI w monoterapii			IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Niedoczynność kory nadnerczy	Niezbyt często	0,6	<0,1	Często	1,1	0
Cukrzyca typu 1	Rzadko	<0,1	<0,1	Niezbyt często	0,8	0,8
Zapalenie przysadki/ Niedoczynność przysadki	Rzadko	<0,1	<0,1			
Moczówka prosta	Rzadko	<0,1	<0,1			
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>						
Zmniejszone łaknienie				Bardzo często	18,1	0,8
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
Miastenia	Rzadko <sup>k</sup>	<0,1				
Nieinfekcyjne zapalenie mózgu <sup>l</sup>	Nieznana					
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych <sup>m</sup>	Rzadko	<0,1	<0,1			
Zespół Guillaina-Barrego	Nieznana					
<b>Zaburzenia serca</b>						
Zapalenie mięśnia sercowego	Rzadko	<0,1	<0,1			
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
Kaszel/mokry kaszel	Bardzo często	21,5	0,4	Bardzo często	14,7	0,8
Zapalenie płuc <sup>c</sup>	Często	3,8	0,9	Często	2,6	0,8
Dysfonia	Często	3,1	<0,1	Niezbyt często	0,8	0
Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt często	0,6	0,1	Niezbyt często	0,8	0
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>						
Biegunka	Bardzo często	16,3	0,6	Często	9,8	1,1
Ból brzucha <sup>n</sup>	Bardzo często	12,7	1,8	Często	8,7	0,4
Zapalenie jelita grubego <sup>o</sup>	Niezbyt często	0,9	0,3	Niezbyt często	0,8	0
Nudności				Bardzo często	33,6	0,4
Zaparcia				Bardzo często	16,6	0,8
Wymioty				Bardzo często	14,7	0
Zapalenie jamy ustnej <sup>p</sup>				Często	6,0	0,4
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	0,2	0,2			
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>						
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności	Często	8,1	2,3	Często	8,7	1,9

	IMFINZI w monoterapii			IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
aminotransferazy alaninowej <sup>c,q</sup>						
Zapalenie wątroby <sup>c,r</sup>	Niezbyt często	0,8	0,4	Często	1,9	1,1
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
Wysypka <sup>s</sup>	Bardzo często	16,0	0,6	Często	9,4	0
Świąd <sup>t</sup>	Bardzo często	10,8	<0,1	Często	7,5	0
Nocne poty	Często	1,6	<0,1	Niezbyt często	0,4	0
Zapalenie skóry	Niezbyt często	0,7	<0,1	Często	1,5	0
Łysienie				Bardzo często	31,3	1,1
Pemfigoid <sup>u</sup>	Rzadko	<0,1	0			
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>						
Ból mięśni	Często	5,9	<0,1	Często	3,4	0
Zapalenie mięśni	Niezbyt często	0,2	<0,1			
Zapalenie wielomięśniowe	Rzadko <sup>v</sup>	<0,1	<0,1			
Artralgia	Bardzo często	10,3	0,3	Często	2,6	0,4
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>						
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	3,5	<0,1	Często	1,9	0
Dyzuria	Często	1,3	0	Często	1,9	0
Zapalenie nerek <sup>w</sup>	Niezbyt często	0,3	<0,1			
Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Rzadko	<0,1	0			
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
Gorączka	Bardzo często	13,8	0,3	Często	8,3	0
Obrzęk tkanek obwodowych <sup>x</sup>	Często	9,7	0,3	Często	6,4	0,8
Zmęczenie <sup>y</sup>				Bardzo często	32,1	3,4
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>						
Reakcja związana z infuzją <sup>z</sup>	Często	1,6	0,2	Często	1,9	0,4

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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*, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida* i zapalenie płuc wywołane przez bakterie *Legionella*.

<sup>c</sup> obejmuje przypadki śmiertelne.

<sup>d</sup> obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

<sup>e</sup> obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.

<sup>f</sup> obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

<sup>g</sup> obejmuje leukopenię i zmniejszenie białych krwinek.

<sup>h</sup> obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy.

- <sup>i</sup> obejmuje nadczynność tarczycy i chorobę Gravesa-Basedowa.
- <sup>j</sup> obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy, podostre zapalenie tarczycy.
- <sup>k</sup> zgłaszana częstość występowania w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca poza zestawem danych zbiorczych jest rzadka, przy nieobecności zdarzeń w > 2 stopniu nasilenia.
- <sup>l</sup> obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mózgu i zapalenie mózgu.
- <sup>m</sup> obejmuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i nieinfekcyjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- <sup>n</sup> obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku.
- <sup>o</sup> obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego oraz zapalenie odbytnicy.
- <sup>p</sup> obejmuje zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej.
- <sup>q</sup> obejmuje zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz.
- <sup>r</sup> obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.
- <sup>s</sup> obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę.
- <sup>t</sup> obejmuje świąd uogólniony i świąd.
- <sup>u</sup> obejmuje pemfigoid, pęcherzowe zapalenie skóry i pęcherzycę. Częstość występowania zgłaszana w ukończonych i trwających badaniach to niezbyt często.
- <sup>v</sup> zapalenie wielomięśniowe (śmiertelne) obserwowano u pacjenta leczonego produktem IMFINZI w trwającym sponsorowanym badaniu klinicznym, poza zestawem danych zbiorczych: rzadko w dowolnym stopniu nasilenia, rzadko w stopniu nasilenia 3 lub 4 lub 5.
- <sup>w</sup> obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek.
- <sup>x</sup> obejmuje obrzęk tkanek obwodowych i opuchnięcie tkanek obwodowych.
- <sup>y</sup> obejmuje zmęczenie i astenię.
- <sup>z</sup> 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 3006 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym PACIFIC 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 1500 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. 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=3006, różne typy nowotworów), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 107 (3,6%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 23 (0,8%) pacjentów, w stopniu 4 u 2 (< 0,1%) pacjentów, a w stopniu 5 u 6 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 57 dni (zakres: 2-785 dni). Sześćdziesięciu czterech spośród 107 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), 2 pacjentów przyjmowało ponadto infliksymab, a 1 pacjent przyjmował także cyklosporynę. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 38 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 58 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 badania klinicznego (10,7%), niż w przypadku innych pacjentów w połączonej bazie danych na temat bezpieczeństwa stosowania (2,2%).

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 36 (1,2%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 19 (0,6%) pacjentów, w stopniu 4 u 1 (<0,1%) pacjenta i w stopniu 5 (śmiertelne) u 2 (<0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 67 dni (zakres: 7-333 dni). Dwudziestu pięciu spośród 36 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Dwóch pacjentów było leczonych mykofenolanem. Produkt leczniczy IMFINZI odstawiono u 7 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 22 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 52 (1,7%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 9 (0,3%) pacjentów i w stopniu 4 u 2 (<0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 73 dni (zakres: 1-394 dni). Trzydziestu czterech spośród 52 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent był ponadto leczony infliksymabem, a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 9 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 39 pacjentów.

#### 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 222 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3 u 4 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 85 dni (zakres 1-562 dni). Dwustu osiemnastu spośród 222 pacjentów otrzymywało hormonalną terapię zastępczą, 5 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym, po których stosowano hormonoterapię zastępczą. U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym.

##### Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 43 (1,4%) pacjentów; nie było przypadków nasilenia w stopniu 3 lub 4. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres:

1-196 dni). 39 spośród 43 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, bloker kanału wapniowego lub beta-bloker), 11 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowymi, a 4 z 11 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. Ustąpienie objawów miało miejsce u 35 pacjentów. U osiemnastu pacjentów po nadczynności tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

#### *Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym*

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 11 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 2 (<0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 41 dni (zakres: 14-106 dni). Spośród 11 pacjentów, 9 pacjentów otrzymywało hormonoterapię zastępczą, 1 pacjent otrzymywał duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), po których stosowano hormonoterapię zastępczą. Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. U dwóch pacjentów po zapaleniu tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

#### *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 12 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 3 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 145,5 dnia (zakres: 20-547 dni). Wszystkich 12 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym; 4 spośród 12 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów wystąpiło u 3 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 1 (< 0,1%) pacjenta (stopień 3). Czas do wystąpienia wyniósł 43 dni. Pacjent ten otrzymywał leczenie hormonalne i przerwał przyjmowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym. U tego pacjenta doszło do ustąpienia zdarzenia.

#### *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 2 (< 0,1%) pacjentów, w obu przypadkach w 3 stopniu nasilenia. Czas do wystąpienia zdarzeń wyniósł 44 dni i 50 dni. Obaj pacjenci przyjmowali duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu zapalenia przysadki/niedoczynności przysadki o podłożu immunologicznym.

#### *Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym*

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,3%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 87 dni (zakres: 29-393 dni). Sześciu (0,2%) 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 5 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 6 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 45 (1,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 12 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 41 dni (zakres: 4-333 dni). Dwudziestu spośród 45 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 3 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 31 pacjentów.

#### Reakcje związane z infuzją

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 49 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 5 (0,2%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu nasilenia 4 lub 5.

#### Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w monoterapii odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3 lub 4 względem wyniku początkowego był następujący: 2,4% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,6% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,5% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,7% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 5,6% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej  $\leq$ GGN do dowolnego stopnia nasilenia  $>$ GGN wyniósł 18,8%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej  $\geq$ DGN do dowolnego stopnia nasilenia  $<$ DGN wyniósł 18,1.

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3 lub 4 względem wyniku początkowego był następujący: 4,9% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 4,6% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,4% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 4,8% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 8,1% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej  $\leq$ GGN do dowolnego stopnia nasilenia  $>$ GGN wyniósł 17,7%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej  $\geq$ DGN do dowolnego stopnia nasilenia  $<$ DGN wyniósł 31,3%.

#### Immunogenność

Ocena immunogenności produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na analizie danych zbiorczych pochodzących od 2280 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 sześćdziesięciu dziewięciu pacjentów (3,0%) uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADA wywołanych leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (12/2280) 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.

W badaniu CASPIAN spośród 201 pacjentów leczonych produktem IMFINZI w dawce 1500 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, u których możliwa była ocena obecności ADA, u 0 (0%) pacjentów uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADA wywołanych leczeniem. Wpływ ADA wywołanych leczeniem na PK, bezpieczeństwo kliniczne i skuteczność durwalumabu nie był możliwy do oceny, ponieważ żadna z próbek pobranych od pacjentów nie uzyskała dodatniego wyniku na obecność ADA wywołanych leczeniem skierowanych przeciwko durwalumabowi.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku ( $\geq$  65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane pochodzące od pacjentów z NDRP i rozległym DRP 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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: inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki). Kod ATC: L01FF03

#### 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 (IgG1κ), 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

Dawki durwalumabu 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie były oceniane w badaniach klinicznych w populacjach chorych z NDRP i rozległym DRP. Na podstawie modelowania i symulacji narażenia, zależności między narażeniem a bezpieczeństwem oraz porównań danych dotyczących narażenia i skuteczności, nie przewiduje się istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między dawkami durwalumabu 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie.

#### NDRP – badanie PACIFIC

Skuteczność produktu leczniczego IMFINZI oceniono w badaniu klinicznym PACIFIC, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą 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 ≥ 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 ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 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].

W analizie 5-letniej obserwacji, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 34,2 miesiąca, IMFINZI nadal wykazywał poprawę OS i PFS w porównaniu z placebo. Wyniki OS i PFS z analizy pierwotnej i analizy uzupełniającej podsumowano w Tabeli 4.

**Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu klinicznym PACIFIC**

	Analiza podstawowa <sup>a</sup>		Analiza po 5 latach <sup>b</sup>	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
<b>OS</b>				
Liczba zgonów (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
<b>Mediana (miesiące) (95% CI)</b>	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)	47,5 (38,1; 52,9)	29,1 (22,1; 35,1)
HR (95% CI)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
2-stronna wartość p	0,00251			
<b>OS w 24 miesiącu (%) (95% CI)</b>	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)	66,3% (61,8%; 70,4%)	55,3% (48,6%; 61,4%)
wartość p	0,005			
<b>OS w 48 miesiącu (%) (95% CI)</b>			49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
<b>OS w 60 miesiącu (%) (95% CI)</b>			42,9% (38,2%; 47,4%)	33,4% (27,3%; 39,6%)
<b>PFS</b>				
Liczba zdarzeń (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
<b>Mediana PFS (miesiące) (95% CI)</b>	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	16,9 (13,0; 23,9)	5,6 (4,8; 7,7)
HR (95% CI)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
wartość p	p < 0,0001			
<b>PFS w 12 miesiącu (%) (95% CI)</b>	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3% (29,0%; 41,7%)	55,7% (51,0%; 60,2%)	34,5% (28,3%; 40,8%)
<b>PFS w 18 miesiącu (%) (95% CI)</b>	44,2% (37,7%; 50,5%)	27,0% (19,9%; 34,5%)	49,1% (44,2%; 53,8%)	27,5% (21,6%; 33,6%)
<b>PFS w 48 miesiącu (%) (95% CI)</b>			35,0% (29,9%; 40,1%)	19,9% (14,4%; 26,1%)
<b>PFS w 60 miesiącu (%) (95% CI)</b>			33,1% (28,0%; 38,2%)	19,0% (13,6%; 25,2%)
<b>PFS2<sup>c</sup></b>				
<b>Mediana PFS2 (miesiące) (95% CI)</b>	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)			
wartość p	p < 0,0001			

<sup>a</sup> Analiza podstawowa PFS z datą odcięcia danych 13 lutego 2017. Analiza podstawowa OS oraz PFS2 z datą odcięcia danych 22 marca 2018.

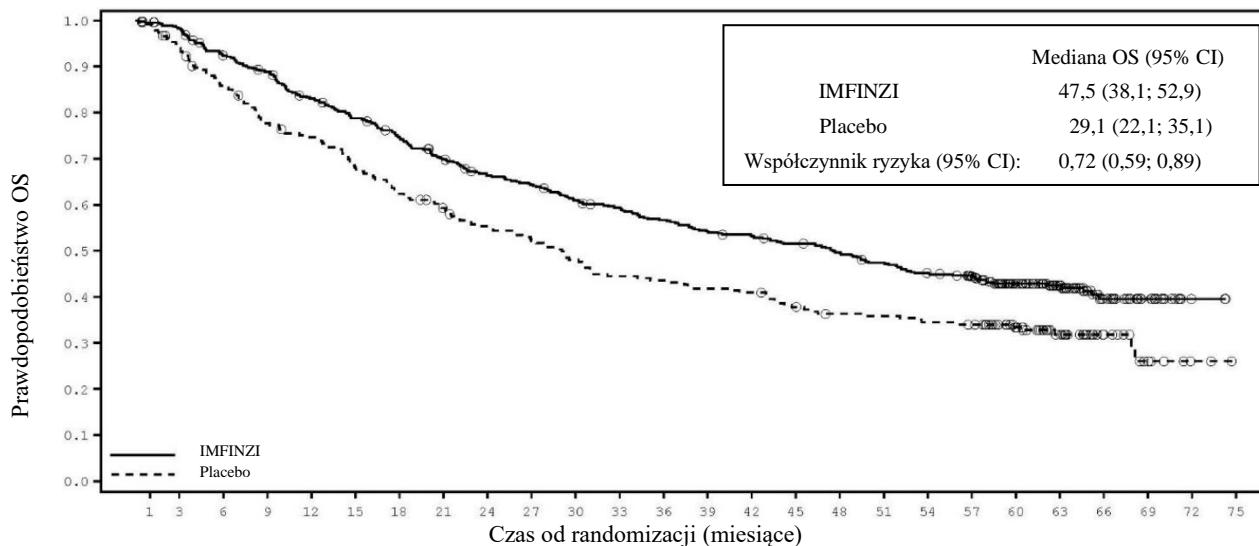
<sup>b</sup> Analiza obserwacyjna OS oraz PFS z datą odcięcia danych 11 stycznia 2021.

<sup>c</sup> PFS2 zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty drugiej progresji (zdefiniowanej wg lokalnych standardów praktyki klinicznej) lub zgonu.

NR: Nie osiągnięto.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS z analizy 5-letniej obserwacji przedstawiono na rycinach 1 i 2.

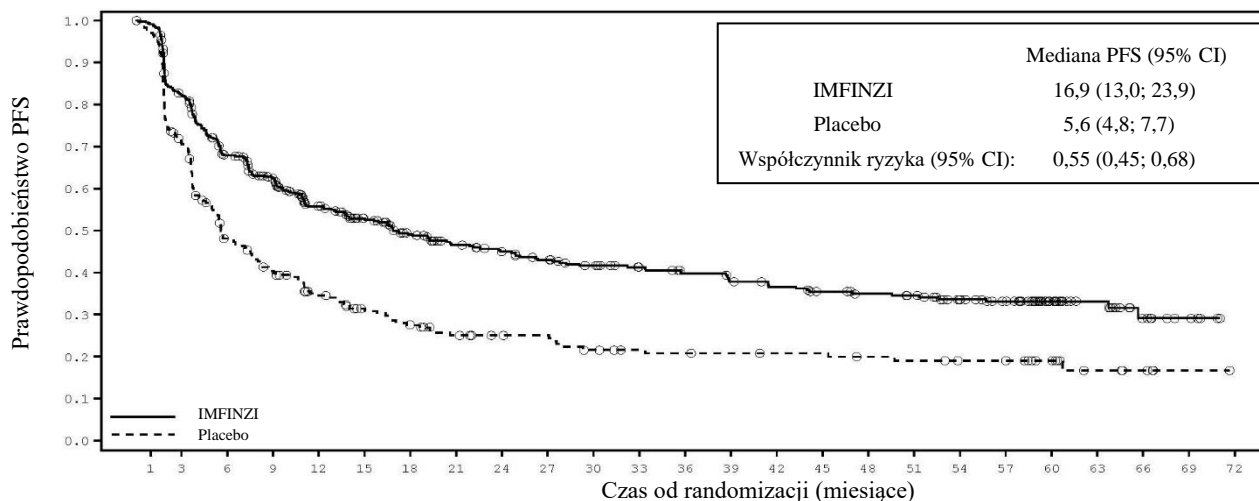
**Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS**



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

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

**Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS**



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

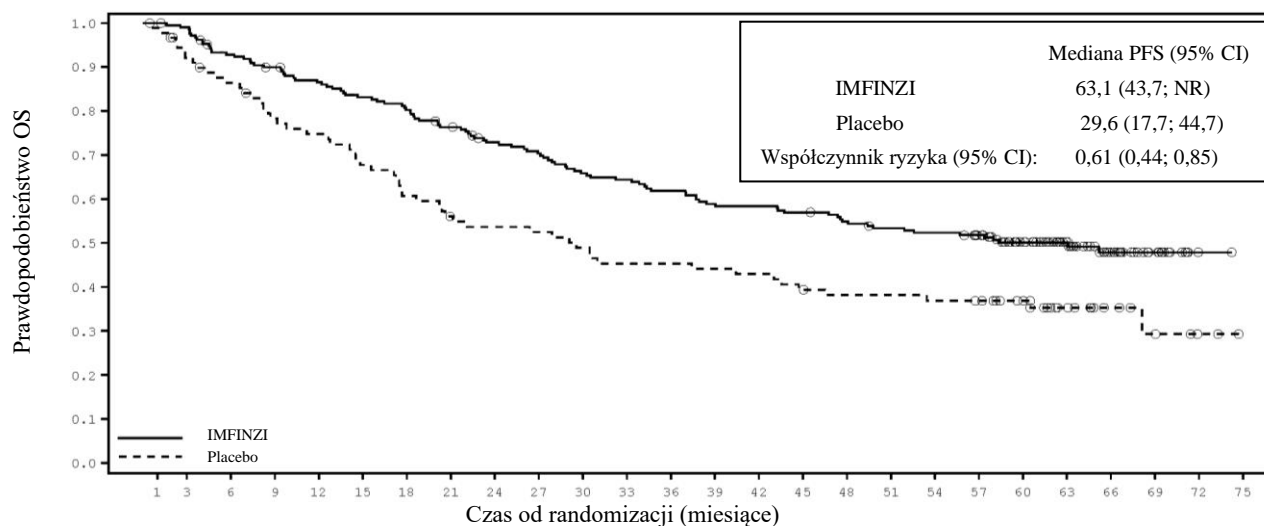
Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

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 nieznany). Wyniki dla PFS i OS z analizy 5-letniej obserwacji zostały przedstawione na Rycinach 3, 4, 5 oraz 6.

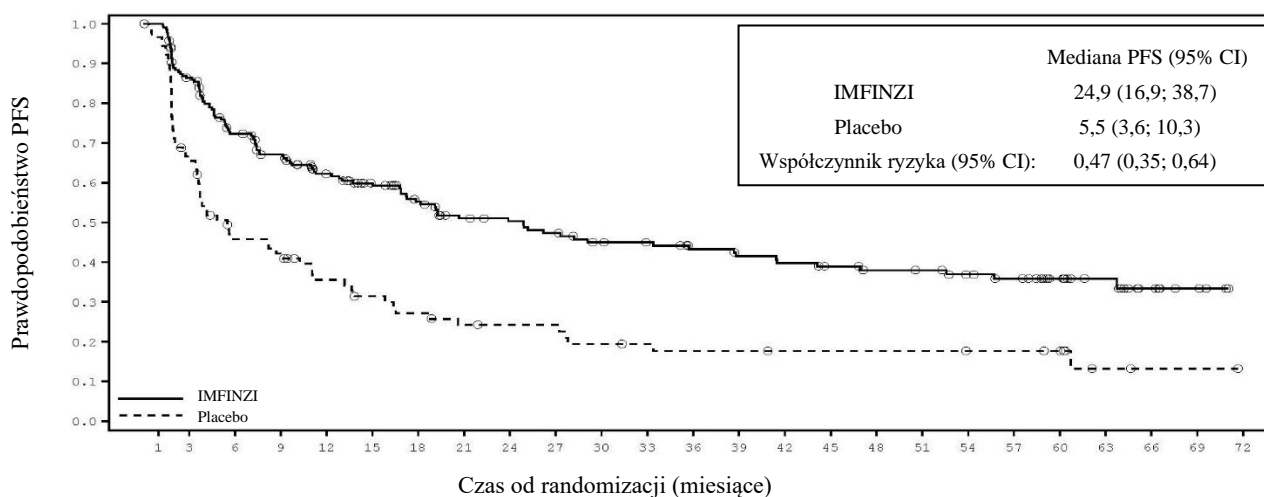
**Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 TC  $\geq 1\%$**



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

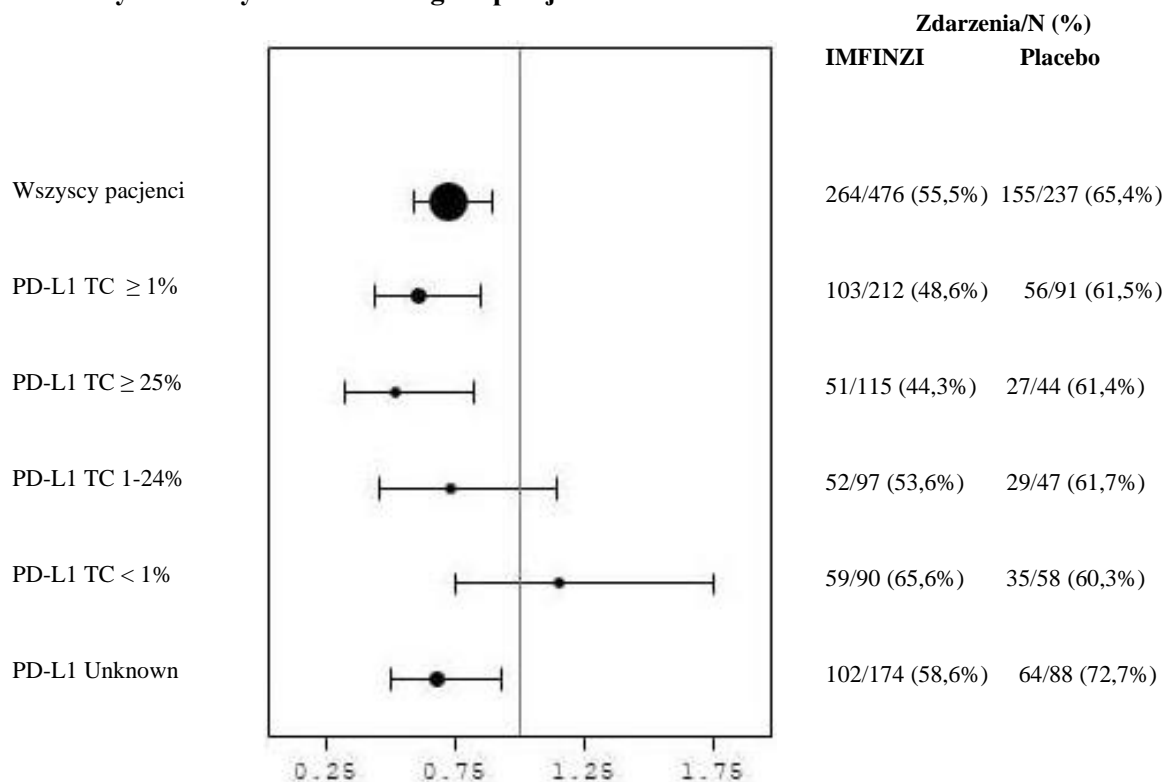
**Rycina 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 TC  $\geq 1\%$**



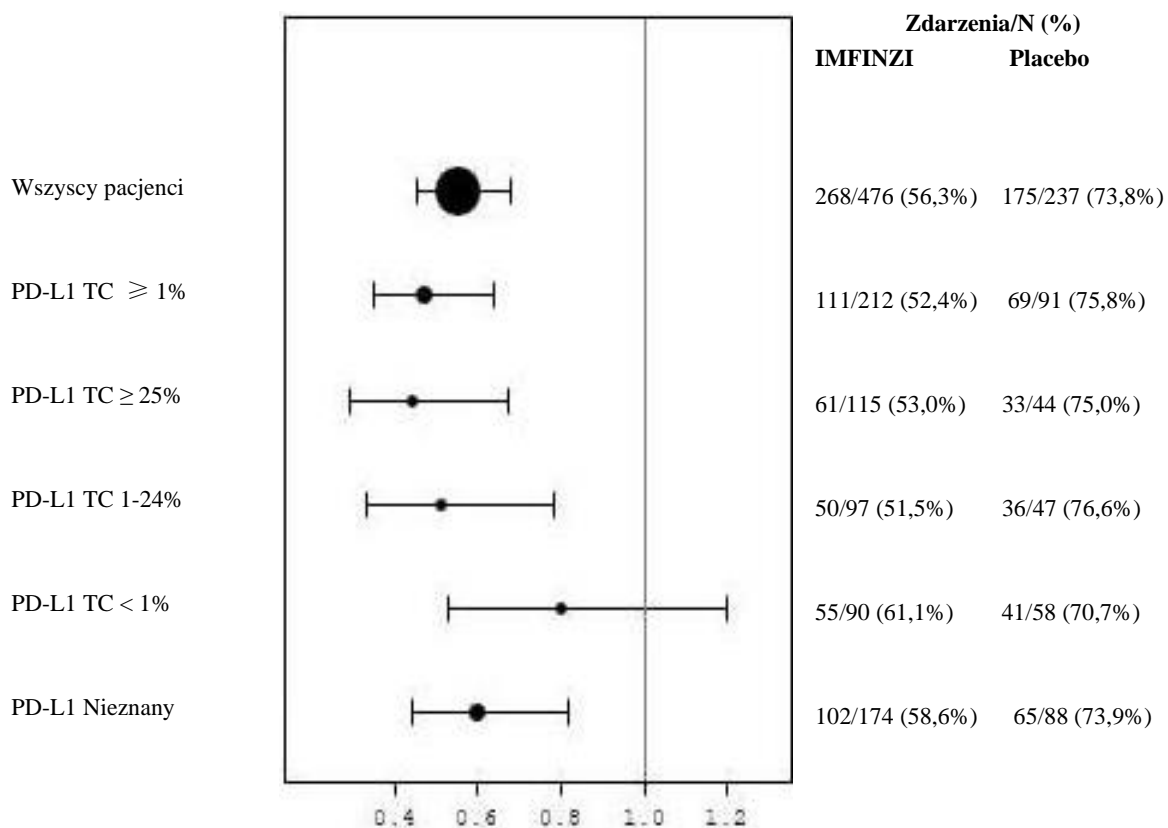
Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

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

**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).

#### *DRP – badanie CASPIAN*

Badanie CASPIAN miało na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego IMFINZI podawanego z tremelimumabem lub bez tremelimumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną. Badanie CASPIAN było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem z udziałem 805 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozległym DRP i stanem sprawności według WHO/ECOG wynoszącym 0 lub 1, masą ciała >30 kg, kwalifikujących się do chemioterapii opartej na związkach platyny w pierwszej linii leczenia DRP, których przewidywana długość życia wynosiła  $\geq$  12 tygodni, z co najmniej jedną zmianą docelową według kryteriów RECIST 1.1 oraz odpowiednią czynnością narządów i szpiku kostnego. Pacjenci z bezobjawowymi lub leczonymi przerzutami do mózgu spełniali kryteria włączenia. Z badania wykluczono pacjentów z radioterapią klatki piersiowej w wywiadzie; czynnym pierwotnym niedoborem odporności w wywiadzie; zaburzeniami autoimmunologicznymi w tym zespołem paranowotworowym (PNS); czynnymi lub występującymi wcześniej potwierdzonymi zaburzeniami autoimmunologicznymi lub zapalnymi; stosowaniem leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem HIV; bądź pacjentów otrzymujących żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu leczenia produktem IMFINZI.

Randomizację poddano stratyfikacji według zaplanowanej terapii opartej na związkach platyny (karboplatyna lub cisplatiną) w cyklu 1.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do następujących grup leczenia:

- Grupa 1: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatiną
- Grupa 2: IMFINZI 1500 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatiną
- Grupa 3: Karboplatyna (AUC 5 lub 6 mg/ml/min) lub cisplatiną (75-80 mg/m<sup>2</sup> pc.) w dniu 1 i etopozyd (80-100 mg/m<sup>2</sup> pc.) dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 – 6 cykli.

W przypadku pacjentów przydzielonych losowo do Grupy 1 i 2 podawanie etopozydu i karboplatyny lub cisplatiną było ograniczone do 4 cykli w schemacie podawania co 3 tygodnie następujących po randomizacji. Monoterapię produktem IMFINZI kontynuowano co 4 tygodnie aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Podawanie produktu

IMFINZI w monoterapii było dozwolone po wystąpieniu progresji choroby, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i jeśli w opinii badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne z kontynuacji leczenia.

Pacjenci przydzieleni losowo do Grupy 3 mogli otrzymać łącznie do 6 cykli etopozydu i karboplatyny lub cisplatyny. Po zakończeniu leczenia etopozydem + związkami platyny, PCI było dozwolone wyłącznie w Grupie 3 według decyzji badacza.

Oceny guza przeprowadzano w tygodniu 6 i w tygodniu 12 od daty randomizacji, a następnie co 8 tygodni do czasu potwierdzenia obiektywnej progresji choroby. Oceny przeżycia przeprowadzano co 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były: przeżycie całkowite (OS) po zastosowaniu produktu leczniczego IMFINZI + etopozyd + związek platyny (Grupa 2) w porównaniu z samym etopozydem + związek platyny (Grupa 3) oraz produktu leczniczego IMFINZI + tremelimumab + etopozyd + związek platyny (Grupa 1) w por. z samym etopozydem + związek platyny (Grupa 3). Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Inne drugorzędowe punkty końcowe to obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR), OS i PFS w wyznaczonych punktach odniesienia oraz wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów (PRO). PFS i ORR były oceniane z uwzględnieniem oceny badacza według kryteriów RECIST w.1.1.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy dwiema grupami badania (268 pacjentów w Grupie 2 i 269 pacjentów w Grupie 3). Wyjściowe dane demograficzne całej populacji badania były następujące: mężczyźni (69,6%), wiek  $\geq$  65 lat (39,6%), mediana wieku 63 lata (zakres: 28 do 82 lat), rasa biała (83,8%), rasa żółta (14,5%), rasa czarna lub Afroamerykanie (0,9%), inne (0,6%), osoby niebędące pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego (96,1%), obecni lub dawni palacze tytoniu (93,1%), osoby nigdy niepalące (6,9%), stan sprawności według WHO/ECOG 0 (35,2%), stan sprawności według WHO/ECOG 1 (64,8%), stadium IV 90,3%, 24,6% pacjentów otrzymywało cisplatynę, a 74,1% pacjentów otrzymywało karboplatynę. W Grupie 3 56,8% pacjentów otrzymało 6 cykli etopozydu + związek platyny i 7,8% pacjentów otrzymywało PCI.

W planowej analizie etapowej (pierwotnej) badanie wykazało istotną statystycznie poprawę OS po zastosowaniu produktu leczniczego IMFINZI + etopozyd + związek platyny (Grupa 2) w por. z samym etopozydem + związek platyny (Grupa 3) [HR=0,73 (95% CI: 0,591; 0,909), p=0,0047]. Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań znamienności leczenie produktem IMFINZI + etopozyd + związek platyny wykazało poprawę PFS w por. z leczeniem samym etopozydem + związek platyny [HR=0,78 (95% CI: 0,645; 0,936)].

W planowej analizie okresu obserwacji (mediana: 25,1 miesiąca) leczenie produktem IMFINZI + etopozyd + związek platyny (Grupa 2) w por. z etopozydem + związek platyny (Grupa 3) nadal wykazywało poprawę OS. Wyniki dotyczące OS, PFS, ORR i DoR uzyskane podczas planowej analizy okresu obserwacji zostały podsumowane w Tabeli 5; krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające OS i PFS pokazano na Rycinach 7 i 8.

**Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASPIAN<sup>a</sup>**

	<b>Grupa 2: IMFINZI + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna (n=268)</b>	<b>Grupa 3: etopozyd + karboplatyna lub cisplatyna (n=269)</b>
<b>OS</b>		
Liczba zgonów (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
<b>Mediana OS (miesiące) (95% CI)</b>	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,75 (0,625; 0,910)	
Wartość p <sup>c</sup>	0,0032	



<b>OS po 18 miesiącach (%) (95% CI)</b>	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
<b>PFS</b>		
Liczba zdarzeń (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
<b>Mediana PFS (miesiące) (95% CI)</b>	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,80 (0,665; 0,959)	
<b>PFS po 6 miesiącach (%) (95% CI)</b>	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)
<b>PFS po 12 miesiącach (%) (95% CI)</b>	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)
<b>ORR n (%) (95% CI)<sup>d</sup></b>	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)
Odpowiedź całkowita n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
Odpowiedź częściowa n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
<b>Mediana DoR (miesiące) (95% CI)<sup>d,e</sup></b>	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)

<sup>a</sup> Analiza OS, PFS, ORR i DoR w okresie obserwacji w dniu zakończenia zbierania danych 27 stycznia 2020 r.

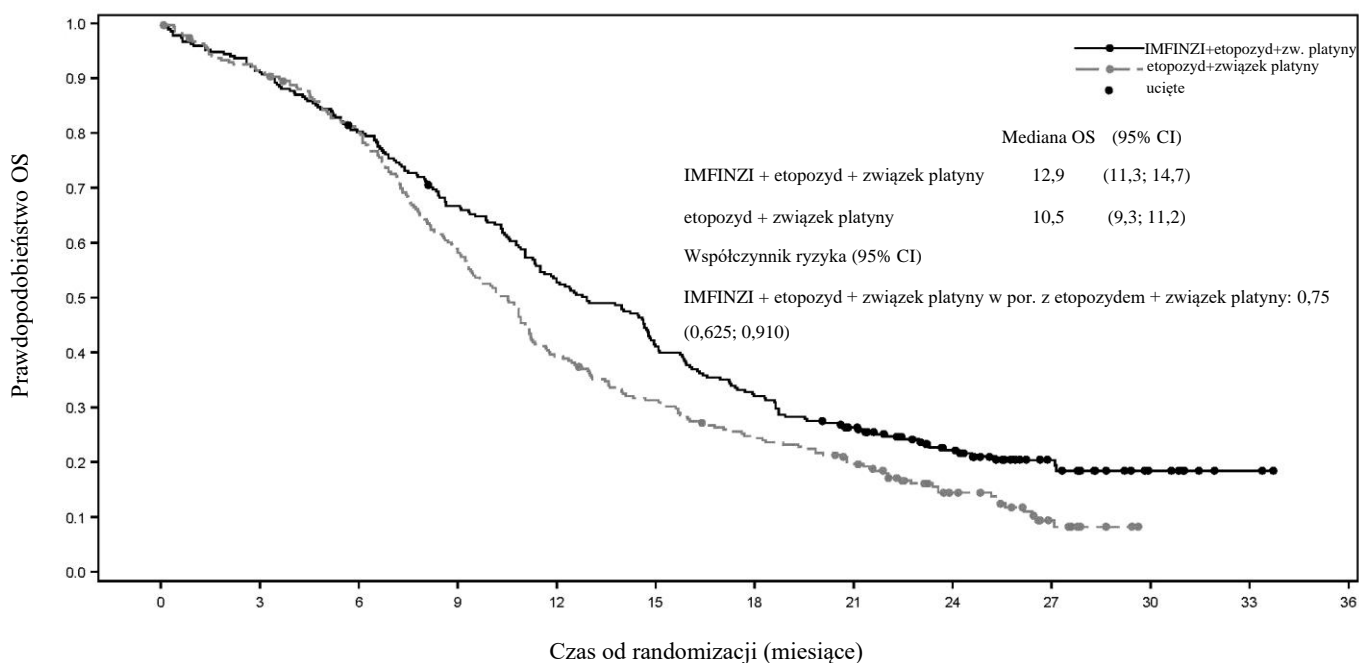
<sup>b</sup> Analizę przeprowadzono przy użyciu stratyfikowanego logarytmicznego testu rang, z korektą uwzględniającą planowaną terapię związkami platyny w cyklu 1 (karboplatyna lub cisplatyna) oraz za pomocą testów rang w podejściu asocjacyjnym.

<sup>c</sup> W analizie etapowej (w dniu zakończenia zbierania danych 11 marca 2019 r.) wartość p dla OS wyniosła 0,0047, co stanowi granicę deklarowanej istotności statystycznej 0,0178 dla alfa= 4% ogólnej 2-stronnej alfa, na podstawie funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lana-DeMetsa z granicą O'Briena Fleminga z rzeczywistą liczbą obserwowanych zdarzeń.

<sup>d</sup> Potwierdzona odpowiedź obiektywna.

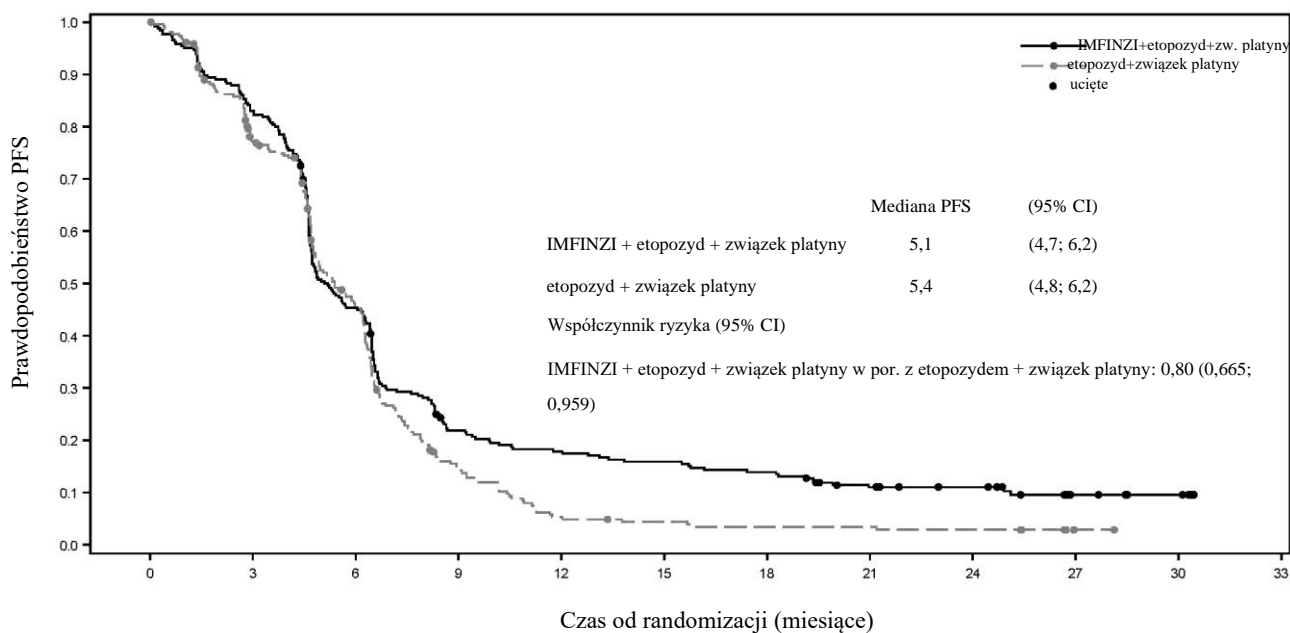
<sup>e</sup> Analiza post-hoc.

### Rycina 7. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS



Liczba pacjentów podlegających ryzyku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
IMFINZI + etopozyd + związek platyny	268	244	214	177	140	109	85	66	41	21	8	2	0
etopozyd + związek platyny	269	243	212	156	104	82	64	48	24	8	0	0	0

**Rycina 8. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS**



Liczba pacjentów z ryzykiem	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etopozyd + zw. platyny	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etopozyd + zw. platyny	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

#### Analiza podgrup

Poprawa OS na korzyść pacjentów otrzymujących leczenie produktem IMFINZI + etopozyd + związek platyny w porównaniu z pacjentami otrzymującymi sam etopozyd + związek platyny była konsekwentnie obserwowana we wszystkich predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na dane demograficzne, region geograficzny, stosowanie karboplatyny lub cisplatyny i charakterystykę choroby.

#### 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 (PK) durwalumabu oceniano zarówno w odniesieniu do produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią.

Farmakokinetykę durwalumabu badano u 2903 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 w monoterapii. Ekspozycja farmakokinetyczna wzrastała bardziej niż proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka nieliniowa) przy dawkach < 3 mg/kg mc., oraz proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka liniowa) przy dawkach  $\geq$  3 mg/kg mc. Stan stacjonarny osiągnano po ok. 16 tygodniach. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 1878 pacjentów otrzymujących monoterapię durwalumabem w dawkach z zakresu  $\geq$  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. Nie stwierdzono klinicznie znaczącej różnicy pomiędzy PK durwalumabu podawanego w

monoterapii a PK durwalumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią. 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 (31-149 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 ~~zaburzenia~~ zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny  $>$  1,5 do  $3 \times$  GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) lub ciężkiego ~~zaburzenia~~ zaburzenia 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 łącznie, 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**

Histydyna  
Histydyny 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

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność do 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i do 24 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) od czasu sporządzenia.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik, a produkt może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C), chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **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 fiolki (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 fiolce.

#### Podawanie

- Roztwór do infuzji należy podawać dożylnie przez 1 godzinę 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 fiolka  
EU/1/18/1322/001 500 mg fiolka

#### **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 marca 2022

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