

Reference:

1. IMFINZI, Souhrn údajů o přípravku.
2. Data SUKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na: www.sukl.cz.

*u pacientů s expresí PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk.

Ad.1

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMFINZI 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg.

Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg.

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg.

Durvalumab je produkován v savcích buňkách (ovariálními buňkami čínských křečků) technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. Roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 400 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMFINZI v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny (viz bod 5.1).

Přípravek IMFINZI v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou, je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stádiu (ES-SCLC).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou rakoviny.

PD-L1 testování u pacientů s lokálně pokročilým NSCLC

Pacienti s lokálně pokročilým NSCLC mají být před léčbou vyšetřeni na expresi PD-L1 nádorovými buňkami a potvrzenou validovaným testem (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku IMFINZI v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií je uvedena v tabulce 1. Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny.

Tabulka 1. Doporučená dávka přípravku IMFINZI

Indikace	Doporučená dávka přípravku IMFINZI	Trvání léčby
Lokálně pokročilý NSCLC	10 mg/kg každé 2 týdny	Do progresse onemocnění, do nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců ^a
ES-SCLC	1500 mg ^b v kombinaci s chemoterapií ^{c,d} každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii	Do progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity

^a Doporučuje se pokračovat v léčbě klinicky stabilizovaných pacientů s projevy progresse onemocnění při zahájení léčby do potvrzení progresse onemocnění.

^b Pacienti s tělesnou hmotností 30 kg nebo nižší musí dostávat dávku odvozenou od tělesné hmotnosti, což odpovídá dávce přípravku IMFINZI 20 mg/kg v kombinaci s chemoterapií každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech, následně 20 mg/kg každé 4 týdny v monoterapii do zvýšení tělesné hmotnosti na více než 30 kg.

^c Podejte přípravek IMFINZI před chemoterapií ve stejný den.

^d Pokud se přípravek IMFINZI podává v kombinaci s chemoterapií, přečtěte si informace o dávkování v informacích o přípravku pro etoposid a karboplatinu, resp. cisplatinu.

Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí pozdržení dávky nebo přerušení podávání přípravku.

Doporučení pro management imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsána v tabulce 2 (viz bod 4).

Tabulka 2. Doporučené úpravy léčby pro přípravek IMFINZI a doporučení pro vedení léčby

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby přípravkem IMFINZI	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
Imunitně podmíněná pneumonitida/intersticiální plicní onemocnění	Stupeň 2	Pozdržení dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper (postupné snižování dávky)
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé přerušení léčby	1 až 4 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby přípravkem IMFINZI	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
Imunitně podmíněná hepatitida	Stupeň 2 s ALT nebo AST > 3-5x ULN a/nebo celkový bilirubin > 1,5-3x ULN	Pozdržení dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 3 s AST nebo ALT > 5-≤ 8x ULN nebo celkový bilirubin > 3-≤ 5x ULN		
	Stupeň 3 s AST nebo ALT > 8x ULN nebo celkový bilirubin > 5x ULN	Trvalé přerušení léčby	
	Souběžný ALT nebo AST > 3x ULN a celkový bilirubin > 2x ULN bez jiné příčiny		
Imunitně podmíněná kolitida nebo průjem	Stupeň 2	Pozdržení dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé přerušení léčby	
Imunitně podmíněná hypertyreóza, zánět štítné žlázy	Stupeň 2-4	Pozdržení dávky do klinické stabilizace	Symptomatická léčba, viz bod 4.8
Imunitně podmíněná hypotyreóza	Stupeň 2-4	Beze změny	Zahájení náhrady hormonů štítné žlázy podle klinického stavu
Imunitně podmíněná insuficience nadledvin nebo hypofyzitida/hypopituitarismus	Stupeň 2-4	Pozdržení dávky do klinické stabilizace	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní, následný taper a náhrada hormonů podle klinického stavu

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby přípravkem IMFINZI	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu	Stupeň 2-4	Beze změny	Zahájení léčby inzulínem podle klinického stavu
Imunitně podmíněná nefritida	Stupeň 2 s kreatininem v séru > 1,5-3x (ULN nebo výchozí hodnota)	Pozdržení dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 3 s kreatininem v séru > 3x výchozí hodnota nebo > 3-6x ULN; Stupeň 4 s kreatininem v séru > 6x ULN	Trvalé přerušení léčby	
Imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu)	Stupeň 2 po dobu > 1 týden	Pozdržení dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 3		
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby	
Imunitně podmíněná myokarditida	Stupeň 2	Pozdržení dávky ^b	Zahájení léčby 2 až 4 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 3 nebo 4, nebo jakýkoliv stupeň s pozitivní biopsií	Trvalé přerušení léčby	
Imunitně podmíněná myozitida/polymyozitida	Stupeň 2 nebo 3	Pozdržení dávky ^c	Zahájení léčby 1 až 4 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní a následný taper
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby ^c	
Reakce na podání infuze	Stupeň 1 nebo 2	Přerušit nebo zpomalit rychlost infuze	Zvážit premedikaci k profylaxi reakcí na podání infuze
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé přerušení léčby	
Infekce	Stupeň 3 nebo 4	Pozdržení dávky do klinické stabilizace	
Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 3	Pozdržení dávky ^d	Zvážit podání 1 mg/kg/den až 4 mg/kg/den prednisonu
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby ^d	

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby přípravkem IMFINZI	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
			nebo ekvivalentní a následný taper

^a Běžná terminologická kritéria pro nežádoucí příhody („Common Terminology Criteria for Adverse Events“), verze 4.03. ALT: alaninaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN: horní hranice normálu.

^b Pokud nedojde ke zlepšení v průběhu 3 až 5 dnů i přes léčbu kortikoidy, má být ihned zahájena další imunosupresivní léčba. Po úpravě stavu (stupeň 0), má se zahájit kortikosteroidní taper a pokračováno po dobu nejméně 1 měsíc. Podle klinického stavu lze poté znovu nasadit přípravek IMFINZI.

^c Pokud po 30 dnech nedojde k odeznění nežádoucích účinků na stupeň ≤ 1 , nebo jsou přítomny známky respirační nedostatečnosti, má se léčba přípravkem IMFINZI trvale přerušit.

^d V případě myasthenia gravis, pokud se vyskytují známky svalové slabosti nebo respirační insuficience, má být léčba přípravkem IMFINZI trvale ukončena.

U imunitně podmíněných podezření na nežádoucí účinky je třeba provést adekvátní vyhodnocení k potvrzení příčin nebo vyloučení alternativních příčin. Jestliže dojde ke zhoršení stavu nebo nedojde ke zlepšení, je na zvážení zvýšení dávky kortikosteroidů a/nebo podání dalších systémových imunosupresiv. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 má být zahájen kortikosteroidový taper a pokračovat v něm po dobu alespoň 1 měsíce. Následně lze pokračovat v léčbě přípravkem IMFINZI, pokud jsou nežádoucí účinky na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla snížena na ≤ 10 mg prednisonu za den nebo ekvivalentní. Léčbu přípravkem IMFINZI je nutné trvale přerušit při opakování imunitně podmíněných nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 (závažné nebo život ohrožující).

O pozdržení dávky přípravku IMFINZI je nutné uvažovat u nežádoucích účinků stupně 2 a 3, které nejsou imunitně podmíněné, dokud neodezní na stupeň 1 nebo na výchozí úroveň. Léčbu přípravkem IMFINZI je nutné trvale přerušit u nežádoucích účinků stupně 4 (s výjimkou laboratorních odchylek stupně 4, u kterých je nutné rozhodnutí o přerušení léčby opřít o posouzení doprovodných klinických známek/symptomů a klinický úsudek).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku IMFINZI u dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší populace

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.1). Údaje o pacientech ve věku 85 let nebo starších jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování přípravku IMFINZI. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené, aby bylo možno vyvodit závěry o této populaci (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování přípravku IMFINZI, protože se nepředpokládá změna v expozici. Údaje o pacientech se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater jsou příliš omezené, aby bylo možné vyvodit definitivní závěry o této populaci (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek IMFINZI je určen k intravenóznímu použití. Podává se jako intravenózní infuze během 1 hodiny (viz bod 6.6).

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dohledatelnost

S cílem zlepšit dohledatelnost biologických léčivých přípravků má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny.

Radiační pneumonitida je často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii plic a klinický obraz pneumonitidy a radiační pneumonitidy je velmi podobný. U pacientů ve studii PACIFIC, kteří ukončili léčbu nejméně 2 cykly souběžné chemo-radiační terapie během 1 až 42 dnů před zahájením studie, se pneumonitida nebo radiační pneumonitida vyskytla u 161 pacientů (33,9 %) léčených přípravkem IMFINZI a u 58 pacientů (24,8 %) ve skupině s placebem, včetně stupně 3 (3,4 % vs. 3,0 %) a stupně 5 (1,1 % vs. 1,7 %) (viz bod 4.8).

U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiační pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním, přičemž léčba má být vedena podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Před používáním přípravku IMFINZI a pravidelně během léčby mají být pacienti sledováni na abnormální výsledky jaterních testů a podle potřeby v závislosti na klinickém stavu. Imunitně podmíněná hepatitida má být léčena podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky kolitidy nebo průjem a léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a zánět štítné žlázy

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI, se objevila imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a zánět štítné žlázy. Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu. Léčba imunitně podmíněné hypotyreózy, hypertyreózy a zánětu štítné žlázy má být vedena podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná insuficience nadledvin

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná nedostatečnost nadledvin (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy nedostatečnosti nadledvin. Pacienti se symptomatickou nedostatečností nadledvin mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytl imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu. Pacienti s diabetem 1. typu mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná hypofyzitida nebo hypopituitarismus (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu. Pacienti se symptomy hypofyzitidy nebo hypopituitarismu mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná nefritida

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby přípravkem IMFINZI a mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná vyrážka

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni na klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy a léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku přípravku IMFINZI se mohou vyskytnout další možné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem IMFINZI v monoterapii: myasthenia gravis, myokarditida, myozitida, polymyozitida, meningitida, encefalitida a Guillainův-Barrého syndrom. U pacientů v klinickém studijním programu byly hlášeny případy pankreatitidy. Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky a mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2 pro jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky.

Reakce související s podáním infuze

Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze. U pacientů léčených přípravkem IMFINZI byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s podáním infuze (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky související s podáním infuze mají být léčeny podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Následující pacienti nebyly zařazeni do klinických studií: výchozí skóre výkonnosti podle ECOG ≥ 2 ; stávající nebo dříve dokumentované autoimunitní onemocnění do 2 let od zahájení studie; anamnéza imunodeficience; anamnéza těžkých imunitně podmíněných nežádoucích účinků; zdravotní stavy vyžadující podávání systémových imunosupresiv s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentní); nekontrolované interkurentní nemoci; aktivní tuberkulóza nebo hepatitida B nebo C nebo infekce HIV nebo pacienti, kterým byla podána živá oslabená vakcína do 30 dnů před zahájením nebo po zahájení léčby přípravkem IMFINZI. Pokud nejsou údaje dostupné, má být u této populace pacientů durvalumab používán s opatrností a po pečlivém zvážení potenciálního přínosu/rizika u každého pacienta. Bezpečnost profylaktického ozáření kraniální oblasti (PCI) souběžně s podáváním přípravku IMFINZI u pacientů s ES-SCLC není známa.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentní), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti

durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

U durvalumabu nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické (PK) interakční studie typu lék-lék. Vzhledem k tomu, že primárními eliminačními cestami durvalumabu je katabolismus proteinů v retikuloendoteliálním systému nebo přeměny v cílových buňkách, nejsou očekávány žádné metabolické interakce typu lék-lék. Ve studii CASPIAN byly hodnoceny PK interakce typu lék-lék mezi durvalumabem a chemoterapií a ukázalo se, že souběžná léčba durvalumabem neovlivnila PK etoposidu, karboplatiny nebo cisplatinu. Na základě populační PK analýzy souběžná chemoterapie významně neovlivnila PK durvalumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o použití durvalumabu u těhotných žen. Na základě mechanismu účinku může mít durvalumab vliv na udržení těhotenství a u alogenního modelu březosti u myši bylo prokázáno, že blokáda signální cesty PD-L1 má za následek zvýšení výskytu potratů. Studie na zvířatech s durvalumabem neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je známo, že lidský IgG1 prochází placentární bariérou a placentární přestup durvalumabu byl potvrzen ve studiích na zvířatech. Durvalumab může způsobit poškození plodu při podávání v průběhu těhotenství a nedoporučuje se podávání v průběhu těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci a po dobu nejméně 3 měsíců po podání poslední dávky.

Kojení

Není známo, zda je durvalumab vylučován do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u makaků (*Cynomolgus*) uvádí nízké hladiny durvalumabu v mateřském mléce 28. den po vrhu (viz bod 5.3). U člověka mohou protilátky prostupovat do mateřského mléka, ale možnost a rozsah ohrožení kojence nejsou známy. Toto riziko však nelze vyloučit. Ženám se doporučuje přerušit kojení v průběhu léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky.

Fertilita

Neexistují žádné údaje o potenciálních účincích durvalumabu na fertilitu u lidí nebo u zvířat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Durvalumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii je odvozena od souhrnných údajů u 3006 pacientů a několika typů nádorů. Přípravek IMFINZI byl podáván v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny.

Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly kašel/productivní kašel (21,5 %), průjem (16,3 %), vyrážka (16,0 %), pyrexie (13,8 %), infekce horních cest dýchacích (13,5 %), bolest břicha (13,5 %), 12,7 %), svědění (10,8 %) a hypotyreóza (10,1 %).

Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií je odvozena od údajů u 265 pacientů se SCLC. Přípravek IMFINZI byl podáván v dávce 1500 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií, po které následovala monoterapie každé 4 týdny. Nejčastější (> 20 %)

nežádoucí účinky byly neutropenie (48,7 %), anémie (38,5 %), nauzea (33,6 %), únava (32,1 %), alopecie (31,3 %), trombocytopenie (21,1 %) a leukopenie (20,0 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 3 uvádí výskyt nežádoucích účinků v souhrnném souboru bezpečnostních dat pro monoterapii a u pacientů léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s chemoterapií ve studii CASPIAN.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů v MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající frekvencí. Odpovídající kategorie frekvencí pro každý nežádoucí účinek jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem IMFINZI v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií

	IMFINZI v monoterapii			IMFINZI v kombinaci s chemoterapií		
	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3-4 (%)	Stupeň 3-4 (%)	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3-4 (%)	Stupeň 3-4 (%)
Infekce a infestace						
Infekce horních cest dýchacích ^a	Velmi časté	13,5	0,2	Časté	9,1	0,4
Pneumonie ^{b,c}	Časté	8,9	3,5	Časté	5,7	1,9
Orální kandidóza	Časté	2,1	0	Méně časté	0,8	0
Infekce zubů a měkkých tkání ústní dutiny ^d	Časté	1,7	<0,1	Časté	1,1	0
Chřipka	Časté	1,6	<0,1	Méně časté	0,4	0
Poruchy krve a lymfatického systému						
Neutropenie ^e				Velmi časté	48,7	29,1
Anémie				Velmi časté	38,5	9,1
Trombocytopenie ^f				Velmi časté	21,1	6,8
Leukopenie ^g				Velmi časté	20,0	7,9
Febrilní neutropenie				Časté	6,4	5,3
Pancytopenie				Časté	3,0	1,5
Endokrinní poruchy						
Hypotyreóza ^h	Velmi časté	10,1	0,2	Časté	9,4	0
Hypertyreóza ⁱ	Časté	4,6	0	Časté	9,8	0
Zánět štítné žlázy ^j	Méně časté	0,8	<0,1	Časté	1,5	0
Adrenální insuficience	Méně časté	0,6	<0,1	Časté	1,1	0
Diabetes mellitus 1. typu	Vzácné	<0,1	<0,1	Méně časté	0,8	0,8
Hypofyzitida/ Hypopituitarismus	Vzácné	<0,1	<0,1			
Diabetes insipidus	Vzácné	<0,1	<0,1			
Poruchy metabolismu a výživy						
Snížená chuť k jídlu				Velmi časté	18,1	0,8
Poruchy nervového systému						
Myasthenia gravis	Vzácné ^k	<0,1				
Neinfekční encefalitida ^l	Není známo					
Meningitida ^m	Vzácné	<0,1	<0,1			
Guillainův-Barrého syndrom	Není známo					
Srdeční poruchy						
Myokarditida	Vzácné	<0,1	<0,1			

	IMFINZI v monoterapii			IMFINZI v kombinaci s chemoterapií		
	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3-4 (%)	Stupeň 3-4 (%)	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3-4 (%)	Stupeň 3-4 (%)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy						
Kašel/produktivní kašel ^l	Velmi časté	21,5	0,4	Velmi časté	14,7	0,8
Pneumonitida ^b	Časté	3,8	0,9	Časté	2,6	0,8
Dysfonie	Časté	3,1	<0,1	Méně časté	0,8	0
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	0,6	0,1	Méně časté	0,8	0
Gastrointestinální poruchy						
Průjem	Velmi časté	16,3	0,6	Časté	9,8	1,1
Bolest břicha ⁿ	Velmi časté	12,7	1,8	Časté	8,7	0,4
Kolitida ^o	Méně časté	0,9	0,3	Méně časté	0,8	0
Nauzea				Velmi časté	33,6	0,4
Zácpa				Velmi časté	16,6	0,8
Zvracení				Velmi časté	14,7	0
Stomatitida ^p				Časté	6,0	0,4
Poruchy jater a žlučových cest						
Aspartátaminotransferáza zvýšená nebo alaninaminotransferáza zvýšená ^q	Časté	8,1	2,3	Časté	8,7	1,9
Hepatitida ^{s,r}	Méně časté	0,8	0,4	Časté	1,9	1,1
Poruchy kůže a podkožní tkáň						
Vyrážka ^s	Velmi časté	16,0	0,6	Časté	9,4	0
Pruritus ^t	Velmi časté	10,8	<0,1	Časté	7,5	0
Noční poty	Časté	1,6	<0,1	Méně časté	0,4	0
Dermatitida	Méně časté	0,7	<0,1	Časté	1,5	0
Alopecie				Velmi časté	31,3	1,1
Pemfigoid ^u	Vzácné	<0,1	0			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň						
Myalgie	Časté	5,9	<0,1	Časté	3,4	0
Myozitida	Méně časté	0,2	<0,1			
Polymyozitida	Vzácné ^t	<0,1	<0,1			
Poruchy ledvin a močových cest						
Kreatinin v krvi zvýšený	Časté	3,5	<0,1	Časté	1,9	0
Dysurie	Časté	1,3	0	Časté	1,9	0
Nefritida ^w	Méně časté	0,3	<0,1			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						
Pyrexie	Velmi časté	13,8	0,3	Časté	8,3	0
Periferní edém ^x	Časté	9,7	0,3	Časté	6,4	0,8
Únava ^y				Velmi časté	32,1	3,4
Poranění, otravy a procedurální komplikace						
Reakce spojená s infuzí ^z	Časté	1,6	0,2	Časté	1,9	0,4

^a zahrnuje laryngitidu, nazofaryngitidu, peritonzilární absces, faryngitidu, rinitidu, sinusitidu, tonzilitidu, tracheobronchitidu a infekci horních cest dýchacích.

^b zahrnuje infekci plic, pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, pneumonii, pneumonii způsobenou adenoviry, bakteriální pneumonii, pneumonii vyvolanou cytomegaloviry, hemofilovou pneumonii, pneumokokovou pneumonii, streptokokovou pneumonii, kandidovou pneumonii a pneumonii způsobenou rodem *Legionella*.

^c zahrnuje fatální případy.

- ^d zahrnuje gingivitidu, infekci dutiny ústní, periodontitidu, zubní pulpitidu, zubní absces a zubní infekci.
- ^e zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů
- ^f zahrnuje trombocytopenii a snížený počet trombocytů
- ^g zahrnuje leukopenii a snížený počet leukocytů
- ^h zahrnuje autoimunitní hypotyreózu, hypotyreózu
- ⁱ zahrnuje hypertyreózu a Basedowovu chorobu
- ^j zahrnuje autoimunitní zánět štítné žlázy, zánět štítné žlázy a subakutní zánět štítné žlázy
- ^k hlášená frekvence výskytu v klinických studiích sponzorovaných AstraZeneca mimo souhrnný soubor dat je vzácná, žádné příhody nebyly ve stupni > 2.
- ^l zahrnuje autoimunitní encefalitidu a encefalitidu
- ^m zahrnuje meningitidu a neinfekční meningitidu
- ⁿ zahrnuje bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha a bolest v boku.
- ^o zahrnuje kolitidu, enteritidu, enterokolitidu a proktitidu
- ^p zahrnuje stomatitidu a zánět sliznice
- ^q zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů a zvýšení transamináz.
- ^r zahrnuje hepatitidu, autoimunitní hepatitidu, toxickou hepatitidu, hepatocelulární poškození, akutní hepatitidu, hepatotoxicitu a imunitně zprostředkovanou hepatitidu.
- ^s zahrnuje erytematózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku, pustulózní vyrážku, erytém, ekzém a vyrážku.
- ^t zahrnuje generalizovaný pruritus a pruritus.
- ^u zahrnuje pemfigoid, bulózní dermatitidu a pemfigus. V ukončených a probíhajících klinických studiích byla hlášená frekvence výskytu méně časté
- ^v polymyozitida (fatální) byla pozorována u pacienta léčeného přípravkem IMFINZI z probíhající sponzorované klinické studie mimo souhrnný soubor dat: frekvence vzácná u jakéhokoliv stupně výskytu, frekvence výskytu vzácná u stupně 3 nebo 4 nebo 5.
- ^w zahrnuje autoimunitní nefritidu, tubulointersticiální nefritidu, nefritidu, glomerulonefritidu a membranózní glomerulonefritidu
- ^x zahrnuje periferní edém a periferní zduření
- ^y zahrnuje únavu a astenii
- ^z zahrnuje reakce související s infuzí a kopřivku při zahájení podání nebo 1 den po podání.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Podávání přípravku IMFINZI je nejčastěji spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po vysazení přípravku IMFINZI. Údaje o následných imunitně podmíněných nežádoucích účincích zohledňují souhrnnou bezpečnostní databázi 3006 pacientů, která zahrnuje výsledky studie PACIFIC a další studie u pacientů s různými solidními nádory, u indikací, pro které není durvalumab schválen. Ve všech studiích byl přípravek IMFINZI podáván v dávce 10 mg/kg/den jednou za 2 týdny, 20 mg/kg každé 4 týdny nebo 1500 mg každé 3 nebo 4 týdny. Podrobné údaje významných nežádoucích účinků přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií jsou uvedeny, jestliže byly zaznamenány klinicky významné rozdíly ve srovnání s monoterapií přípravku IMFINZI. Doporučení k léčbě těchto nežádoucích účinků je popsáno v bodě 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

V souhrnné bezpečnostní databázi přípravku IMFINZI v monoterapii (n = 3006 několik typů nádorů) se imunitně podmíněná pneumonitida objevila u 107 (3,6 %) pacientů, včetně stupně 3 u 23 (0,8 %) pacientů, stupně 4 u 2 (< 0,1 %) pacientů a stupně 5 u 6 (0,2 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dnů (rozmezí: 2-785 dnů). Šedesát čtyři ze 107 pacientů dostávalo vysoké dávky kortikoidů (alespoň 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní) a 2 pacienti též dostávali infliximab a jeden pacient též dostával cyklosporin. Přípravek IMFINZI byl vysazen u 38 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 58 pacientů.

Imunitně podmíněná pneumonitida se objevila častěji u pacientů ve studii PACIFIC, kteří ukončili chemo-radiační léčbu během 1 až 42 dnů před zahájením studie (10,7 %), než u ostatních pacientů (2,2 %) v souhrnné bezpečnostní databázi (2,2 %).

Ve studii PACIFIC (n = 475 v rameni s přípravkem IMFINZI a n = 234 v rameni s placebem) se imunitně podmíněná pneumonitida vyskytla u 51 (10,7 %) pacientů léčených přípravkem IMFINZI a u 16 (6,8 %) pacientů v rameni s placebem, včetně stupně 3 u 8 (1,7 %) pacientů používajících přípravek IMFINZI vs. 6 (2,6 %) pacientů používajících placebo a stupně 5 (fatální případy) u 4 (0,8 %) pacientů používající přípravek IMFINZI vs. 3 (1,3 %) pacientů léčených placebem. Medián doby do projevu nežádoucího účinku ve skupině léčené přípravkem IMFINZI byl 53 dní (rozmezí: 1-341 den) vs. 55,5 dnů (rozmezí: 0-231 den) v rameni s placebem. V rameni s přípravkem IMFINZI 44 z 51 pacientů užívalo systémové kortikosteroidy včetně 28 pacientů, kteří užívali vysokou dávku kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní) a 2 pacienti užívali také infliximab. V rameni s placebem bylo 11 ze 16 pacientů léčeno systémovými kortikosteroidy, včetně 9 pacientů, kteří dostávali vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). Zlepšení nastalo u 27 pacientů léčených přípravkem IMFINZI vs. 6 pacientů v rameni s placebem.

Imunitně podmíněná hepatitida

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se u 36 (1,2 %) pacientů vyskytla imunitně podmíněná hepatitida, včetně stupně 3 u 19 (0,6 %) pacientů, stupně 4 u 1 (< 0,1 %) pacienta a stupně 5 (fatální případy) u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 67 dnů (rozmezí: 7--333 dnů). Dvacet pět z 36 pacientů dostávalo vysokou dávku kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). Dva pacienti byli také léčeni mykofenolátem. Léčba přípravkem IMFINZI byla přerušena u 7 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 22 pacientů.

Imunitně podmíněná kolitida

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná kolitida vyskytla u 52 (1,7 %) pacientů, včetně stupně 3 u 9 (0,3 %) pacientů a stupně 4 u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 73 dnů (rozmezí: 1-394 dnů). Třicet čtyři z 52 pacientů dostávalo vysokou dávku kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). Jeden pacient byl také léčen infliximabem a 1 pacient také dostal mykofenolát. Léčba přípravkem IMFINZI byla přerušena u 9 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 39 pacientů.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná hypotyreóza

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná hypotyreóza vyskytla u 222 (7,4 %) pacientů, včetně stupně 3 u 4 (0,1%) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 85 dnů (rozmezí: 1-562 dnů). Z 222 pacientů dostalo 218 pacientů hormonální substituční léčbu, 5 pacientů užívalo vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní) pro imunitně podmíněnou hypotyreózu a následnou hormonální substituční léčbu. U žádného pacienta nebylo přerušeno podávání přípravku IMFINZI v důsledku imunitně podmíněné hypotyreózy.

Imunitně podmíněná hypertyreóza

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii, se imunitně podmíněná hypertyreóza vyskytla u 43 (1,4 %) pacientů, nebyly zaznamenány žádné případy stupně 3 nebo 4. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 43 dnů (rozmezí: 1-196 dnů). 39 ze 43 pacientů dostalo léčbu (thiamazol, karbimazol, propylthiouracil, chloristan, blokátor kalciových kanálů nebo beta-blokátor), 11 pacientů užívalo systémové kortikosteroidy a 4 z 11 pacientů užívali vysoké dávky systémových kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). Z důvodu hypertyreózy přestal přípravek IMFINZI užívat jeden pacient. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 35 pacientů. U osmnácti pacientů přešla hypertyreóza v hypotyreózu.

Imunitně podmíněný zánět štítné žlázy

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii, se imunitně podmíněný zánět štítné žlázy vyskytl u 11 (0,4 %) pacientů, včetně stupně 3 u 2 (< 0,1%) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 41 dnů (rozmezí: 14-106 dnů). Devět z 11 pacientů dostalo

hormonální substituční léčbu, 1 pacient užíval vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní), a následnou hormonální substituční léčbu. Z důvodu imunitně podmíněného zánětu štítné žlázy, bylo podávání přípravku IMFINZI přerušeno u jednoho pacienta. U dvou pacientů přešel zánět štítné žlázy v hypotyreózu.

Imunitně podmíněná insuficience nadledvin

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná insuficience nadledvin vyskytla u 12 (0,4 %) pacientů včetně 3 (< 0,1 %) pacientů se stupněm 3. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 145,5 dne (rozmezí: 20-547 dnů). U všech 12 pacientů byly podávány systémové kortikosteroidy, 4 z 12 pacientů užívali vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). U žádného pacienta nebylo přerušeno podávání přípravku IMFINZI z důvodu insuficience nadledvin. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 3 pacientů.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněné onemocnění diabetes mellitus 1. typu objevilo u 1 (< 0,1 %) pacienta (stupeň 3). Doba do projevu nežádoucího účinku byla 43 dnů. Pacient dostal endokrinní léčbu a z důvodu imunitně podmíněného onemocnění diabetes mellitus 1. typu bylo podávání přípravku IMFINZI přerušeno. U tohoto pacienta došlo k odeznění nežádoucího účinku.

Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus vyskytl u 2 (< 0,1 %) pacientů (u obou stupeň 3). Doba do projevu nežádoucího účinku byla 44, resp. 50 dnů. Těmto pacientům byly podány vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní) a jeden pacient z důvodu imunitně podmíněné hypofyzitidy/hypopituitarismu léčbu přípravkem IMFINZI přerušil.

Imunitně podmíněná nefritida

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná nefritida vyskytla u 9 (0,3 %) pacientů, včetně stupně 3 u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 87 dnů (rozmezí: 29-393 dnů). Šesti (0,2 %) pacientům byly podávány vysoké dávky kortikosteroidů (alespoň 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní) a jeden pacient také dostal mykofenolát. Léčba přípravkem IMFINZI byla přerušena u 5 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 6 pacientů.

Imunitně podmíněná vyrážka

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravkem IMFINZI v monoterapii se u 45 (1,5 %) pacientů vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu), včetně stupně 3 u 12 pacientů (0,4 %). Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 41 dnů (rozmezí: 4-333 dnů). Dvacet ze 45 pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu denně nebo ekvivalentní). Léčba přípravkem IMFINZI byla přerušena u 3 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 31 pacientů.

Reakce na podání infuze

Podle souhrnné bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se reakce na podání infuze vyskytla u 49 (1,6 %) pacientů, včetně stupně 3 u 5 (0,2 %) pacientů. Nebyly zaznamenány žádné případy stupně 4 nebo 5.

Laboratorní odchylky

U pacientů léčených durvalumabem v monoterapii byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu od výchozí hodnoty laboratorních výsledků na stupeň 3 nebo 4, následující: 2,4 % pro zvýšenou alaninaminotransferázu, 3,6 % pro zvýšenou aspartátaminotransferázu, 0,5 % pro zvýšený kreatinin v krvi, 5,7 % pro zvýšenou amylázu a 5,6 % pro zvýšenou lipázu. Podíl pacientů, u kterých došlo k posunu TSH od výchozí hodnoty, která byla \leq ULN, na jakýkoli stupeň $>$ ULN, byl 18,8 % a posun TSH od výchozí hodnoty, která byla \geq LLN, na jakýkoli stupeň $<$ LLN, byl 18,1 %.

U pacientů léčených durvalumabem v kombinaci s chemoterapií byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu od výchozí hodnoty laboratorních výsledků na stupeň 3 nebo 4, následující: 4,9 % pro zvýšenou alaninaminotransferázu, 4,6 % pro zvýšenou aspartátaminotransferázu, 3,4 % pro zvýšený kreatinin v krvi, 4,8 % pro zvýšenou amylázu a 8,1 % pro zvýšenou lipázu. Podíl pacientů, u kterých došlo k posunu TSH od výchozí hodnoty, která byla \leq ULN, na jakýkoli stupeň $>$ ULN, byl 17,7 % a posun TSH od výchozí hodnoty, která byla \geq LLN, na jakýkoli stupeň $<$ LLN, byl 31,3 %.

Imunogenicitá

Imunogenicitá přípravku IMFINZI v monoterapii je založena na souhrnných údajích u 2280 pacientů, kteří byli léčeni přípravkem IMFINZI 10 mg/kg každé 2 týdny, nebo 20 mg/kg každé 4 týdny v monoterapii, a byly vyšetřeni na přítomnost protilátek proti léčivu (ADA; anti-drug antibodies). Šedesát devět pacientů (3,0 %) bylo pozitivně testováno na vznik ADA v souvislosti s léčbou. Neutralizující protilátky (nAb) proti durvalumabu byly detekovány u 0,5 % (12/2280) pacientů. Přítomnost ADA neměla klinicky významný vliv na bezpečnost. Neexistuje dostatečný počet pacientů ke stanovení vlivu ADA na účinnost. Na základě populační PK analýzy se očekává mírně nižší expozice u pacientů pozitivních na ADA, avšak snížení PK expozice je menší než 30 % ve srovnání s typickým pacientem a není považováno za klinicky relevantní.

Ve studii CASPIAN bylo z 201 pacientů, kteří byli léčeni přípravkem IMFINZI 1500 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií a kteří měli prokázanou přítomnost ADA, nebyl žádný pacient (0 %) pozitivní na ADA vzniklé v souvislosti s léčbou. Vliv ADA vzniklých v souvislosti s léčbou na PK, klinickou bezpečnost a účinnost durvalumabu nebyl hodnotitelný, protože žádný pacient nebyl pozitivně testován na ADA vzniklé v souvislosti s léčbou durvalumabem.

Starší pacienti

Nebyly hlášeny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti mezi staršími (\geq 65 let) a mladšími pacienty. Údaje u pacientů s NSCLC a ES-SCLC ve věku 75 let nebo starších jsou omezené.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné informace o předávkování durvalumabem. V případě předávkování mají být pacienti pečlivě sledováni na známky a příznaky nežádoucích účinků a musí být ihned zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky. ATC kód: L01XC28

Mechanismus účinku

Expresí proteinového ligandu-1 programmed death receptoru (PD-L1) je adaptivní imunitní odpověď, která nádorovým buňkám pomáhá vyhnout se rozpoznání a eliminaci imunitním systémem. PD-L1 může být indukován zánětlivými signály (např. IFN-gamma) a může být exprimován jak nádorovými buňkami, tak imunitními buňkami asociovanými s nádorovými buňkami v mikroprostředí nádoru.

PD-L1 blokuje funkci a aktivaci T-buněk interakcí s PD-1 a CD80 (B7.1). Vazbou na své receptory PD-L1 snižuje aktivitu cytotoxických T-buněk, proliferaci a tvorbu cytokinů.

Durvalumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka, imunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ), která selektivně blokuje interakci PD-L1 s PD-1 a CD80 (B7.1). Durvalumab neindukuje protilátkově podmíněnou buněčnou cytotoxicitu (ADCC). Selektivní blokáda interakcí PD-L1/PD-1 a PD-L1/D80 a zvyšuje protinádorovou imunitní odpověď a zvyšuje aktivaci T-buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

NSCLC – studie PACIFIC

Účinnost přípravku IMFINZI byla hodnocena ve studii PACIFIC, randomizované, dvojité zasklepené, placebem kontrolované multicentrické studii u 713 pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC. Pacienti dokončili nejméně 2 cykly chemoterapie na bázi platiny s radiační terapií během 1 až 42 dnů před zahájením studie a měli výkonnostní stav podle kritérií ECOG 0 nebo 1. 92 % pacientů dostalo celkovou dávku záření 54 až 66 Gy. Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří progredovali po chemo-radiační léčbě, pacienti s předchozí expozicí jakýmkoli anti-PD-1 nebo anti-PD-L1 protilátkám, pacienti s aktivním nebo dříve dokumentovaným autoimunním onemocněním do 2 let od zahájení studie; pacienti s anamnézou imunodeficitu; pacienti s anamnézou závažných imunitně podmíněných nežádoucích účinků; zdravotními stavy vyžadující systémovou imunosupresi s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů; pacienti s aktivní tuberkulózou nebo hepatitidou B nebo C nebo infekcí HIV nebo pacienti, kterým byla podána živá atenuovaná vakcína do 30 dnů před léčbou nebo po zahájení léčby přípravkem IMFINZI. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 tak, aby dostávali intravenózní infuzi 10 mg/kg přípravku IMFINZI (n = 476) nebo placebo 10 mg/kg (n = 237) jednou za 2 týdny po dobu až 12 měsíců nebo do nepřijatelné toxicity nebo potvrzené progresse onemocnění. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, věku (< 65 let vs. ≥ 65 let) a anamnézy kouření (kuřák vs. nekuřák). Pacienti s kontrolovaným onemocněním po 12 měsících dostali možnost opakovat léčbu při progresi onemocnění. Hodnocení nádorů se provádělo každých 8 týdnů po dobu prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů.

Pacienti byli zařazováni bez ohledu na úroveň exprese nádorové PD-L1. Pokud byly dostupné, byly dříve odebrané vzorky nádorové tkáně odebrané před chemo-radiační léčbou retrospektivně testovány na expresi PD-L1 na nádorových buňkách (TC) za použití metody VENTANA PD-L1 (SP263) IHC. Ze 713 randomizovaných pacientů bylo u 63 % pacientů získáno dostatečné množství kvalitního vzorku tkáně ke stanovení exprese PD-L1 a u 37 % pacientů byla exprese neznámá.

Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění při vstupu do studie byly mezi studijními rameny zcela vyrovnané. Výchozí demografické charakteristiky celkové studijní populace byly následující: muži (70 %), věk ≥ 65 let (45 %), věk ≥ 75 let (8 %), běloši (69 %), asiáté (27 %), jiné (4 %), současný kuřák (16 %), bývalý kuřák (75 %), nekuřák (9 %), výkonnostní stav podle ECOG 0 (49 %), výkonnostní stav podle ECOG 1 (51 %). Charakteristiky onemocnění byly následující: stupeň IIIA (53 %), stupeň IIIB (45 %), histologická podskupina skvamózní (46 %), neskvamózní (54 %). Ze 451 pacientů s dostupnou expresí PD-L1 bylo 67 % s TC ≥ 1 % [PD-L1 TC 1-24 % (32 %), PD-L1 TC ≥ 25 % (35 %)] a 33 % bylo TC < 1 %.

Primárními hodnocenými parametry studie bylo přežití bez progresse (PFS) a celkové přežití (OS) pacientů používajících přípravek IMFINZI vs. placebo. Sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo PFS po 12 měsících (PFS 12) a po 18 měsících (PFS 18) od randomizace a čas od randomizace do druhé progresse (PFS2). PFS byl vyhodnocen pomocí zasklepené nezávislé centrální revize (Blinded Independent Central Review) (BICR) podle RECIST 1.1.

Studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině pacientů léčených přípravkem IMFINZI ve srovnání se skupinou na placebo [poměr rizik (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65), p < 0,0001]. Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS ve skupině pacientů léčených přípravkem IMFINZI ve srovnání se skupinou na placebo [poměr rizik (HR) = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), p < 0,00251]. Viz tabulka 3 a obrázky 1 a 2.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti studie PACIFIC^a

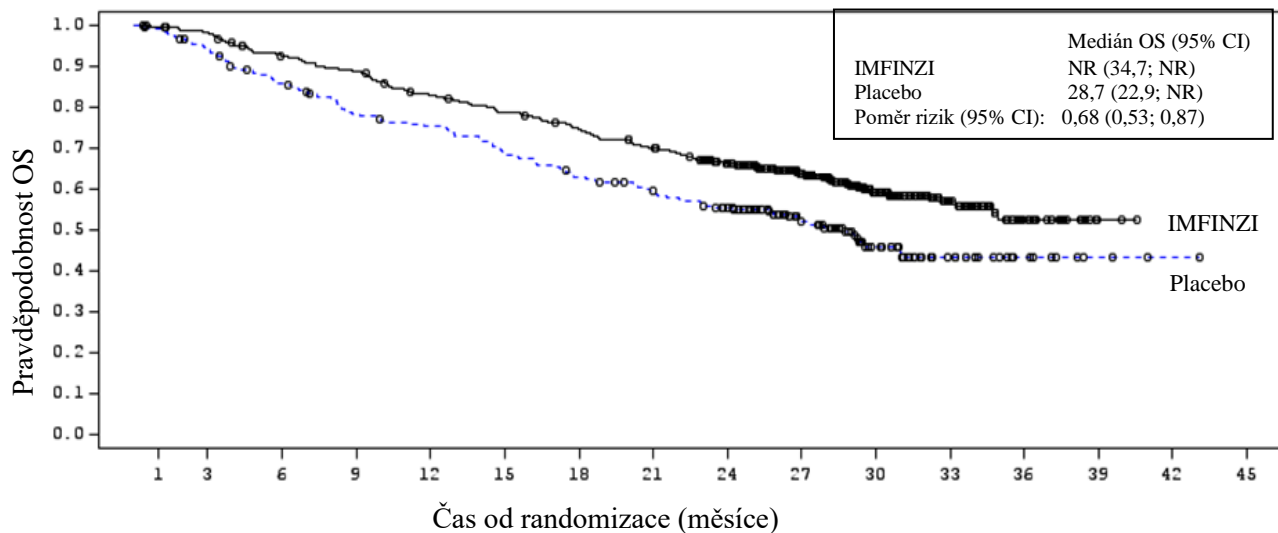
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS		
Počet úmrtí (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)
HR (95% CI)	0,68 (0,53; 0,87)	
2stranná hodnota p	0,00251	
OS po 24 měsících (%) (95% CI)	66,3 % (61,7 %; 70,4 %)	55,6 % (48,9 %; 61,3 %)
hodnota p	0,005	
PFS		
Počet příhod (%)	214 (45,0) %	157 (66,2 %)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
HR (95% CI)	0,52 (0,42; 0,65)	
hodnota p	p < 0,0001	
PFS po 12 měsících (%) (95% CI)	55,9 % (51,0 %, 60,4 %)	35,3 % (29,0 %; 41,7 %)
PFS po 18 měsících (%) (95% CI)	44,2 % (37,7 %, 50,5 %)	27,0 % (19,9 %, 34,5 %)
PFS2^b		
Medián PFS2^b (měsíce) (95% CI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	
hodnota p	p < 0,0001	

^a Analýza OS a PFS2 byla provedena přibližně 13 měsíců po primární analýze PFS.

^b PFS2 je definován jako čas od data randomizace až do data druhé progresse (definované podle místní standardní klinické praxe) nebo úmrtí.

NR: Nebylo dosaženo

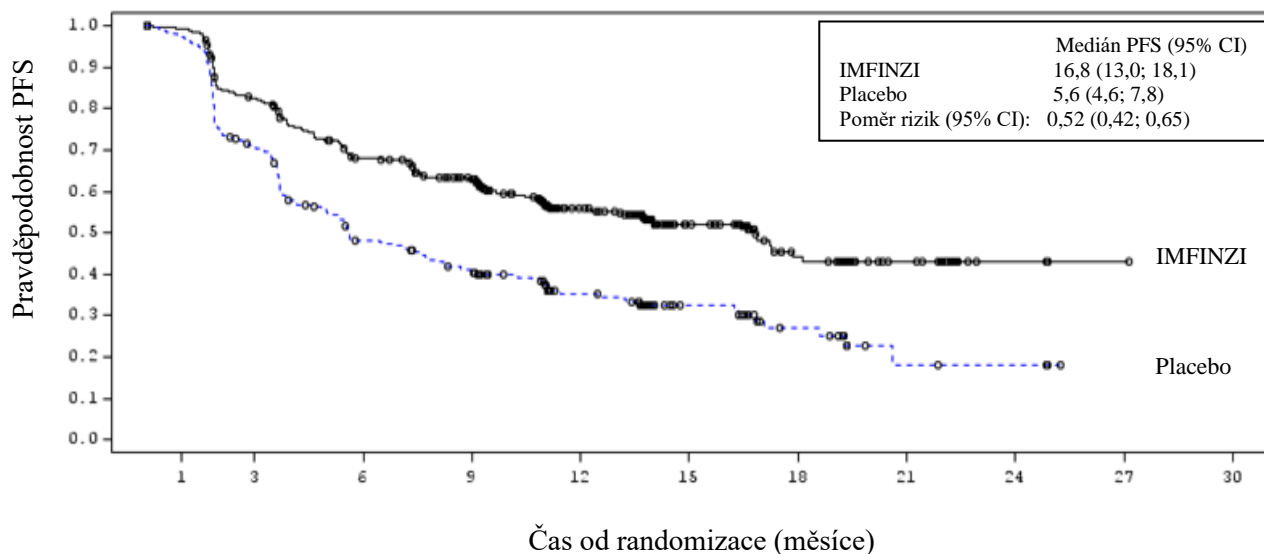
Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka OS



Počet pacientů v riziku

Měsíc	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

Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka PFS



Počet pacientů v riziku

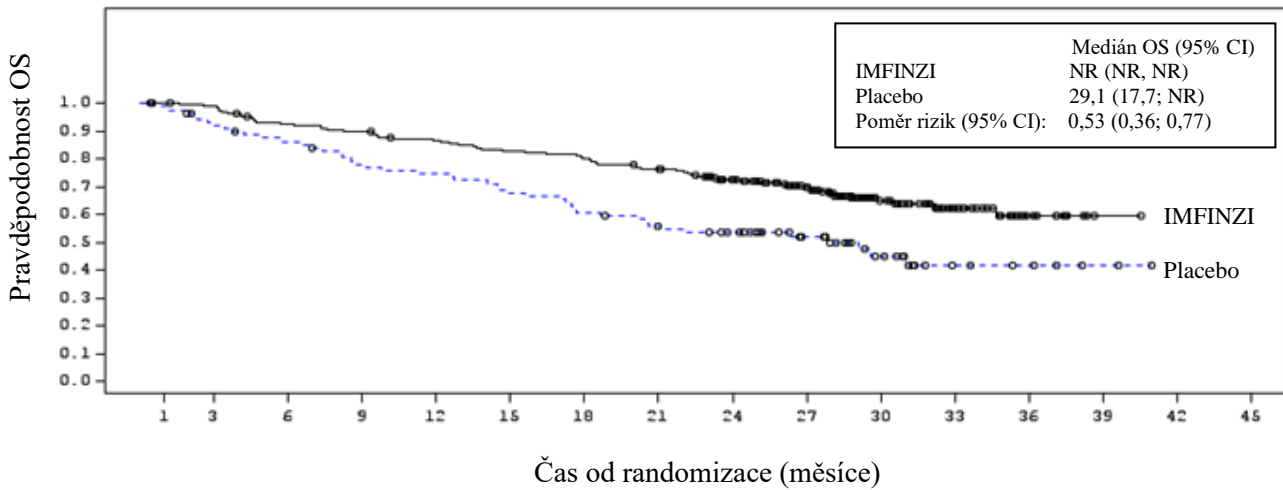
Měsíc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

Bylo pozorováno stejné zlepšení PFS a OS ve prospěch pacientů používajících přípravky IMFINZI ve srovnání s pacienty používajícími placebo ve všech předem určených podskupinách, které zahrnovaly etnický původ, věk, pohlaví, kuřáckou anamnézu, stav mutace EGFR a histologii

Post-hoc analýza PD-L1 exprese v podskupinách

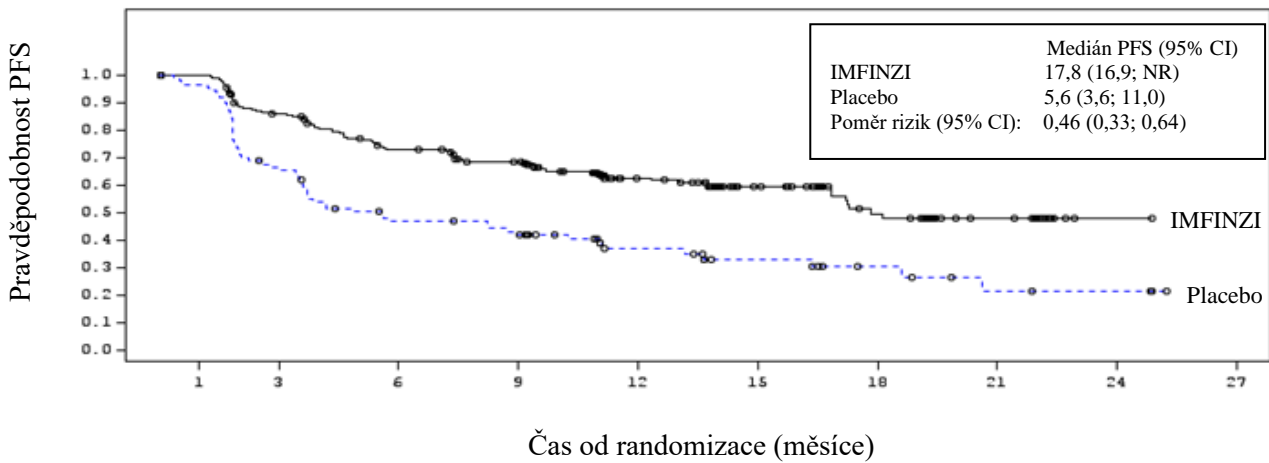
Byla provedena dodatečná analýza v podskupinách k hodnocení účinnosti podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$ a pro pacienty, jejichž status PD-L1 nebyl stanoven (PD-L1 není známo). Výsledky PFS a OS jsou shrnuty na obrázcích 3, 4, 5 a 6.

Obrázek 3. Kaplan-Meierova křivka OS pro PD-L1 TC \geq 1 %



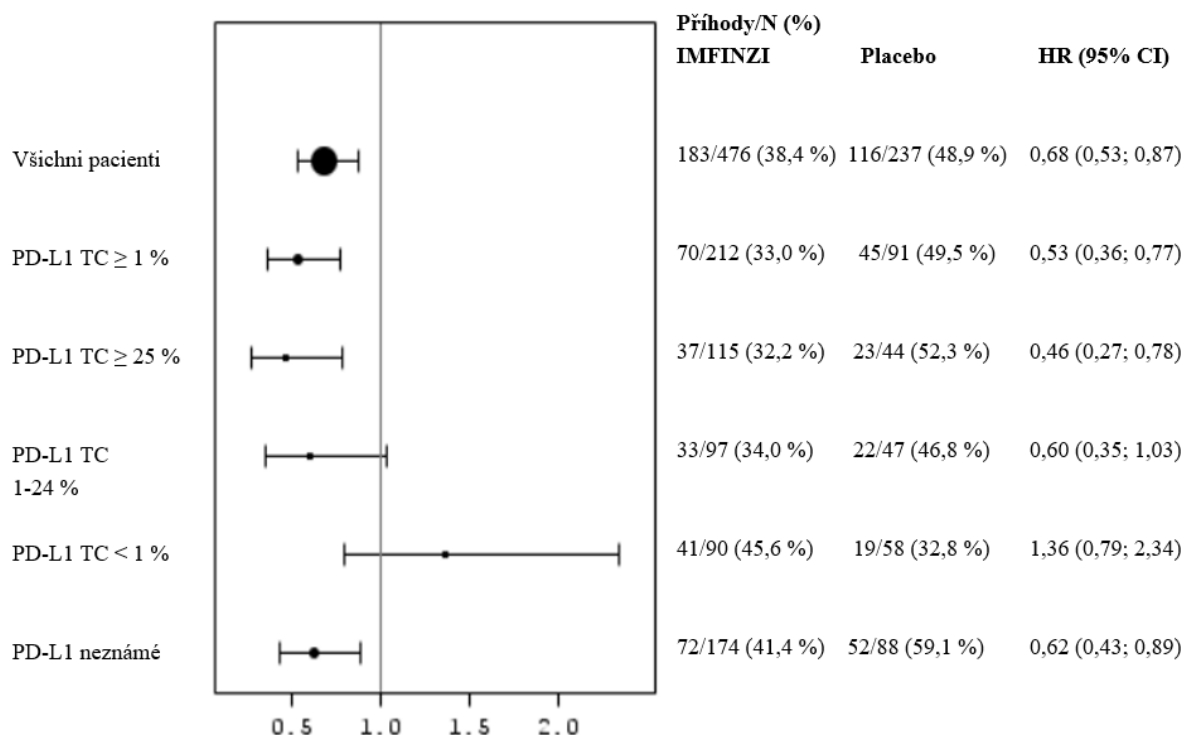
Počet pacientů v riziku																
Měsíc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	212	208	193	187	178	171	165	156	134	105	62	34	12	1	0	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	46	41	29	17	7	5	2	0	0

Obrázek 4. Kaplan-Meierova křivka PFS pro PD-L1 TC \geq 1 %

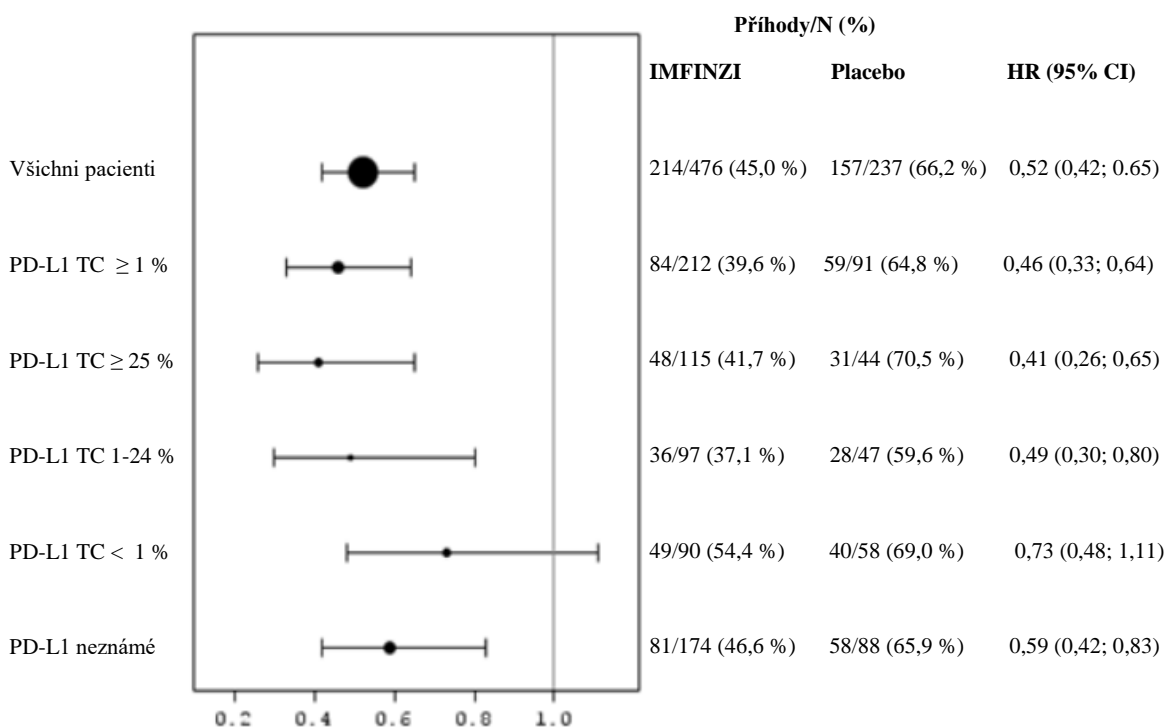


Počet pacientů v riziku											
Měsíc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
IMFINZI	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0	
Placebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0	

Obrázek 5. Forestův graf OS podle exprese PD-L1



Obrázek 6. Forestův graf PFS podle exprese PD-L1



Celkově byl bezpečnostní profil durvalumabu v podskupinách PD-L1 TC \geq 1 % konzistentní s populací „intent to treat“, stejně tak i v podskupině PD-L1 TC < 1 %.

Výsledky hlášené pacienty

Byly shromážděny pacienty hlášené příznaky, funkce a kvalita života související se zdravím (HRQoL) za použití dotazníku EORTC QLQ C30 a jeho modulu rakoviny plic (EORTC QLQ-LC13). LC13 a C30 byly posuzovány při vstupu do studie, každé 4 týdny po dobu prvních 8 týdnů, dále každých

8 týdnů do ukončení nebo přerušení léčby přípravkem IMFINZI v důsledku toxicity nebo progresse onemocnění. Compliance byla podobná mezi léčebnými skupinami IMFINZI a placebo (83 % vs. 85,1 % všech dokončených hodnotitelných dotazníků).

Při vstupu do studie nebyly u pacientů mezi skupinami IMFINZI a placebo pozorovány žádné rozdíly ohledně hlášených symptomů, funkčnosti a HRQoL. Po celou dobu trvání studie do 48. týdne nebyl pozorován klinicky významný rozdíl mezi skupinami IMFINZI a placebo u symptomů, funkčnosti a HRQoL (hodnoceno jako rozdíl větší nebo rovný 10 bodům).

SCLC – Studie CASPIAN

Studie CASPIAN byla určena k vyhodnocení účinnosti přípravku IMFINZI s tremelimumabem nebo bez tremelimumabu v kombinaci s etoposidem a buďto karboplatinou nebo cisplatinou. Studie CASPIAN byla randomizovaná otevřená multicentrická klinická studie u 805 dosud neléčených pacientů s ES-SCLC s výkonnostním stavem WHO/ECOG 0 nebo 1, tělesnou hmotností > 30 kg, kteří byli vhodní k léčbě chemoterapií na bázi platiny jako léčbou první linie pro SCLC, s očekávanou délkou života ≥ 12 týdnů, alespoň jednou cílovou lézí podle RECIST 1.1 a odpovídající funkcí orgánů a kostní dřeně. Do studie byli zařazeni pacienti s asymptomatickými nebo léčenými mozgovými metastázami. Do studie nebyli zařazeni pacienti s anamnézou radiační terapie hrudníku; pacienti s anamnézou aktivní primární imunodeficiency; pacienti s autoimunitními poruchami včetně paraneoplastického syndromu (PNS); pacienti s aktivními nebo dříve prokazanými autoimunitními nebo zánětlivými poruchami; pacienti, kteří užívali systémová imunosupresiva do 14 dnů před první dávkou léčby, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů; pacienti s aktivní tuberkulózou nebo hepatitidou B nebo C nebo HIV infekcí; nebo pacienti, kterým byla podána živá atenuovaná vakcína 30 dnů před nebo po zahájení léčby přípravkem IMFINZI.

Randomizace byla stratifikována plánovanou léčbou na bázi platiny (karboplatina nebo cisplatin) v cyklu 1.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1: 1: 1 k léčbě:

- Rameno 1: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposid a buďto karboplatina nebo cisplatin
- Rameno 2: IMFINZI 1500 mg + etoposid a buďto karboplatina nebo cisplatin
- Rameno 3: karboplatina (AUC 5 nebo 6 mg/ml/min) nebo cisplatin (75-80 mg/m²) v den 1 a etoposid (80-100 mg/m²) intravenózně v den 1, 2 a 3 v každém 21denním cyklu po dobu 4 až 6 cyklů.

U pacientů randomizovaných do ramene 1 a 2 byly etoposid a buďto karboplatina nebo cisplatin omezeny na 4 cykly v každém 3týdenním období po randomizaci. Léčba přípravkem IMFINZI v monoterapii pokračovala každé 4 týdny až do progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Podávání přípravku IMFINZI v monoterapii bylo povoleno po progresi onemocnění, jestliže byl pacient klinicky stabilizován a zkoušejícím byl předpokládán klinický přínos.

Pacienti randomizovaní do ramene 3 mohli dostat celkem až 6 cyklů etoposidu a buďto karboplatiny nebo cisplatin. Po ukončení podávání etoposidu + přípravky na bázi platiny byla PCI povolena pouze v rameni 3 na základě posouzení zkoušejícím.

Posouzení nádoru bylo prováděno v týdnu 6 a týdnu 12 od data randomizace a poté každých 8 týdnů, dokud se nepotvrdila objektivní progresse onemocnění. Zhodnocení přežití bylo prováděno každé 2 měsíce po ukončení léčby.

Primárními cílovými parametry studie byly celkové přežití (OS) na přípravku IMFINZI + etoposid + přípravky na bázi platiny (rameno 2) vs. etoposid + přípravky na bázi platiny samotné (rameno 3), resp. přípravek IMFINZI + tremelimumab + etoposid + přípravky na bázi platiny (rameno 1) vs. etoposid + přípravky na bázi platiny samotné (rameno 3). Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresse (PFS). Dalšími sekundárními cílovými parametry byly míra objektivní

odpovědi (ORR), OS a PFS a výsledky hlášené pacientem Patient Reported Outcomes PRO). PFS a ORR byly hodnoceny podle posouzení zkoušejícím podle RECIST v1.1.

Demografické charakteristiky a charakteristiky výchozích hodnot byly mezi oběma studijními rameny zcela vyváženy (268 pacientů v rameni 2 a 269 pacientů v rameni 3). Výchozí demografické údaje celkové studijní populace byla následující: muži (69,6 %), věk \geq 65 let (39,6 %), medián věku 63 let (rozmezí: 28 až 82 let), běloši (83,8 %), Asiaté (14,5 %), černoši nebo Afroameričané (0,9 %), ostatní (0,6 %), nehispanšský nebo latinskoamerický původ (96,1 %), kuřák nebo bývalý kuřák (93,1 %), nekuřák (6,9 %), WHO/ECOG PS 0 (35,2 %), WHO/ECOG PS 1 (64,8 %), stádium IV 90,3 %, 24,6 % pacientů dostalo cisplatinu a 74,1 % pacientů dostalo karboplatinu. V rameni 3 dostalo 56,8 % pacientů 6 cyklů etoposidu + přípravky na bázi platiny a 7,8 % pacientů bylo ozařováno (PCI).

Při plánované průběžné (primární) analýze prokázala studie statisticky významné zlepšení OS s přípravkem IMFINZI + etoposid + přípravky na bázi platiny (rameno 2) vs. etoposid + přípravky na bázi platiny samotné (rameno 3) [HR = 0,73 (95% CI: 0,591; 0,909), p = 0,0047]. Ačkoli neproběhlo formální testování významnosti, prokázal přípravek IMFINZI + etoposid + přípravky na bázi platiny zlepšení PFS vs. etoposid + přípravky na bázi platiny samotné HR = 0,78 (95% CI: 0,645; 0,936).

V plánované následné analýze (medián: 25,1 měsíce) přípravek IMFINZI + etoposid + přípravky na bázi platiny (rameno 2) vs. etoposid + přípravky na bázi platiny (rameno 3) vykazoval nadále zlepšení OS. Výsledky OS, PFS, ORR a DoR z plánované následné analýzy jsou shrnuty v tabulce 5; Kaplan-Meierovy křivky pro OS a PFS jsou uvedeny na obrázcích 7 a 8.

Tabulka 5. Výsledky účinnosti studie CASPIAN^a

	Rameno 2: IMFINZI + etoposid a buďto karboplatina nebo cisplatinu (n=268)	Rameno 3: etoposid + a buďto karboplatina nebo cisplatinu (n=269)
OS		
Počet úmrtí (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95% CI) ^b	0,75 (0,625; 0,910)	
hodnota p ^c	0,0032	
OS po 18 měsících (%) (95% CI)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
PFS		
Počet příhod (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)
HR (95% CI) ^b	0,80 (0,665; 0,959)	
PFS po 6 měsících (%) (95% CI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)
PFS po 12 měsících (%) (95% CI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)
ORR n (%) (95% CI)^d	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)
Úplná odpověď n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
Částečná odpověď n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
Medián DoR (měsíce) (95% CI)^{d,e}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)

^a Následná analýza OS, PFS, ORR a DoR k datu 27. ledna 2020.

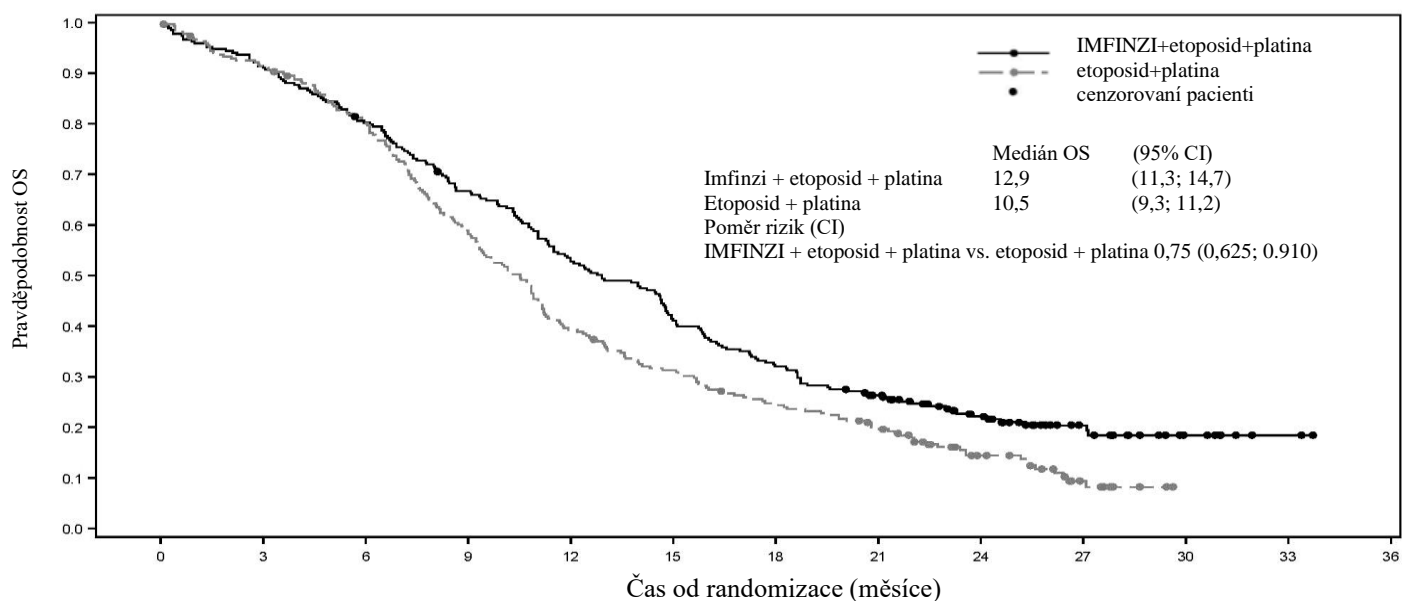
^b Analýza byla provedena za použití stratifikovaného log-rank testu, upravena na plánovanou léčbu přípravky na bázi platiny v cyklu 1 (karboplatina nebo cisplatina) a s využitím pořadových testů asociačního přístupu.

^c V průběžné analýze (ukončení sběru dat k 11. březnu 2019) byla hodnota celkového přežití 0,0047, což splnilo podmínky pro prohlášení statistické významnosti na úrovni 0,0178 pro 4% celkovou hodnotu alfa na podkladě Lan DeMets sekvenční analýzy s O'Brien Fleming typem hraniční hodnoty a při aktuálním počtu pozorovaných příhod.

^d Potvrzená objektivní odpověď.

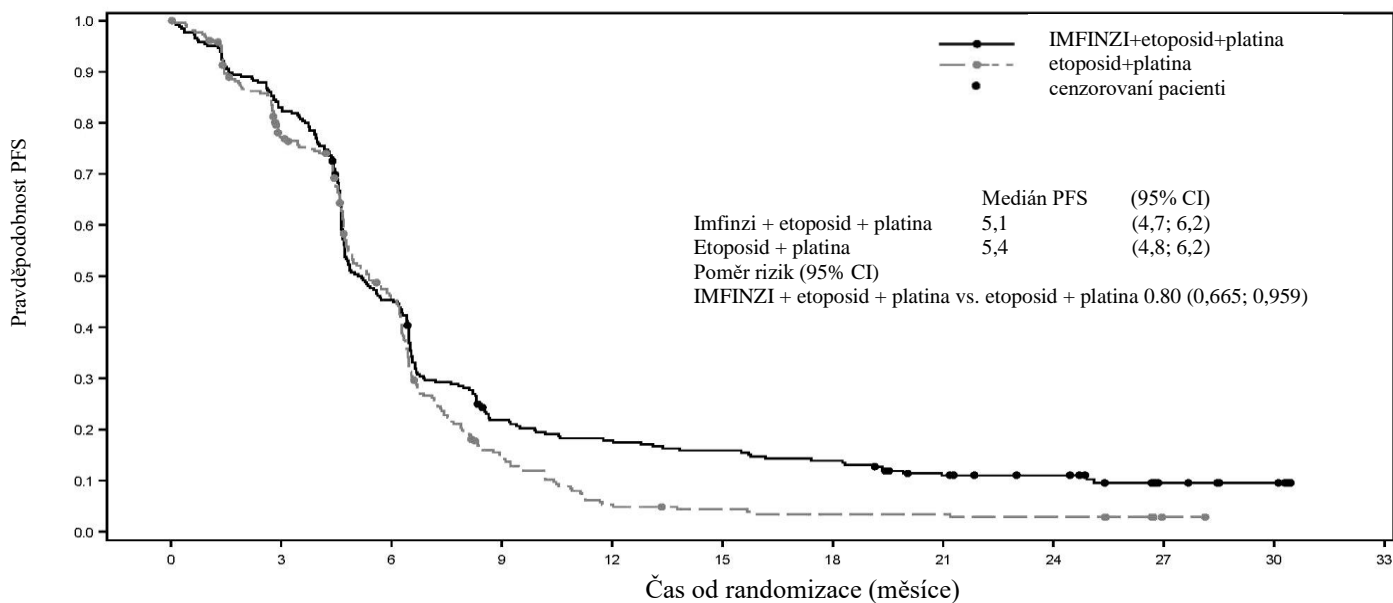
^e Byla provedena analýza za použití logického regresního modelu upraveného na plánovanou léčbu přípravky na bázi platiny v cyklu 1 (karboplatina nebo cisplatina) s 95% CI vypočteným podle profilu pravděpodobnosti. ^f Post-hoc analýza.

Obrázek 7. Kaplan-Meierova křivka pro OS



Počet pacientů v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
IMFINZI + etoposid + platina	268	244	214	177	140	109	85	66	41	21	8	2	0
etoposid + platina	269	243	212	156	104	82	64	48	24	8	0	0	0

Obrázek 8. Kaplan-Meierova křivka pro PFS



Počet pacientů v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposid + platina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposid + platina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Analýza podskupin

Na základě demografických údajů, zeměpisné oblasti, použití karboplatiny nebo cisplatinu a charakteristiky onemocnění bylo ve všech předem určených podskupinách pacientů, kteří dostávali přípravek IMFINZI + etoposid + přípravky na bázi platiny, pozorováno konzistentní zlepšení OS ve srovnání s pacienty kteří dostávali etoposid + přípravky na bázi platiny samotné.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s durvalumabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě maligních novotvarů (kromě nádorů centrálního nervového systému, novotvarů hematopoetických a lymfoidních tkání) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byla hodnocena farmakokinetika (PK) durvalumabu pro přípravek IMFINZI v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií.

Farmakokinetika (PK) durvalumabu v monoterapii byla studována u 2903 pacientů se solidními nádory v dávkovém rozmezí od 0,1 do 20 mg/kg podávaných intravenózně jednou za dva, tři nebo čtyři týdny. PK expozice se zvyšovala více než proporcionálně s podanou dávkou (nelineární PK) při dávkování < 3 mg/kg a proporcionálně s podanou dávkou (lineární PK) při dávkování ≥ 3 mg/kg. Ustáleného stavu bylo dosaženo přibližně po 16 týdnech. Na základě populační analýzy PK, která zahrnovala 1878 pacientů používajících dávku durvalumabu v monoterapii ≥ 10 mg/kg každé 2 týdny, byl geometrický průměrný distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) 5,64 l. Clearance (Cl) durvalumabu se během času snižovala, což vedlo ke geometrickému střednímu průměru clearance v ustáleném stavu (Cl_{ss}) 8,16 ml/h 365. den; snížení Cl_{ss} nebylo považováno za klinicky relevantní. Terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) podle výchozí hodnoty Cl byl přibližně 18 dnů. Mezi PK samotného durvalumabu a durvalumabu v kombinaci s chemoterapií nebyl klinicky významný rozdíl. Primární cestou eliminace durvalumabu je katabolismus proteinů prostřednictvím retikuloendoteliálního systému nebo odbourávání v místě působení.

Zvláštní populace

Věk (19-96 let), tělesná hmotnost (31-149 kg), pohlaví, pozitivní stav protilátek proti léčivu (ADA), koncentrace albuminu, koncentrace LDH, koncentrace kreatininu, rozpustný PD-L1, typ nádoru, rasa nebo výkonnostní stav podle ECOG neměly klinicky významný vliv na PK durvalumabu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Lehká (clearance kreatininu (Cl_{Cr}) 60 až 89 ml/min) a středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (Cl_{Cr}) 30 až 59 ml/min) neměly klinicky významný vliv na PK durvalumabu. Vliv těžké poruchy funkce ledvin (Cl_{Cr} 15 až 29 ml/min) na PK durvalumabu není znám.

Pacienti s poruchou funkce jater

Lehká porucha funkce jater (bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo bilirubin $> 1,0$ až $1,5$ x ULN a jakákoli hodnota AST) neměla klinicky významný vliv na PK durvalumabu. Není známo, zda lehká porucha funkce jater (bilirubin $> 1,5$ až 3 x ULN a jakákoli hodnota AST) nebo těžká porucha funkce jater (bilirubin $> 3,0$ x ULN a jakákoli hodnota AST) má vliv na farmakokinetiku durvalumabu, avšak vzhledem k tomu, že IgG monoklonální protilátky nejsou primárně eliminovány játry, nelze očekávat, že změna funkce jater ovlivní expozici durvalumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita a mutagenita

Kancergenní a genotoxický potenciál durvalumabu nebyl hodnocen.

Reprodukční toxicita

Jak je uvedeno v literatuře, signální cesty PD-1/PD-L1 hrají ústřední roli při udržení březosti tím, že zajišťují mateřskou imunitní toleranci plodu a u myších alogenních modelů březosti vedla blokáce signální cesty PD-L1 ke zvýšení výskytu potratů. V reprodukčních studiích na zvířatech vedlo podávání durvalumabu březím opicím makaka v době od potvrzení březosti až do vrhu, úroveň expozice 18krát vyšší ve srovnání s klinickou dávkou 10 mg/kg durvalumabu (na základě srovnání AUC) k přestupu přes placentu, ale nikoli k projevům toxicity pro matku nebo účinkům na embryofetální vývoj, výsledek březosti nebo postnatální vývoj. Zanedbatelné hladiny durvalumabu byly zjištěny v mateřském mléce opic makaka (*Cynomolgus*) 28. den po porodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný roztok

Pokud není léčivý přípravek použit okamžitě, byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě do 25 °C od okamžiku propíchnutí injekční lahvičky do zahájení podávání přípravku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2,4 ml koncentráту v injekční lahvičce ze skla třídy I s uzávěrem z elastomeru a šedým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem s obsahem 120 mg durvalumabu. Velikost balení 1 injekční lahvička.

10 ml koncentrátu v injekční lahvičce ze skla třídy I s uzávěrem z elastomeru a bílým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem s obsahem 500 mg durvalumabu. Velikost balení 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava roztoku

Přípravek IMFINZI se dodává jako jednodávková injekční lahvička a neobsahuje žádné protimikrobní přísady. Je třeba dodržovat aseptický postup přípravy.

- Vizually zkontrolujte léčivý přípravek, zda neobsahuje částice a nedošlo ke změně barvy. Přípravek IMFINZI je čirý až opalizující, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte. S injekční lahvičkou netřepejte.
- Odsajte požadovaný objem přípravku IMFINZI z injekční lahvičky/(lahviček) a přeneste do vaku pro intravenózní (i.v.) podání, který obsahuje injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Promíchejte zředěný roztok mírným naklopením vaku. Konečná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 1 mg/ml až 15 mg/ml. Roztok chraňte před mrazem a neprotřepávejte.
- Zlikvidujte veškerý nepoužitý léčivý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce.

Způsob podání

- Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 1 hodiny přes intravenózní linku se sterilním filtrem o porozitě 0,2 nebo 0,22 mikrometru a nízkou vazebností pro bílkoviny.
- Nepodávejte souběžně další léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1322/002 120 mg injekční lahvička
EU/1/18/1322/001 500 mg injekční lahvička

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

27.8.2020

CZ-1835

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>