

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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 savčích buňkách (ovariálními buňkami čínských křečičků) 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

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Přípravek IMFINZI v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiační léčbě na bázi platiny (viz bod 5.1).

IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny je indikován k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.

Malobuněčný karcinom plic (SCLC)

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 stadiu (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

Karcinom žlučových cest (BTC)

Přípravek IMFINZI v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest (*biliary tract cancer*, BTC).

Hepatocelulární karcinom (HCC)

Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC).

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

Vhodnost léčby u pacientů s lokálně pokročilým NSCLC se provádí na základě exprese PD-L1 na nádorových buňkách potvrzené validovaným testem (viz bod 5.1).

Dávkování

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

Tabulka 1. Doporučená dávka přípravku IMFINZI v monoterapii a v kombinované léčbě

Indikace	Doporučená dávka přípravku IMFINZI	Délka léčby
Monoterapie		
Lokálně pokročilý NSCLC	10 mg/kg každé 2 týdny nebo 1 500 mg každé 4 týdny ^a	Do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců ^b
Kombinovaná léčba		
Metastazující NSCLC	Během chemoterapie na bázi platiny: 1 500 mg ^c v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg ^{c,d} a chemoterapií na bázi platiny ^e každé 3 týdny (21 dnů) ve 4 cyklech (12 týdnů) Po chemoterapii na bázi platiny: 1 500 mg každé 4 týdny jako monoterapie a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii každé 4 týdny Pátá dávka tremelimumabu 75 mg ^{g,h} má být podána v 16. týdnu souběžně s přípravkem IMFINZI	Do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity
ES-SCLC	1 500 mg ⁱ v kombinaci s chemoterapií ^e každé 3 týdny (21 dnů) ve 4 cyklech, následně 1 500 mg každé 4 týdny v monoterapii	Do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity
BTC	1 500 mg ^j v kombinaci s chemoterapií ^e každé 3 týdny (21 dnů) až 8 cyklů, následně 1 500 mg každé 4 týdny v monoterapii	Do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity

HCC	Přípravek IMFINZI 1 500 mg ^k v kombinaci s 300 mg ^k tremelimumabu v jedné dávce v cyklu 1/den 1, následně přípravek IMFINZI jako monoterapie každé 4 týdny	Do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity
-----	---	--

^a Pacienti s tělesnou hmotností 30 kg nebo nižší musí dostávat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá dávce přípravku IMFINZI 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny v monoterapii, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 30 kg.

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

^c Pacienti s metastazující NSCLC s tělesnou hmotností 30 kg nebo nižší musí dostávat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá dávce přípravku IMFINZI 20 mg/kg, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 30 kg. Pacienti s tělesnou hmotností 34 kg nebo nižší musí dostávat dávku odvozenou od tělesné hmotnosti, což odpovídá 1 mg/kg tremelimumabu, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 34 kg.

^d Jestliže je přípravek IMFINZI podáván v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny, naleznete informace o dávkování v SmPC (souhrn údajů o přípravku) tremelimumabu.

^e Jestliže se přípravek IMFINZI podává v kombinaci s chemoterapií, naleznete informace o dávkování v SmPC nab-paklitaxelu, gemcitabinu, pemetrexedu a karboplatiny nebo cisplatinu.

^f Je ke zvážení udržovací dávka pemetrexedu u pacientů s neskvamózními tumory, kteří byli léčeni pemetrexedem a karboplatinou/cisplatinou během léčby chemoterapií na bázi platiny.

^g V případě zpoždění (odložení) dávky lze po 16. týdnu podat pátou dávku tremelimumabu spolu s přípravkem IMFINZI.

^h Pokud pacienti dostávají méně než 4 cykly chemoterapie na bázi platiny, zbývající cykly tremelimumabu (celkem až 5) spolu s přípravkem IMFINZI mají být podány během fáze po chemoterapii na bázi platiny.

ⁱ Pacienti s ES-SCLC a tělesnou hmotností 30 kg nebo nižší musí dostávat dávku přípravku IMFINZI 20 mg/kg odvozenou od tělesné hmotnosti. V kombinaci s chemoterapií se podává každé 3 týdny (21 dnů), následně 20 mg/kg každé 4 týdny v monoterapii do zvýšení tělesné hmotnosti na více než 30 kg.

^j Pacienti s BTC tělesnou hmotností 36 kg nebo nižší musí dostávat dávku přípravku IMFINZI 20 mg/kg odvozenou od tělesné hmotnosti. V kombinaci s chemoterapií se podává každé 3 týdny (21 dnů), následně 20 mg/kg každé 4 týdny v monoterapii do zvýšení tělesné hmotnosti na více než 36 kg.

^k Pacienti s HCC a tělesnou hmotností 30 kg nebo nižší musí dostávat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá dávce přípravku IMFINZI 20 mg/kg, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 30 kg. Pacienti s tělesnou hmotností 40 kg nebo nižší musí dostávat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá 4 mg/kg tremelimumabu, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 40 kg.

Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí přerušení nebo ukončení léčby, viz tabulka 2.

Doporučení pro léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsána v tabulce 2 (viz bod 4.4). Při použití v kombinaci s tremelimumabem viz také SmPC tremelimumabu.

Tabulka 2. Úpravy léčby a doporučení pro péči související s léčbou přípravkem IMFINZI nebo přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby	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 ekvivalentu a následný taper (postupné snižování dávky)

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé přerušení léčby	1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper
Imunitně podmíněná hepatitida	ALT nebo AST > 3 - ≤ 5x ULN nebo celkový bilirubin > 1,5 - ≤ 3x ULN	Pozdržení dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper
	ALT nebo AST > 5-≤ 10x ULN	Pozdržení dávky přípravku IMFINZI a trvalé přerušení tremelimumabu (je-li to vhodné)	
	Souběžný ALT nebo AST > 3x ULN a celkový bilirubin > 2x ULN ^b	Trvalé přerušení léčby	
	ALT nebo AST > 10x ULN nebo celkový bilirubin > 3x ULN		
Imunitně podmíněná hepatitida u HCC (nebo sekundární nádorové postižení jater s abnormálními výchozími hodnotami) ^c	ALT nebo AST > 2,5 – ≤ 5x BLV a ≤ 20x ULN	Pozdržení dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper
	ALT nebo AST > 5 – 7x BLV a ≤ 20x ULN nebo souběžné ALT nebo AST 2,5 – 5x BLV a ≤ 20x ULN a celkový bilirubin > 1,5 - < 2x ULN ^b	Pozdržení dávky přípravku IMFINZI a trvalé přerušení tremelimumabu (je-li to vhodné)	
	ALT nebo AST > 7 x BLV nebo > 20 ULN podle toho, co nastane dříve nebo bilirubin > 3 x ULN	Trvalé přerušení léčby	

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
Imunitně podmíněná kolitida nebo průjem	Stupeň 2	Pozdržení dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper
	Stupeň 3 pro monoterapii přípravkem IMFINZI	Pozdržení dávky	
	Stupeň 3 pro přípravek IMFINZI + tremelimumab	Trvalé přerušení léčby	
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby	
Perforace střeva ^d	Jakýkoliv stupeň	Trvalé přerušení léčby	Při podezření na perforaci střeva stav okamžitě konzultujte s chirurgem
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 ekvivalentu, následný taper a náhrada hormonů podle klinického stavu
Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu	Stupeň 2-4	Beze změny	Zahájení léčby inzulinem 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 ekvivalentu 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	

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
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 ekvivalentu a následný taper
	Stupeň 3		
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby	
Imunitně podmíněná myokarditida	Stupeň 2-4	Trvalé přerušení léčby	Zahájení léčby 2 až 4 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper ^e
Imunitně podmíněná myozitida/polymyozitida	Stupeň 2 nebo 3	Pozdržení dávky ^f	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby	
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	
Imunitně podmíněná myasthenia gravis	Stupeň 2-4	Trvalé přerušení léčby	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper
Imunitně podmíněná transverzální myelitida	Jakýkoli stupeň	Trvalé přerušení léčby	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper
Imunitně podmíněná meningitida	Stupeň 2	Pozdržení dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé přerušení léčby	
Imunitně podmíněná encefalitida	Stupeň 2-4	Trvalé přerušení léčby	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper
Imunitně podmíněný Guillainův-Barrého syndrom	Stupeň 2-4	Trvalé přerušení léčby	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby	Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak
			ekvivalentu a následný taper
Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 2 nebo 3	Pozdržení dávky	Zahájení léčby 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu a následný taper
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby	
Neimunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 2 a 3	Pozdržení dávky do ≤ 1. stupně nebo do výchozí hodnoty	
	Stupeň 4	Trvalé přerušení léčby ^g	

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

^b U pacientů s alternativní příčinou postupujte podle doporučení pro zvýšení AST nebo ALT bez souběžného zvýšení hladiny bilirubinu.

^c Pokud jsou AST a ALT na úrovni ULN nebo nižší na začátku léčby u pacientů s postižením jater, pozdržte dávku nebo trvale přerušete podávání durvalumabu na základě doporučení pro hepatitidu bez postižení jater.

^d Nežádoucí účinky jsou spojeny pouze s přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem

^e Pokud nedojde ke zlepšení v průběhu 2 až 3 dnů i přes léčbu kortikoidy, má být ihned zahájena další imunosupresivní léčba. Po úpravě stavu (stupeň 0) se má zahájit kortikosteroidní taper a pokračovat po dobu nejméně 1 měsíce.

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

^g S výjimkou laboratorních abnormalit stupně 4, u kterých má být rozhodnutí o přerušení léčby založené na doprovodných klinických příznacích/symptomech a klinickém úsudku.

U imunitně podmíněných podezření na nežádoucí účinky je třeba provést adekvátní vyhodnocení k potvrzení příčin nebo vyloučení alternativních příčin. Na základě závažnosti nežádoucího účinku je třeba přípravek IMFINZI a/nebo tremelimumab vysadit a podat kortikosteroidy. 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 a/nebo tremelimumabem, pokud jsou nežádoucí účinky na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla snížena na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentu za den. Léčbu přípravkem IMFINZI a tremelimumabem je nutné trvale přerušit při opakování imunitně podmíněných nežádoucích účinků stupně 3 (závažné) a při jakémkoli imunitně podmíněném nežádoucím účinku stupně 4 (život ohrožující), s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány hormonální substitucí.

Zvláštní populace

Starší populace

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou 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 lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování přípravku IMFINZI. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater jsou příliš omezené, aby bylo

možné vyvodit závěry o této populaci (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

Přípravek IMFINZI v kombinaci s chemoterapií

Pokud se přípravek IMFINZI podává v kombinaci s chemoterapií, podávejte ve stejný den přípravek IMFINZI před chemoterapií.

Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny

Pokud se přípravek IMFINZI podává v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny, podává se nejprve tremelimumab, poté přípravek IMFINZI a poté ve stejný den chemoterapie na bázi platiny.

Pokud je přípravek IMFINZI podáván v kombinaci s pátou dávkou tremelimumabu a udržovací léčbou pemetrexedem v 16. týdnu, nejprve se podá tremelimumab, poté přípravek IMFINZI a poté ve stejný den udržovací léčba pemetrexedem.

Přípravek IMFINZI, tremelimumab a chemoterapie na bázi platiny se podávají jako samostatné intravenózní infuze. Přípravek IMFINZI a tremelimumab se oba podávají po dobu 1 hodiny. Informace o podávání chemoterapie na bázi platiny naleznete v příslušných SmPC. Informace o podávání pemetrexedu naleznete v příslušném SmPC. Pro každou infuzi mají být použity samostatné infuzní vaky a filtry.

Během 1. cyklu má po tremelimumabu následovat podání přípravku IMFINZI, které je třeba zahájit přibližně 1 hodinu (maximálně 2 hodiny) po ukončení podání infuze tremelimumabu. Infuze chemoterapie na bázi platiny má začít přibližně 1 hodinu (maximálně 2 hodiny) po ukončení infuze přípravku IMFINZI. Pokud se během 1. cyklu nevyskytnou žádné klinicky významné potíže, mohou být podle uvážení lékaře následující cykly přípravku IMFINZI podány bezprostředně po tremelimumabu a doba mezi koncem infuze přípravku IMFINZI a začátkem chemoterapie může být zkrácena na 30 minut.

Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem

Pokud se přípravek IMFINZI podává v kombinaci s tremelimumabem, podávejte tremelimumab před přípravkem IMFINZI ve stejný den. Přípravek IMFINZI a tremelimumab se podávají jako samostatné intravenózní infuze. Informace o dávkování tremelimumabu naleznete v SmPC.

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

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se vyskytly imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění, definované jako stavy vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8).

Pneumonitida a radiační pneumonitida

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 chemoradiační 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 %).

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 samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se vyskytla imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a před každou další infuzí sledujte hladinu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Na základě klinického hodnocení je třeba zvážit další sledování. Imunitně podmíněná hepatitida má být léčena podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se vyskytla imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem byly hlášeny nežádoucí účinky perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy/průjmu a perforace střeva a léčit je podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se objevila imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida. Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat 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 adrenální insuficience

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se vyskytla imunitně podmíněná adrenální insuficience (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky adrenální insuficience. Pacienti se symptomatickou adrenální insuficiencí mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se vyskytl imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu, který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, která může být fatální, pokud není detekována včas (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky 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 samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se vyskytla imunitně podmíněná hypofyzitida nebo hypopituitarismus (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat 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 samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se vyskytla imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby přípravkem IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem a léčit je podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná vyrážka

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy a léčit je podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná myokarditida

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se vyskytla imunitně podmíněná myokarditida, která může být fatální (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy a léčit je podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná pankreatitida

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná pankreatitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku přípravku IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem se mohou vyskytnout další možné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem: myasthenia gravis, transversální myelitida, myozitida, polymyozitida, meningitida, encefalitida, Guillainův-Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie a neinfekční cystitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky a léčit je podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Reakce související s podáním infuze

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze. U pacientů léčených přípravkem IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem 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.

Opatření specifická pro onemocnění (BTC)

Cholangitida a infekce žlučových cest

Cholangitida a infekce žlučových cest nejsou u pacientů s pokročilým BTC neobvyklé. Případy cholangitidy byly hlášeny ve studii TOPAZ-1 v obou léčebných skupinách (14,5 % [IMFINZI + chemoterapie] vs. 8,2 % [placebo + chemoterapie]); byly většinou ve spojení se žlučovými stenty a etiologicky nebyly imunitně podmíněné. Pacienti s BTC (zejména se žlučovými stenty) mají být před zahájením léčby a pravidelně během léčby sledováni z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekcí žlučových cest.

Metastazující NSCLC

U starších pacientů (≥ 75 let) léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny jsou k dispozici omezené údaje (viz body 4.8 a 5.1). Doporučuje se pečlivé individuální zvážení potenciálního přínosu/rizika tohoto režimu.

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 ekvivalentu); nekontrolované interkurentní nemoci; aktivní tuberkulóza nebo hepatitida B nebo C nebo infekce HIV nebo pacienti, kterým byla podána živá oslabená vakcína během 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 (*prophylactic cranial irradiation*, PCI) souběžně s podáváním přípravku IMFINZI u pacientů s ES-SCLC není známa.

Další informace o vyřazovacích kritériích pro konkrétní studii viz bod 5.1.

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 ekvivalentu), 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) lékové interakční studie. Vzhledem k tomu, že primárními eliminačními cestami durvalumabu je katabolismus proteinů v retikuloendoteliálním systému nebo přeměna v cílových buňkách, nejsou očekávány žádné metabolické lékové interakce. Ve studii CASPIAN byly hodnoceny PK lékové interakce 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. Farmakokinetické lékové interakce mezi durvalumabem v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny byly hodnoceny ve studii POSEIDON a neprokázaly žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi tremelimumabem, durvalumabem, nab-paklitaxelem, gemcitabinem, pemetrexedem, karboplatinou nebo cisplatinou při souběžné léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

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 těhotným ženám a nedoporučuje se jeho 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. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit či zdržet se léčby durvalumabem, přičemž je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Neexistují žádné údaje o potenciálních účincích durvalumabu na fertilitu člověka nebo 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

Přípravek IMFINZI v monoterapii

Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii je odvozena od souhrnných údajů u 3 006 pacientů a více typy 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 (12,7 %), svědění (10,8 %) a hypotyreóza (10,1 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 2 %) NCI CTCAE stupně ≥ 3 byly pneumonie (3,5 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,3 %).

Léčba přípravkem IMFINZI byla ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 3,6 % pacientů. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby byla pneumonitida (1,1 %) a pneumonie (0,8 %).

Léčba přípravkem IMFINZI byla zpožděna nebo přerušena kvůli nežádoucím účinkům u 13,7 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k oddálení nebo přerušení podání přípravku IMFINZI byly pneumonie (2,7 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (1,7 %).

Přípravek IMFINZI v kombinaci s chemoterapií

Bezpečnost přípravku IMFINZI v kombinaci s chemoterapií je založena na souhrnných údajích od 603 pacientů ze 2 studií (TOPAZ-1 a CASPIAN). Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly neutropenie (53,1 %), anemie (43,9 %), nauzea (37,5 %), únava (36,8 %), trombocytopenie (28,0 %), zácpa (25,4 %), snížená chuť k jídlu (22,6 %), bolest břicha (18,4 %), alopecie (18,4 %), leukopenie (17,2 %), zvracení (16,9 %), pyrexie (15,1 %), vyrážka (14,8 %), průjem (13,8 %), zvýšení aspartátaminotransferázy nebo zvýšení alaninaminotransferázy (10,9 %), kašel/productivní kašel (10,8 %) a pruritus (10,4 %). Nejčastějšími (> 2 %) nežádoucími účinky NCI CTCAE stupně >3 byly neutropenie (35,2 %), anemie (17,4 %), trombocytopenie (11,1 %), leukopenie (7,1 %), únava (5,0 %), febrilní neutropenie (3,0 %), zvýšení aspartátaminotransferázy nebo zvýšení alaninaminotransferázy (2,8 %) a pneumonie (2,5 %).

Léčba přípravkem IMFINZI byla ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 2,0 % pacientů. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby byla únava (0,3 %).

Podání přípravku IMFINZI bylo zpožděno nebo přerušeno kvůli nežádoucím účinkům u 29,2 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly ke zpoždění nebo přerušení dávky byly neutropenie (17,1 %), anemie (3,8 %), trombocytopenie (4,3 %), leukopenie (3,5 %), únava (1,7 %) a pyrexie (1,3 %).

Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií na bázi platiny

Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií je založena na údajích od 330 pacientů s metastazujícím NSCLC. Nejčastějšími (> 20 %) nežádoucími účinky byly anemie (49,7 %), nauzea (41,5 %), neutropenie (41,2 %), únava (36,1 %), vyrážka (25,8 %), trombocytopenie (24,5 %) a průjem (21,5 %). Nejčastějšími (> 2 %) nežádoucími účinky NCI CTCAE stupně ≥ 3 byly neutropenie (23,9 %), anemie (20,6 %), pneumonie (9,4 %), trombocytopenie (8,2 %), leukopenie (5,5 %), únava (5,2 %), zvýšená lipáza (3,9 %), zvýšená amyláza (3,6 %), febrilní neutropenie (2,4 %), kolitida (2,1 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,1 %).

Léčba přípravkem IMFINZI byla ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 8,5 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly pneumonie (2,1 %) a kolitida (1,2 %).

Používání přípravku IMFINZI bylo přerušeno kvůli nežádoucím účinkům u 49,4 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení podávání byly neutropenie (16,1 %), anemie (10,3 %), trombocytopenie (7,3 %), leukopenie (5,8 %), pneumonie (5,2 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (4,8 %), kolitida (3,3 %) a pneumonitida (3,3 %).

Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem v dávce 300 mg

Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s jednorázovou dávkou 300 mg tremelimumabu je založena na souhrnných údajích (soubor HCC) od 462 pacientů s HCC ze studie HIMALAYA a další studie u pacientů s HCC, studie 22. Nejčastější nežádoucí účinky (> 10 %) byly vyrážka (32,5 %), pruritus (25,5 %), průjem (25,3 %), bolest břicha (19,7 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (18,0 %), pyrexie (13,9 %), hypotyreóza (13,0 %), kašel/produktivní kašel (10,8 %), periferní edém (10,4 %) a zvýšená lipáza (10,0 %) (viz tabulka 4). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (NCI CTCAE stupně ≥ 3) byly zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (8,9 %), zvýšení lipázy (7,1 %), zvýšení amylázy (4,3 %) a průjem (3,9 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly kolitida (2,6 %), průjem (2,4 %), pneumonie (2,2 %) a hepatitida (1,7 %).

Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla 6,5 %. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby byly hepatitida (1,5 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (1,3 %).

Závažnost nežádoucích účinků byla hodnocena na základě CTCAE, které definují stupeň 1 = lehká, stupeň 2 = středně těžká, stupeň 3 = těžká, stupeň 4 = život ohrožující a stupeň 5 = úmrtí.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 3 uvádí výskyt nežádoucích účinků u přípravku IMFINZI v souhrnném souboru bezpečnostních dat pro monoterapii (n=3 006) a u pacientů léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s chemoterapií (n=603). Pokud není uvedeno jinak, tabulka 4 uvádí výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií na bázi platiny ve studii POSEIDON (n=330) a v souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s jednorázovou dávkou 300 mg tremelimumabu. 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); 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

	IMFINZI v monoterapii	IMFINZI v kombinaci s chemoterapií
Infekce a infestace		
Velmi časté	infekce horních cest dýchacích ^a	
Časté	pneumonie ^{b,c} , chřipka, orální kandidóza, infekce zubů a měkkých tkání ústní dutiny ^d	pneumonie ^{b,c} , infekce horních cest dýchacích ^a
Méně časté		orální kandidóza, chřipka, infekce zubů a měkkých tkání ústní dutiny ^d
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté		anemie, leukopenie ^y , neutropenie ^z , trombocytopenia ^{aa}
Časté		febrilní neutropenie, pancytopenie ^c
Vzácné	imunitní trombocytopenie ^c	
Endokrinní poruchy		
Velmi časté	hypotyreóza ^c	
Časté	hypertyreóza ^f	adrenální insuficience, hypertyreóza ^f , hypotyreóza ^e
Méně časté	tyroiditida ^g , adrenální insuficience	tyroiditida ^g , diabetes mellitus 1. typu
Vzácné	diabetes mellitus 1. typu, hypofyzitida/hypopituitarismus, diabetes insipidus	
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté		snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému		
Časté		periferní neuropatie ^x
Vzácné	myasthenia gravis ^h , meningitida ⁱ	
Není známo	neinfekční encefalitida ^j , Guillainův-Barrého syndrom, transverzální myelitida ^{bb}	
Srdeční poruchy		
Vzácné	myokarditida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	kašel/produktivní kašel	kašel/produktivní kašel
Časté	pneumonitida ^c , dysfonie	pneumonitida
Méně časté	intersticiální plicní onemocnění	intersticiální plicní onemocnění, dysfonie
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	průjem, bolest břicha ^k	průjem, bolest břicha ^k , zácpa, nauzea, zvracení
Časté		stomatitida ^v
Méně časté	kolitida ^l , pankreatitida ^m	kolitida ^l , pankreatitida ^m
Poruchy jater a žlučových cest		
Velmi časté		zvýšení aspartátaminotransferázy nebo zvýšení alaninaminotransferázy ⁿ
Časté	zvýšení aspartátaminotransferázy nebo zvýšení alaninaminotransferázy ^{c, n}	hepatitida ^{c, o}
Méně časté	hepatitida ^{c, o}	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	vyrážka ^p , pruritus	vyrážka ^p , alopecie, pruritus
Časté	noční pocení	dermatitida
Méně časté	dermatitida, psoriáza	pemfigoid ^q , noční pocení, psoriáza
Vzácné	pemfigoid ^q	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		

Velmi časté	artralgie	
Časté	myalgie	myalgie, artralgie
Méně časté	myozitida	
Vzácné	polymyozitida ^f	
Poruchy ledvin a močových cest		
Časté	zvýšený kreatinin v krvi, dysurie	zvýšený kreatinin v krvi, dysurie
Méně časté	nefritida ^s	
Vzácné	neinfekční cystitida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	pyrexie	pyrexie, únava ^w
Časté	periferní edém ^t	periferní edém ^t
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Časté	reakce spojená s infuzí ^u	reakce spojená s infuzí ^u

Frekvence nežádoucích účinků nemusí být plně přisuzována samotnému durvalumabu, ale může se na ní podílet základní onemocnění nebo jiné souběžně používané léčivé přípravky.

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

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

^c zahrnuje fatální případy.

^d zahrnuje gingivitidu, infekci dutiny ústní, periodontitidu, zubní pulpitidu, zubní absces a zubní infekci.

^e zahrnuje autoimunitní hypotyreózu, hypotyreózu, imunitně podmíněnou hypotyreózu, zvýšení tyreostimulačního hormonu v krvi.

^f zahrnuje hypertyreózu, Basedowovu chorobu, imunitně podmíněnou hypertyreózu a snížení tyreostimulačního hormonu v krvi.

^g zahrnuje autoimunitní zánět štítné žlázy, zánět štítné žlázy a subakutní zánět štítné žlázy.

^h hlášená frekvence z klinických studií sponzorovaných společností AstraZeneca vedle souhrnného souboru dat je vzácná a nezahrnuje případy > 2. stupně.

ⁱ zahrnuje meningitidu a neinfekční meningitidu.

^j hlášená frekvence z probíhajících klinických studií sponzorovaných společností AstraZeneca vedle souhrnného souboru dat je vzácná a zahrnuje dvě případy encefalidity, jednu fatální 5. stupně (imunitně podmíněná encefalitida) a jednu 2. stupně (autoimunitní encefalitida).

^k zahrnuje bolest břicha, bolest dolní části břicha, bolest horní části břicha a bolest v boku.

^l zahrnuje kolitidu, enteritidu, enterokolitidu a proktitidu.

^m zahrnuje pankreatitidu a akutní pankreatitidu.

ⁿ zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů a zvýšení aminotransferáz.

^o zahrnuje hepatitidu, autoimunitní hepatitidu, toxickou hepatitidu, hepatální cytolýzu, hepatocelulární poškození, akutní hepatitidu, hepatotoxicitu a imunitně podmíněnou hepatitidu.

^p zahrnuje erytematózní vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku, pustulózní vyrážku, erytém, ekzém a vyrážku.

^q zahrnuje pemfigoid, bulózní dermatitidu a pemfigus. V ukončených a probíhajících klinických studiích byla hlášena méně častá frekvence výskytu.

^r polymyozitida (fatální) byla pozorována u pacienta léčeného přípravkem IMFINZI z probíhajících sponzorované klinické studie mimo souhrnný soubor dat: frekvence vzácná u jakéhokoliv stupně výskytu, frekvence výskytu vzácná u stupně 3 nebo 4 nebo 5.

^s zahrnuje autoimunitní nefritidu, tubulointersticiální nefritidu, nefritidu, glomerulonefritidu a membranózní glomerulonefritidu.

^t zahrnuje periferní edém a periferní otok.

^u zahrnuje reakce související s infuzí a kopřivku při zahájení podání nebo 1 den po podání.

^v zahrnuje stomatitidu a zánět sliznice.

^w zahrnuje únavu a astenii.

^x zahrnuje periferní neuropatii, parestézii a periferní senzickou neuropatii.

^y zahrnuje leukopenii a snížený počet leukocytů.

^z zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.

^{aa} zahrnuje trombocytopenii a snížený počet trombocytů.

^{bb} příhody byly hlášeny na základě údajů po uvedení přípravku na trh.

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem

	Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií na bázi platiny	Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem v dávce 300 mg
Infekce a infestace		
Velmi časté	infekce horních cest dýchacích ^a , pneumonie ^b	
Časté	chřipka, orální kandidóza	infekce horních cest dýchacích ^a , pneumonie ^b , chřipka, infekce zubů a měkkých tkání ústní dutiny ^c
Méně časté	infekce zubů a měkkých tkání ústní dutiny ^c	orální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	anemie ^d , neutropenie ^{d,e} , trombocytopenie ^{d,f} , leukopenie ^{d,g}	
Časté	febrilní neutropenie ^d , pancytopenie ^d	
Méně časté	imunitní trombocytopenie	
Není známo		imunitní trombocytopenie ^h
Endokrinní poruchy		
Velmi časté	hypotyreóza ⁱ	hypotyreóza ⁱ
Časté	hypertyreóza ^j , adrenální insuficience, hypopituitarismus/hypofyzitida, tyreoiditida ^k	hypertyreóza ^j , tyreoiditida ^k , adrenální insuficience
Méně časté	diabetes insipidus, diabetes mellitus 1. typu	hypopituitarismus/hypofyzitida
Není známo		diabetes insipidus ^h , diabetes mellitus 1. typu ^h
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	snížená chuť k jídlu ^d	
Poruchy nervového systému		
Časté	periferní neuropatie ^{d,l}	
Méně časté	encefalitida ^m	myasthenia gravis, meningitida
Není známo	myasthenia gravis ⁿ , Guillainův-Barrého syndrom ⁿ , meningitida ⁿ	Guillainův-Barrého syndrom ^h , encefalitida ^h
Srdeční poruchy		
Méně časté	myokarditida ^o	myokarditida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	kašel/produktivní kašel	kašel/produktivní kašel
Časté	pneumonitida ^p , dysfonie	pneumonitida ^p
Méně časté	intersticiální plicní onemocnění	dysfonie, intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	nauzea ^d , průjem, zácpa ^d , zvracení ^d	průjem, bolest břicha ^q
Časté	stomatitida ^{d,r} , zvýšená amyláza ^m , bolest břicha ^q , zvýšená lipáza ^m , kolitida ^s , pankreatitida ^t	zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, kolitida ^s , pankreatitida ^t
Není známo	perforace střeva ⁿ , perforace tlustého střeva ⁿ	perforace střeva ^h , perforace tlustého střeva ^h
Poruchy jater a žlučových cest		

	Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií na bázi platiny	Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem v dávce 300 mg
Velmi časté	zvýšení aspartátaminotransferázy/ zvýšení alaninaminotransferázy ^u	zvýšení aspartátaminotransferázy/ zvýšení alaninaminotransferázy ^u
Časté	hepatitida ^v	hepatitida ^v
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	alopecie ^d , vyrážka ^w , pruritus	vyrážka ^w , pruritus
Časté		dermatitida ^x , noční pocení
Méně časté	dermatitida, noční pocení, pemfigoid	pemfigoid
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Velmi časté	artralgie	
Časté	myalgie	myalgie
Méně časté	myozitida, polymyozitida	myozitida, polymyozitida
Poruchy ledvin a močových cest		
Časté	zvýšený kreatinin v krvi, dysurie	zvýšený kreatinin v krvi, dysurie
Méně časté	nefritida, neinfekční cystitida	nefritida ^y
Není známo		neinfekční cystitida ^h
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	únava ^d , pyrexie	pyrexie, periferní edém ^z
Časté	periferní edém ^z	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Časté	reakce spojená s infuzí ^{aa}	reakce spojená s infuzí ^{aa}

^a Zahrnuje laryngitidu, nazofaryngitidu, faryngitidu, rinitidu, sinusitidu, tonzilitidu, tracheobronchitidu a infekci horních cest dýchacích.

^b Zahrnuje pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, pneumonii, bakteriální pneumonii.

^c Zahrnuje periodontitidu, zubní pulpitidu, zubní absces a zubní infekci.

^d Nežádoucí účinky se týkají pouze nežádoucích účinků chemoterapie ve studii POSEIDON.

^e Zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.

^f Zahrnuje snížení počtu trombocytů a trombocytopenii.

^g Zahrnuje leukopenii a snížený počet leukocytů.

^h Nežádoucí účinky nebyly pozorovány ve skupině HCC, ale byly hlášeny u pacientů léčených přípravkem IMFINZI nebo přípravkem IMFINZI + tremelimumabem v klinických studiích sponzorovaných společností AstraZeneca.

ⁱ Zahrnuje zvýšení tyreotropního hormonu v krvi, hypotyreózu a imunitně podmíněnou hypotyreózu.

^j Zahrnuje snížení tyreotropního hormonu žlázy v krvi a hypertyreózu.

^k Zahrnuje autoimunitní zánět štítné žlázy, imunitně podmíněný zánět štítné žlázy, zánět štítné žlázy a subakutní zánět štítné žlázy.

^l Zahrnuje periferní neuropatii, parestezii a periferní sensorickou neuropatii.

^m Zahrnuje encefalitidu a autoimunitní encefalitidu.

ⁿ Nežádoucí účinky nebyly pozorovány ve studii POSEIDON, ale byly hlášeny u pacientů léčených přípravkem IMFINZI nebo přípravkem IMFINZI + tremelimumabem v klinických studiích mimo soubor dat studie POSEIDON.

^o Zahrnuje autoimunitní myokarditidu.

^p Zahrnuje imunitně podmíněnou pneumonitidu a pneumonitidu.

^q Zahrnuje bolest břicha, bolest dolní části břicha, bolest horní části břicha a bolest v boku.

^r Zahrnuje zánět sliznice a stomatitidu.

^s Zahrnuje kolitidu, enteritidu a enterokolitidu.

^t Zahrnuje autoimunitní pankreatitidu, pankreatitidu a akutní pankreatitidu.

^u Zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů a zvýšení aminotransferáz.

^v Zahrnuje autoimunitní hepatitidu, hepatitidu, hepatocelulární poškození, hepatotoxicitu, akutní hepatitidu a imunitně podmíněnou hepatitidu.

^w Zahrnuje ekzém, erytém, vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku a pustulózní vyrážku.

^x Zahrnuje dermatitidu a imunitně podmíněnou dermatitidu.

^y Zahrnuje autoimunitní nefritidu a imunitně podmíněnou nefritidu.

^z Zahrnuje periferní edém a periferní zduření.

^{aa} Zahrnuje reakce související s podáním infuze a kopřivku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Podávání přípravku IMFINZI je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence a/nebo po úpravě léčby. Údaje o následných imunitně podmíněných nežádoucích účincích zohledňují kombinovanou bezpečnostní databázi přípravku IMFINZI v monoterapii u 3 006 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 dávkách 10 mg/kg/den každé 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.

Údaje pro následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky jsou založeny na údajích od 2 280 pacientů, kteří dostávali přípravek IMFINZI v dávce 20 mg/kg každé 4 týdny v kombinaci s tremelimumabem v dávce 1 mg/kg nebo přípravek IMFINZI v dávce 1 500 mg v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg každé 4 týdny. Podrobnosti o významných nežádoucích účincích přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny jsou uvedeny, pokud byly zaznamenány klinicky relevantní rozdíly ve srovnání s přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem.

Údaje pro následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky také odrážejí kombinovanou bezpečnostní databázi přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem v dávce 300 mg se 462 pacienty s HCC (soubor dat HCC). V těchto dvou studiích byl přípravek IMFINZI podáván v dávce 1 500 mg v kombinaci s tremelimumabem 300 mg každé 4 týdny.

Pokyny pro zvládnání těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodech 4.2 a 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

V kombinované bezpečnostní databázi přípravku IMFINZI v monoterapii (n = 3 006 více druhů nádorů) se imunitně podmíněná pneumonitida objevila u 92 (3,1 %) pacientů, včetně stupně 3 u 25 (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 55 dnů (rozmezí: 2 - 785 dnů). Šedesát devět z 92 pacientů dostávalo vysoké dávky kortikosteroidů (alespoň 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně) 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 53 pacientů.

Imunitně podmíněná pneumonitida se objevila častěji u pacientů ve studii PACIFIC, kteří ukončili chemoradiační léčbu během 1 až 42 dnů před zahájením studie (9,9 %), než u ostatních pacientů (1,8 %) v souhrnné bezpečnostní databázi.

Ve studii PACIFIC (n = 475 v rameni s přípravkem IMFINZI a n = 234 v rameni s placebem) se imunitně podmíněná pneumonitida vyskytla u 47 (9,9 %) pacientů léčených přípravkem IMFINZI a u 14 (6,0 %) pacientů v rameni s placebem, včetně stupně 3 u 9 (1,9 %) pacientů používajících přípravek IMFINZI vs. 6 (2,6 %) pacientů používajících placebo a stupně 5 (fatální případy) u 4 (0,8 %) pacientů používajících přípravek IMFINZI vs. 3 (1,3 %) pacientů léčených placebem. Medián doby do projevu nežádoucího účinku ve skupině léčené přípravkem IMFINZI byl 46 dnů (rozmezí: 2 - 342 dnů) vs. 57 dnů (rozmezí: 26 - 253 dnů) v rameni s placebem. V rameni s přípravkem IMFINZI všichni pacienti užívali systémové kortikosteroidy včetně 30 pacientů, kteří užívali vysokou dávku kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně) a 2 pacienti užívali také infliximab. V rameni s placebem byli všichni pacienti léčeni systémovými

kortikosteroidy, včetně 12 pacientů, kteří dostávali vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně) a 1 pacient také dostával cyklofosamid a takrolimus. Zlepšení nastalo u 29 pacientů léčených přípravkem IMFINZI vs. 6 pacientů v rameni s placebem.

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněná pneumonitida vyskytla u 86 (3,8 %) pacientů, včetně 3. stupně u 30 (1,3 %) pacientů, 4. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta a 5. stupně (fatální případy) u 7 (0,3 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dní (rozmezí: 8–912 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 79 z 86 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Sedm pacientů dostávalo také další imunosupresiva. Léčba byla vysazena u 39 pacientů. Zlepšení nastalo u 51 pacientů.

Podle souboru dat HCC (n=462) se imunitně podmíněná pneumonitida vyskytla u 6 (1,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (0,2 %) pacienta a 5. stupně (fatální případy) u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 29 dní (rozmezí: 5–774 dnů). Šest pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 5 pacientů ze 6 bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Jeden pacient dostával také další imunosupresiva. Léčba byla vysazena u 2 pacientů. Zlepšení nastalo u 3 pacientů.

Imunitně podmíněná hepatitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se u 68 (2,3 %) pacientů vyskytla imunitně podmíněná hepatitida, včetně stupně 3 u 35 (1,2 %) pacientů, stupně 4 u 6 (0,2 %) pacienta a stupně 5 (fatální případy) u 4 (0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 33 dnů (rozmezí: 3–333 dnů). Čtyřicet pět z 68 pacientů dostávalo vysokou dávku kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Tři pacienti byli také léčeni mykofenolátem. Léčba přípravkem IMFINZI byla vysazena u 9 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 31 pacientů.

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněná hepatitida vyskytla u 80 (3,5 %) pacientů, včetně 3. stupně u 48 (2,1 %) pacientů, 4. stupně u 8 (0,4 %) pacientů a 5. stupeň (fatální případy) u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 36 dnů (rozmezí: 1–533 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 68 z 80 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Osm pacientů dostalo také další imunosupresiva. Léčba byla vysazena u 27 pacientů. Zlepšení nastalo u 47 pacientů.

Podle souboru dat HCC (n=462) se imunitně podmíněná hepatitida vyskytla u 34 (7,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 20 (4,3 %) pacientů, 4. stupně u 1 (0,2 %) pacienta a 5. stupně (fatální případy) u 3 (0,6 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 29 dní (rozmezí: 13–313 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 32 z 34 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Devět pacientů také dostávalo další imunosupresiva. Léčba byla vysazena u 10 pacientů. Zlepšení nastalo u 13 pacientů.

Imunitně podmíněná kolitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná kolitida vyskytla u 58 (1,9 %) pacientů, včetně stupně 3 u 9 (0,3 %) pacientů a stupně 4 u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 70 dnů (rozmezí: 1 – 394 dnů). Třicet osm z 58 pacientů dostávalo vysokou dávku kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Jeden pacient byl také léčen infliximabem a 1 pacient také dostal mykofenolát. Léčba přípravkem IMFINZI byla vysazena u 9 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 43 pacientů.

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněná kolitida nebo průjem vyskytly u 167 (7,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 76 (3,3 %) pacientů a 4. stupně u 3 (0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dnů (rozmezí: 3–906 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 151 ze 167 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo

ekvivalentu denně). Dvacet dva pacientů dostávalo také další imunosupresiva. Léčba byla vysazena u 54 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 141 pacientů.

U pacientů používajících přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem byla méně často hlášena perforace střeva a perforace tlustého střeva.

Podle souboru dat HCC (n=462) se imunitně podmíněná kolitida nebo průjem vyskytly u 31 (6,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 17 (3,7 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 23 dnů (rozmezí: 2–479 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 28 z 31 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Čtyři pacienti dostávali také další imunosupresiva. Léčba byla vysazena u 5 pacientů. Zlepšení nastalo u 29 pacientů.

Ve studiích mimo soubor HCC byla pozorována perforace střeva u pacientů používajících přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (vzácně).

Imunitně podmíněná endokrinopatie

Imunitně podmíněná hypotyreóza

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná hypotyreóza vyskytla u 245 (8,2 %) pacientů, včetně stupně 3 u 4 (0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 85 dnů (rozmezí: 1-562 dnů). Z 245 pacientů dostalo 240 pacientů hormonální substituční léčbu a 6 pacientů užívalo vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně) pro imunitně podmíněnou hypotyreózu. U žádného pacienta nebylo ukončeno podávání přípravku IMFINZI v důsledku imunitně podmíněné hypotyreózy.

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněná hypotyreóza vyskytla u 209 (9,2 %) pacientů, včetně 3. stupně u 6 (0,3 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 85 dnů (rozmezí: 1–624 dnů). Třináct pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 8 pacientů ze 13 bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Léčba byla ukončena u 3 pacientů. Zlepšení nastalo u 52 pacientů. Imunitně podmíněné hypotyreóze předcházela imunitně podmíněná hypertyreóza u 25 pacientů nebo imunitně podmíněný zánět štítné žlázy u 2 pacientů.

Podle souboru dat HCC (n=462) se imunitně podmíněná hypotyreóza vyskytla u 46 (10,0 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 85 dnů (rozmezí: 26–763 dnů). Jeden pacient byl léčen vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Pacienti vyžadovali další léčbu včetně hormonální substituční terapie. Zlepšení nastalo u 6 pacientů. Imunitně podmíněné hypotyreóze předcházela imunitně podmíněná hypertyreóza u 4 pacientů.

Imunitně podmíněná hypertyreóza

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná hypertyreóza vyskytla u 50 (1,7 %) pacientů, nebyly zaznamenány žádné případy stupně 3 nebo 4. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 43 dnů (rozmezí: 1-196 dnů). Čtyřicet šest z 50 pacientů dostalo léčbu (thiamazol, karbimazol, propylthiouracil, chloristan, blokátor kalciových kanálů nebo betablokátor), 11 pacientů užívalo systémové kortikosteroidy a 4 z 11 pacientů užívali vysoké dávky systémových kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Z důvodu imunitně podmíněné hypertyreózy přestal přípravek IMFINZI užívat jeden pacient. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 39 pacientů. U 20 pacientů přešla hypertyreóza v hypotyreózu.

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněná hypertyreóza vyskytla u 62 (2,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 5 (0,2 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 33 dnů (rozmezí: 4–176 dnů). Osmnáct pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 11 pacientů z 18 bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Padesát tři pacientů vyžadovalo další léčbu (thiamazol, karbimazol, propylthiouracil, chloristan, blokátor kalciových kanálů nebo betablokátor), jeden pacient ukončil léčbu z důvodu hypertyreózy. Zlepšení nastalo u 47 pacientů.

Podle souboru dat HCC (n=462) se imunitně podmíněná hypertyreóza vyskytla u 21 (4,5 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 30 dnů (rozmezí: 13–60 dnů). Čtyři pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a všichni čtyři pacienti byli léčeni vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Dvacet pacientů vyžadovalo další léčbu (thiamazol, karbimazol, propylthiouracil, chloristan, blokátor kalciového kanálu nebo betablokátor). Jeden pacient ukončil léčbu z důvodu hypertyreózy. Zlepšení nastalo u 17 pacientů.

Imunitně podmíněná tyroiditida

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii, se imunitně podmíněný zánět štítné žlázy vyskytl u 12 (0,4 %) pacientů, včetně stupně 3 u 2 (< 0,1%) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 49 dnů (rozmezí: 14-106 dnů). Deset z 12 pacientů dostalo hormonální substituční léčbu a 1 pacient užíval vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Kvůli imunitně podmíněné tyroiditidě ukončil jeden pacient léčbu přípravkem IMFINZI. U 3 pacientů přešel zánět štítné žlázy v hypotyreózu.

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněný zánět štítné žlázy vyskytl u 15 (0,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dnů (rozmezí: 22–141 dnů). Pět pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 2 pacienti z 5 byli léčeni vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Třináct pacientů vyžadovalo další léčbu včetně hormonální substituční terapie, thiamazolu, karbimazolu, propylthiouracilu, chloristanu, blokátoru kalciových kanálů nebo betablokátoru. Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu imunitně podmíněného zánětu štítné žlázy. Zlepšení nastalo u 5 pacientů.

Podle souboru dat HCC (n=462) se imunitně podmíněný zánět štítné žlázy vyskytl u 6 (1,3 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 56 dnů (rozmezí: 7–84 dnů). Dva pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 ze 2 pacientů byl léčen vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Všichni pacienti vyžadovali další terapii včetně hormonální substituční terapie. Zlepšení nastalo u 2 pacientů.

Imunitně podmíněná adrenální insuficience

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná adrenální insuficience vyskytla u 14 (0,5 %) pacientů včetně 3 (< 0,1 %) pacientů se stupněm 3. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 146 dnů (rozmezí: 20-547 dnů). U všech 14 pacientů byly podávány systémové kortikosteroidy, 4 z 14 pacientů užívali vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). U žádného pacienta nebylo ukončeno podávání přípravku IMFINZI z důvodu adrenální insuficience. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 3 pacientů.

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněná insuficience nadledvin vyskytla u 33 (1,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 16 pacientů (0,7 %) a 4. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 105 dnů (rozmezí: 20–428 dnů). 32 pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 10 z 32 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). U jednoho pacienta byla léčba ukončena. Zlepšení nastalo u 11 pacientů.

Podle souboru dat HCC (n=462) se imunitně zprostředkovaná adrenální insuficience vyskytla u 6 (1,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 64 dnů (rozmezí: 43–504 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 ze 6 pacientů dostával léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Zlepšení nastalo u 2 pacientů.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněné onemocnění diabetes mellitus 1. typu stupně 3 objevilo u 1 (< 0,1 %) pacienta. Doba do projevu

nežádoucího účinku byla 43 dnů. Tento pacient se zotavil s následky, které vyžadovaly dlouhodobou léčbu inzulinem a podávání přípravku IMFINZI bylo z důvodu imunitně podmíněného onemocnění diabetes mellitus 1. typu trvale ukončeno.

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu vyskytl u 6 (0,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta a 4. stupně u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 58 dnů (rozmezí: 7-220 dnů). Všichni pacienti potřebovali inzulin. Léčba byla ukončena u 1 pacienta. Zlepšení nastalo u 1 pacienta.

Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus

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

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus vyskytla u 16 (0,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 8 (0,4 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 123 dní (rozmezí: 63-388 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 8 ze 16 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Čtyři pacienti vyžadovali také endokrinní terapii. Léčba byla ukončena u 2 pacientů. Zlepšení nastalo u 7 pacientů.

Podle souboru HCC (n=462) se imunitně zprostředkovaná hypofyzitida/hypopituitarismus vyskytla u 5 (1,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 149 dnů (rozmezí: 27-242 dnů). Čtyři pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 ze 4 pacientů dostával léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). U tří pacientů byla také nutná endokrinní terapie. Zlepšení nastalo u 2 pacientů.

Imunitně podmíněná nefritida

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se imunitně podmíněná nefritida vyskytla u 14 (0,5 %) pacientů, včetně stupně 3 u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 71 dnů (rozmezí: 4-393 dnů). Devíti pacientům byly podávány vysoké dávky kortikosteroidů (alespoň 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně) a jeden pacient také dostal mykofenolát. Léčba přípravkem IMFINZI byla ukončena u 5 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 8 pacientů.

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněná nefritida vyskytla u 9 (0,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 79 dnů (rozmezí: 39-183 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 7 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Léčba byla ukončena u 3 pacientů. Zlepšení nastalo u 5 pacientů.

Podle souboru dat HCC (n=462) se imunitně podmíněná nefritida vyskytla u 4 (0,9 %) pacientů, včetně 3. stupně u 2 (0,4 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 53 dnů (rozmezí: 26-242 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 3 ze 4 byli léčeni vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Léčba byla ukončena u 2 pacientů. Zlepšení nastalo u 3 pacientů.

Imunitně podmíněná vyrážka

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v monoterapii se u 50 (1,7 %) pacientů vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu), včetně stupně 3 u 12 pacientů (0,4 %). Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 43 dnů (rozmezí: 4-333 dnů). Dvacet tři z 50 pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu

nebo ekvivalentu denně). Léčba přípravkem IMFINZI byla ukončena u 3 pacientů. K odeznění nežádoucího účinku došlo u 32 pacientů.

Podle kombinované bezpečnostní databáze s přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) objevila u 112 (4,9 %) pacientů, včetně 3. stupně u 17 (0,7 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 35 dnů (rozmezí: 1-778 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 57 ze 112 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Léčba byla ukončena u 10 pacientů. Zlepšení nastalo u 65 pacientů.

Podle souboru dat HCC (n=462) se imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) objevila u 26 (5,6 %) pacientů, včetně 3. stupně u 9 (1,9 %) pacientů a 4. stupně u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 25 dnů (rozmezí: 2-933 dnů). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 14 z 26 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně). Jeden pacient dostával další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 3 pacientů. Zlepšení nastalo u 19 pacientů.

Reakce na podání infuze

Podle kombinované 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.

Podle kombinované bezpečnostní databáze přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem (n=2 280) se reakce související s podáním infuze objevily u 45 (2,0 %) pacientů, včetně 3. stupně u 2 (< 0,1 %) pacientů. Nevyskytly se žádné události 4. nebo 5. stupně.

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: 6,4 % pro zvýšení alaninaminotransferázy, 6,5 % pro zvýšení aspartátaminotransferázy, 4,2 % pro zvýšení kreatininu v krvi, 6,4 % pro zvýšení amylázy a 11,7 % pro zvýšení lipázy. Podíl pacientů, u kterých došlo k posunu TSH od výchozí hodnoty, která byla \leq ULN, na jakýkoli stupeň $>$ ULN, byl 20,3 % a posun TSH od výchozí hodnoty, která byla \geq LLN, na jakýkoli stupeň $<$ LLN, byl 24,1 %.

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu od výchozí hodnoty laboratorních výsledků na stupeň 3 nebo 4 následující: 6,2 % pro zvýšení alaninaminotransferázy, 5,2 % pro zvýšení aspartátaminotransferázy, 4,0 % pro zvýšení kreatininu v krvi, 9,4 % pro zvýšení amylázy a 13,6 % pro zvýšení lipázy. Podíl pacientů, u kterých došlo k posunu TSH od výchozí hodnoty, která byla \leq ULN, na jakýkoliv stupeň $>$ ULN, byl 24,8 % a posun TSH od výchozí hodnoty, která byla \geq LLN na jakýkoliv stupeň $<$ LLN, byl 32,9 %.

U pacientů léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu od výchozí hodnoty laboratorních výsledků na stupeň 3 nebo 4, následující: 5,1 % pro zvýšení alaninaminotransferázy, 5,8 % pro zvýšení aspartátaminotransferázy, 1,0 % pro zvýšení kreatininu v krvi, 5,9 % pro zvýšení amylázy a 11,3 % pro zvýšení lipázy. Podíl pacientů, u kterých došlo k posunu TSH od výchozí hodnoty, která byla \leq ULN, na jakýkoliv stupeň $>$ ULN, byl 4,2 % a posun TSH od výchozí hodnoty, která byla \geq LLN na jakýkoliv stupeň $<$ LLN, byl 17,2 %.

Imunogenita

Imunogenita přípravku IMFINZI v monoterapii je založena na souhrnných údajích u 2 280 pacientů, kteří byli léčeni přípravkem IMFINZI v dávce 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 více studiích fáze III se u pacientů léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s jinými léčivými látkami vyvinuly ADA vzniklé v souvislosti s léčbou u 0 % až 10,1 % pacientů. Neutralizační protilátky proti durvalumabu byly detekovány u 0 % až 1,7 % pacientů léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s jinými léčivými látkami. Přítomnost ADA neměla zjevný vliv na farmakokinetiku nebo bezpečnost.

Starší pacienti

Nebyly hlášeny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty.

Ve studiích PACIFIC, CASPIAN a TOPAZ-1 jsou údaje o bezpečnosti pro pacienty ve věku 75 let a starší příliš omezené na to, aby bylo možné vyvodit závěry o této populaci.

V první linii léčby pacientů s metastazujícím NSCLC ve studii POSEIDON byly hlášeny určité rozdíly v bezpečnosti mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty. Údaje o bezpečnosti u pacientů ve věku 75 let nebo starších jsou omezeny na celkem 74 pacientů. U 35 pacientů ve věku 75 let nebo starších, kteří byli léčeni přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny, byla vyšší frekvence závažných nežádoucích účinků a četnost přerušení studijní léčby z důvodu nežádoucích účinků (45,7 % resp. 28,6 %) ve srovnání s 39 pacienty ve věku 75 let nebo staršími, kteří dostávali pouze chemoterapii na bázi platiny (35,9 % resp. 20,5 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné informace o předávkování durvalumabem. V případě předávkování mají být u pacientů pečlivě sledovány 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 a konjugáty protilátka – léčivo, inhibitory PD-1/PDL-1 (protein 1 programované buněčné smrti/ligand proteinu). ATC kód: L01FF03

Mechanismus účinku

Expresí ligandu proteinu programované buněčné smrti (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/CD80 zvyšuje protinádorovou imunitní odpověď a zvyšuje aktivaci T-buněk.

Kombinace tremelimumabu, inhibitoru CTLA-4, a durvalumabu, inhibitoru PD-L1, působí tak, že zvyšuje protinádorovou aktivaci a funkci T-buněk na mnoha úrovních imunitní odpovědi, což vede ke zlepšení protinádorových odpovědí. U myších syngenních nádorových modelů vedla duální blokáda PD-L1 a CTLA-4 ke zvýšené protinádorové aktivitě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dávky durvalumabu 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 1 500 mg každé 4 týdny byly hodnoceny v klinických studiích NSCLC a ES-SCLC. Na základě modelování a simulace expozice, vztahů expozice a bezpečnosti a srovnání údajů expozice a účinnosti neexistují žádné očekávané klinicky významné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi dávkami durvalumabu 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 1 500 mg každé 4 týdny.

NSCLC – studie PACIFIC

Účinnost přípravku IMFINZI byla hodnocena ve studii PACIFIC, randomizované, dvojité zaslepené, 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. Celkem 92 % pacientů dostalo celkovou dávku záření 54 až 66 Gy. Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří progredovali po chemoradiační 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. \geq 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 chemoradiační 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 \geq 65 let (45 %), věk \geq 75 let (8 %), běloši (69 %), Asijci (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 \geq 1 % [PD-L1 TC 1-24 % (32 %), PD-L1 TC \geq 25 % (35 %)] a 33 % bylo TC < 1 %.

Primárními cílovými 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 zaslepené 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), $p < 0,00251$].

Ve 5leté analýze následného sledování s mediánem doby sledování 34,2 měsíce vykazoval nadále přípravek IMFINZI lepší OS a PFS ve srovnání s placebem. Výsledky OS a PFS z primární analýzy a následné analýzy jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5. Výsledky účinnosti studie PACIFIC

	Primární analýza ^a		Analýza 5letého následného sledování ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Počet úmrtí (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)	264 (55,5 %)	155 (65,4 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	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)	
2stranná hodnota p	0,00251			
OS po 24 měsících (%) (95% CI)	66,3 % (61,7 %; 70,4 %)	55,6 % (48,9 %; 61,3 %)	66,3 % (61,8 %; 70,4 %)	55,3 % (48,6 %; 61,4 %)
hodnota p	0,005			
OS po 48 měsících (%) (95% CI)			49,7 % (45,0 %; 54,2 %)	36,3 % (30,1 %; 42,6 %)
OS po 60 měsících (%) (95% CI)			42,9 % (38,2 %; 47,4 %)	33,4 % (27,3 %; 39,6 %)
PFS				
Počet příhod (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)	268 (56,3 %)	175 (73,8 %)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	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)	
hodnota p	$p < 0,0001$			
PFS po 12 měsících (%) (95% CI)	55,9 % (51,0 %; 60,4 %)	35,3 % (29,0 %; 41,7 %)	55,7 % (51,0 %; 60,2 %)	34,5 % (28,3 %; 40,8 %)
PFS po 18 měsících (%) (95% CI)	44,2 % (37,7 %; 50,5 %)	27,0 % (19,9 %; 34,5 %)	49,1 % (44,2 %; 53,8 %)	27,5 % (21,6 %; 33,6 %)
PFS po 48 měsících (%) (95% CI)			35,0 % (29,9 %; 40,1 %)	19,9 % (14,4 %; 26,1 %)
PFS po 60 měsících (%) (95% CI)			33,1 % (28,0 %; 38,2 %)	19,0 % (13,6 %; 25,2 %)
PFS2^c				
Medián PFS2 (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 Primární analýza PFS provedena k datu 13. února 2017. Primární analýza OS a PFS2 byla provedena k datu 22. března 2018.

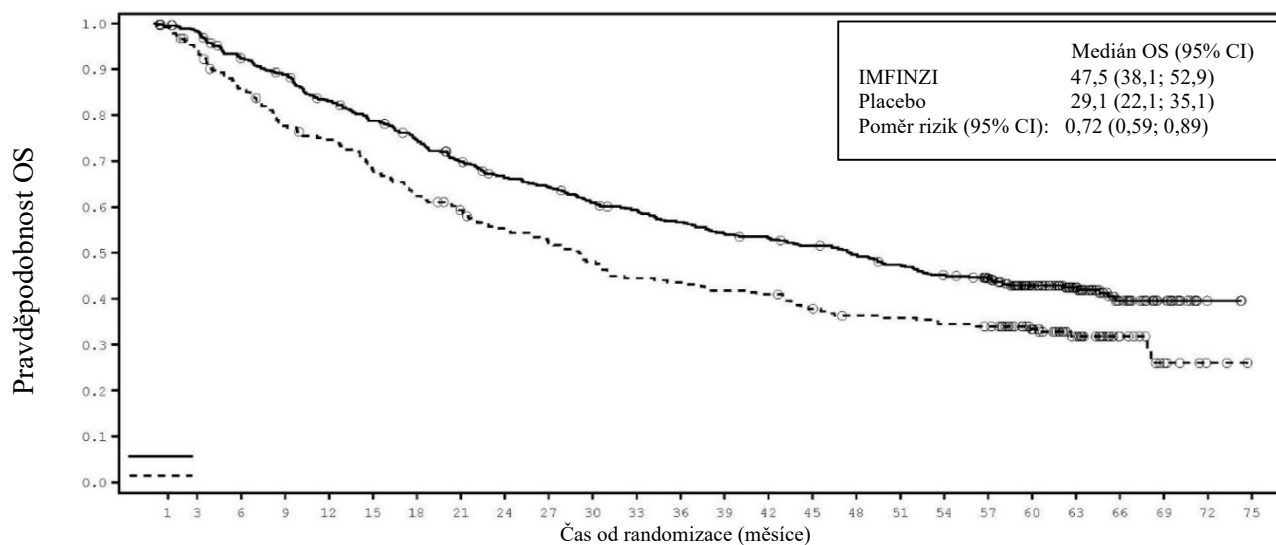
^b Analýza následného sledování OS a PFS provedena k datu 11. ledna 2021.

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

NR: Nebylo dosaženo

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS a PFS z 5leté následné analýzy jsou uvedeny na obrázcích 1 a 2.

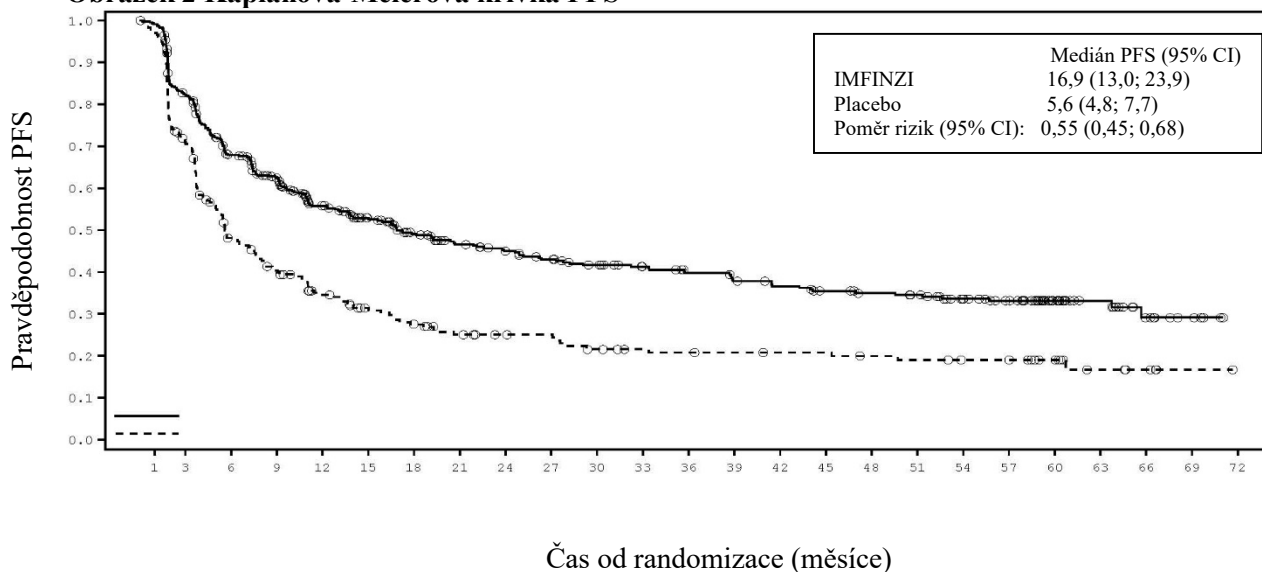
Obrázek 1 Kaplanova-Meierova křivka OS



Počet pacientů v riziku

Měsíce	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

Obrázek 2 Kaplanova-Meierova křivka PFS



Počet pacientů v riziku

Měsíc	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

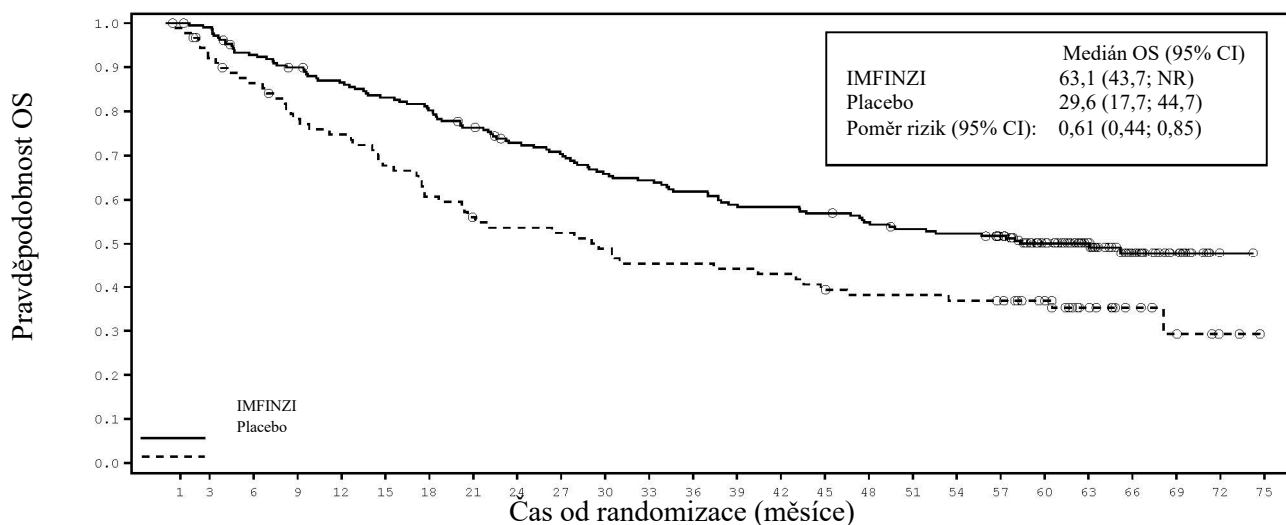
Bylo pozorováno stejné zlepšení PFS a OS ve prospěch pacientů používajících přípravky IMFINZI ve srovnání s pacienty používajícími placebo ve všech předem určených podskupinách, které zahrnovaly etnický původ, věk, pohlaví, kuřáckou anamnézu, stav mutace EGFR a histologii.

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 stav PD-L1 nebyl stanoven

(PD-L1 není známo). Výsledky PFS a OS z následné 5leté analýzy jsou shrnuty na obrázcích 3, 4, 5 a 6.

Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka OS pro PD-L1 TC ≥ 1 %



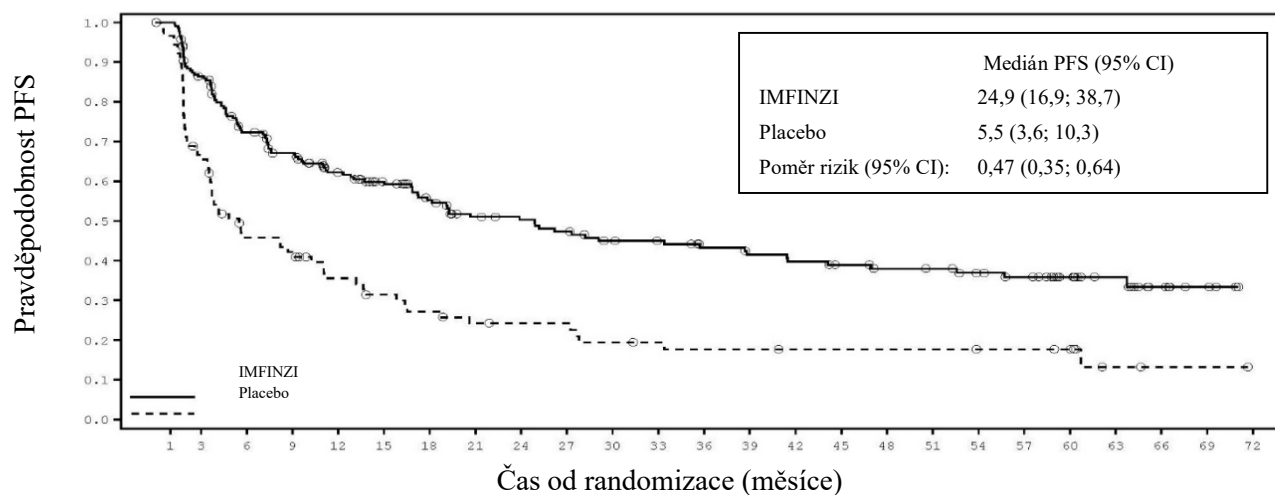
Počet pacientů v riziku

Měsíce	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38

Měsíce	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0
Placebo	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

Obrázek 4. Kaplanova-Meierova křivka PFS pro PD-L1 TC ≥ 1 %

Čas od randomizace (měsíce)

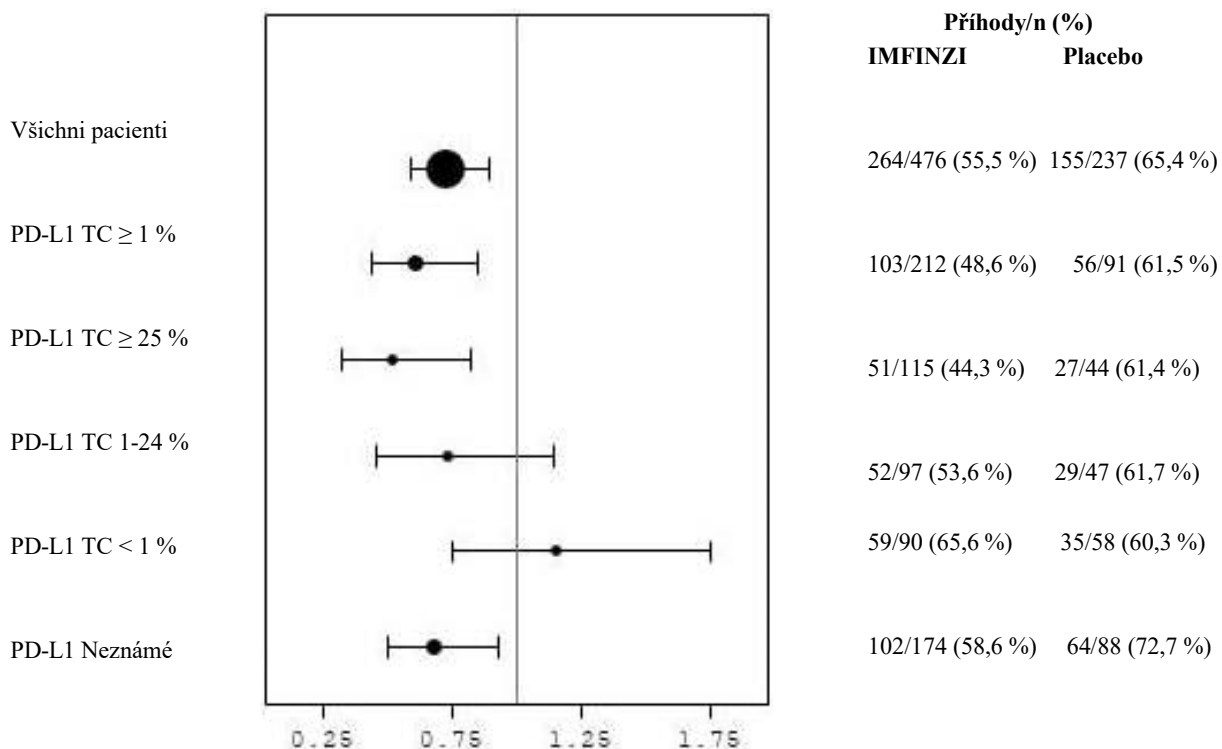


Počet pacientů v riziku

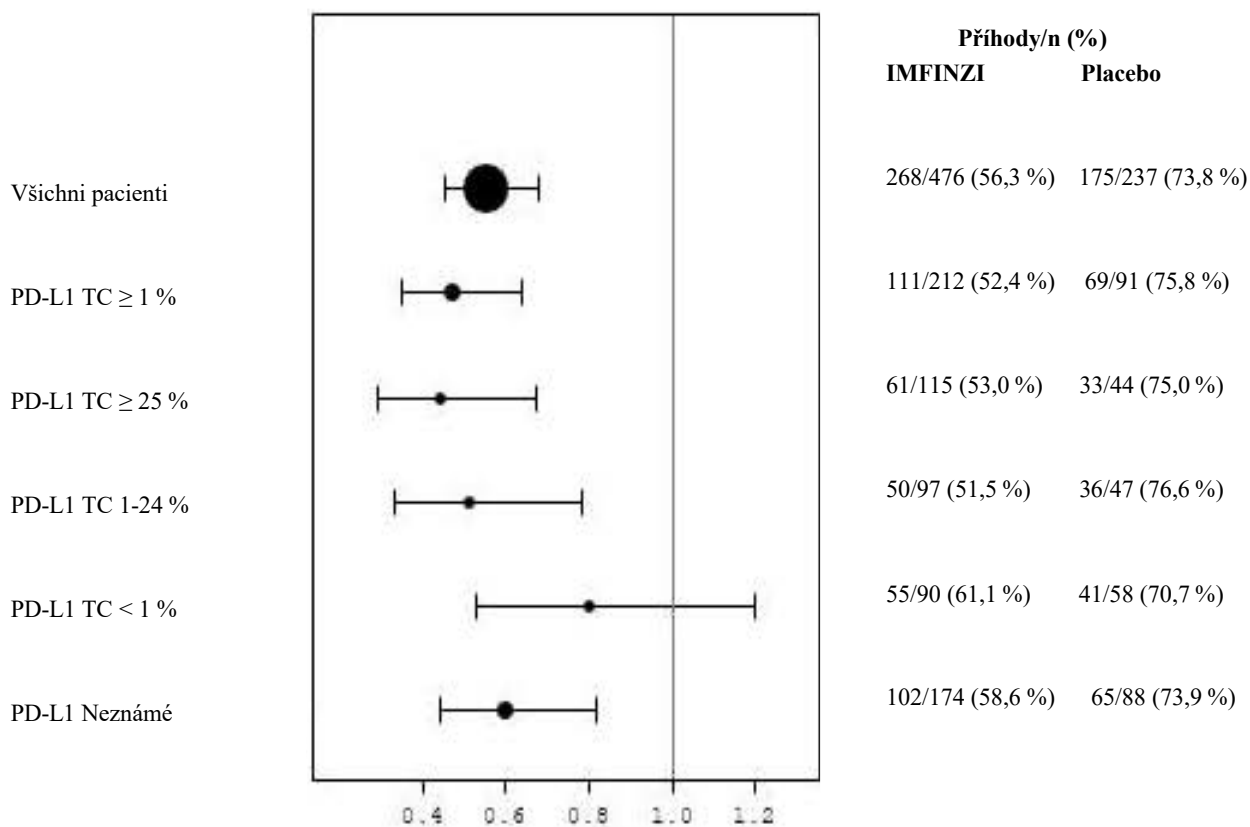
Měsíc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
IMFINZI	212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50
Placebo	91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10

Měsíce	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0
Placebo	10	9	9	9	9	8	8	7	2	1	1	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 (patient-reported outcomes, PRO)

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 přerušeni 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).

NSCLC – studie POSEIDON

Studie POSEIDON byla provedena k vyhodnocení účinnosti přípravku IMFINZI s tremelimumabem nebo bez tremelimumabu v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny. Studie POSEIDON byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie s 1 013 pacienty s metastazujícím NSCLC bez senzibilizující mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) nebo bez nádorové přestavby genu anaplastické lymfomové kinázy (ALK). Do studie byli zařazeni pacienti s histologicky nebo cytologicky potvrzeným metastazujícím NSCLC. Pacienti nedostávali předchozí chemoterapeutickou léčbu ani žádnou jinou systémovou léčbu metastazujícího NSCLC. Před randomizací byla u pacientů potvrzena exprese PD-L1 nádoru za použití testu Ventana PD-L1 (SP263). Pacienti měli při zařazení do studie výkonnostní stav Světové zdravotnické organizace (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 nebo 1.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivním nebo dříve prokázaným autoimunitním onemocněním, s aktivními a/nebo neléčenými mozgovými metastázami, s anamnézou imunodeficiency, s podáním systémové imunosuprese během 14 dnů před zahájením léčby přípravkem IMFINZI nebo tremelimumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů, s aktivní tuberkulózou nebo hepatitidou B nebo C nebo infekcí HIV, nebo pacienti, kteří dostali živou atenuovanou vakcínu během 30 dnů před nebo po zahájení léčby přípravkem IMFINZI a/nebo tremelimumabem (viz bod 4.4).

Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) (TC \geq 50 % vs. TC < 50 %), stadia onemocnění (stadium IVA vs. stadium IVB, podle 8. vydání American Joint Committee on Cancer) a histologie (neskvamózní vs. skvamózní).

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

- Rameno 1: IMFINZI v dávce 1 500 mg s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií na bázi platiny každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně přípravek IMFINZI 1 500 mg každé 4 týdny jako monoterapie. Pátá dávka tremelimumabu 75 mg byla podána v 16. týdnu souběžně s šestou dávkou přípravku IMFINZI.
- Rameno 2: IMFINZI v dávce 1 500 mg a chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně přípravek IMFINZI 1 500 mg každé 4 týdny jako monoterapie.
- Rameno 3: chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny po dobu 4 cyklů. Pacienti mohli dostat 2 další cykly (celkem 6 cyklů po randomizaci), pokud to bylo klinicky indikováno, a to na základě posouzení zkoušejícího.

Ve 3 léčebných ramenech dostávali pacienti jeden z následujících režimů chemoterapie založené na histologii:

- Neskvamózní NSCLC

- Pemetrexed v dávce 500 mg/m² s karboplatinou AUC 5-6 nebo cisplatinou v dávce 75 mg/m² každé 3 týdny. Nebylo-li kontraindikováno zkoušejícím, mohla být podávána udržovací léčba pemetrexedem.
- Skvamózní NSCLC
 - Gemcitabin v dávce 1 000 nebo 1 250 mg/m² 1. a 8. den s cisplatinou v dávce 75 mg/m² nebo karboplatinou AUC 5-6 v 1. den každé 3 týdny.
- Neskvamózní nebo skvamózní NSCLC
 - Nab-paklitaxel v dávce 100 mg/m² ve dnech 1, 8 a 15 s karboplatinou AUC 5-6 v den 1 každé 3 týdny.

Tremelimumab byl podáván maximálně v 5 dávkách, pokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. Přípravek IMFINZI a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii (pokud byla relevantní) pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Hodnocení nádoru bylo prováděno v týdnu 6 a v týdnu 12 od data randomizace a poté každých 8 týdnů až do potvrzené objektivní progresu onemocnění. Hodnocení přežití bylo prováděno každé 2 měsíce po ukončení léčby.

Duálními primárními cílovými parametry studie bylo PFS a OS pro přípravek IMFINZI + chemoterapii na bázi platiny oproti samotné chemoterapii na bázi platiny. Klíčovými sekundárními cílovými parametry studie byly PFS a OS pro přípravek IMFINZI + tremelimumab + chemoterapii na bázi platiny a samotné chemoterapii na bázi platiny. Sekundární cílové parametry zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a dobu trvání odpovědi (DoR). PFS, ORR a DoR byly hodnoceny pomocí BICR podle RECIST v1.1

Demografické charakteristiky a výchozí parametry onemocnění byly mezi rameny studie dobře vyvážené. Základní demografické údaje celkové studované populace byly následující: muži (76,0 %), věk ≥ 65 let (47,1 %), věk ≥ 75 let (11,3 %), medián věku 64 let (rozmezí: 27 až 87 let), běloši (55,9 %), Asijci (34,6 %), černoši nebo Afroameričané (2,0 %), ostatní (7,6 %), nehispanšský nebo latinskoamerický původ (84,2 %), kuřák nebo bývalý kuřák (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %), WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Charakteristiky onemocnění byly následující: stadium IVA (50,0 %), stadium IVB (49,6 %), histologická podskupina skvamózních nádorů (36,9 %), neskvamózních (62,9 %), s mozkovými metastázami (10,5 %), exprese PD-L1 TC ≥ 50 % (28,8 %), exprese PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u přípravku IMFINZI + tremelimumab + chemoterapie na bázi platiny vs. chemoterapie na bázi platiny. Přípravek IMFINZI + tremelimumab + chemoterapie na bázi platiny prokázala statisticky významné zlepšení PFS oproti samotné chemoterapii na bázi platiny. Výsledky jsou shrnuty níže.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti pro studii POSEIDON

	Rameno 1: IMFINZI + tremelimumab + chemoterapie na bázi platiny (n=338)	Rameno 3: chemoterapie na bázi platiny (n=337)
OS^a		
Počet úmrtí (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
hodnota p ^c	0,00304	
PFS^a		
Počet událostí (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
hodnota p ^c	0,00031	

	Rameno 1: IMFINZI + tremelimumab + chemoterapie na bázi platiny (n=338)	Rameno 3: chemoterapie na bázi platiny (n=337)
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Úplná odpověď n (%)	2 (0,6)	0
Částečná odpověď n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medián DoR (měsíce) (95% CI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analýza PFS k datu 24. července 2019 (medián návazného sledování 10,15 měsíce). Analýza OS k datu 12. března 2021 (medián návazného sledování 34,86 měsíce). Hraniční hodnoty pro deklarování účinnosti (rameno 1 vs. rameno 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2stranné) byly stanoveny podle Lan DeMets sekvenční analýzy s O'Brien Fleming typem hraniční hodnoty. PFS bylo hodnoceno BICR podle RECIST v1.1.

^b HR jsou odvozeny pomocí stratifikovaného Coxova pH modelu stratifikovaného podle PD-L1, histologie a stadia onemocnění.

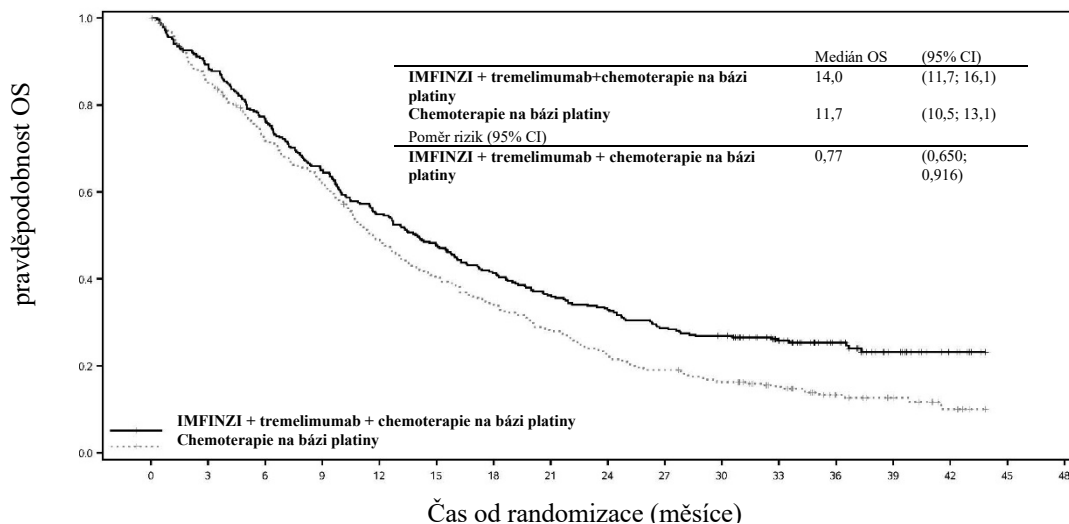
^c 2stranná hodnota p založená na log-rank testu stratifikovaném podle PD-L1, histologie a stadia onemocnění.

^d Potvrzená objektivní odpověď.

^e Post-hoc analýza.

NR = nedosaženo, CI=interval spolehlivosti

Obrázek 7. Kaplanova-Meierova křivka OS

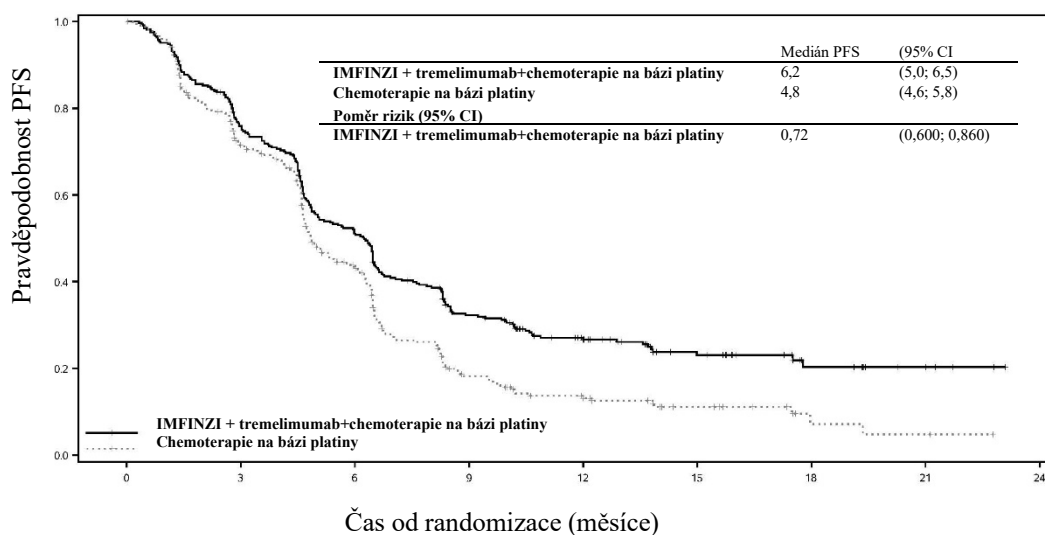


Počet pacientů v riziku

Měsíc

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + chemoterapie na bázi platiny	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemoterapie na bázi platiny	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

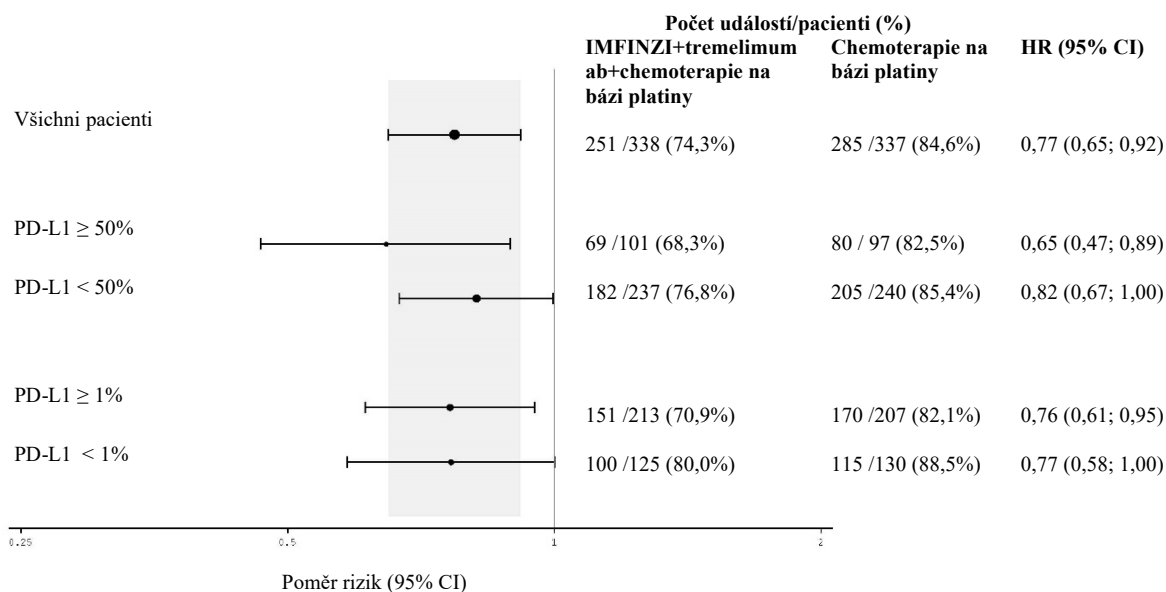
Obrázek 8. Kaplanova-Meierova křivka PFS



Počet pacientů v riziku									
Měsíc	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + chemoterapie na bázi platiny	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemoterapie na bázi platiny	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Obrázek 9 shrnuje výsledky účinnosti v podobě OS pomocí nádorové exprese PD-L1 v předem specifikovaných analýzách podskupin.

Obrázek 9. Forestův graf OS podle exprese PD-L1 pro přípravek IMFINZI + tremelimumab + chemoterapii na bázi platiny vs. chemoterapii na bázi platiny



Starší populace

Ve studii POSEIDON bylo zařazeno celkem 75 pacientů ve věku ≥ 75 let s přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií (n=35) a pouze s chemoterapií na bázi platiny (n=40). V této podskupině studie bylo pozorováno pro OS u přípravku IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny vs. chemoterapií na bázi platiny HR 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71). Vzhledem k výzkumné povaze této analýzy podskupin nelze vyvodit žádné definitivní závěry, ale při zvažování tohoto režimu u starších pacientů se doporučuje opatrnost.

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 s 805 dosud neléčenými pacienty 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 imunodeficience; pacienti s autoimunitními poruchami včetně paraneoplastického syndromu (PNS); pacienti s aktivními nebo dříve prokázanými autoimunitními nebo zánětlivými poruchami; pacienti, kteří užívali systémová imunosupresiva během 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 v dávce 1500 mg + tremelimumab v dávce 75 mg + etoposid a buďto karboplatina, nebo cisplatin
- Rameno 2: IMFINZI v dávce 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 progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Podávání přípravku IMFINZI v monoterapii bylo povoleno po progresu 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 + přípravku 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 progresu onemocnění. Zhodnocení přežití bylo prováděno každé 2 měsíce po ukončení léčby.

Primárními cílovými parametry studie byly 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 PFS. Dalšími sekundárními cílovými parametry byly ORR, OS a PFS a 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 vyvážené (268 pacientů v rameni 2 a 269 pacientů v rameni 3). Výchozí demografické údaje celkové studijní populace byla následující: muži (69,6 %), věk ≥ 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 %), stadium 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).

Výsledky PFS, ORR a DoR z plánované závěrečné analýzy (ukončení sběru dat: 27. ledna 2020) jsou shrnuty v tabulce 7. Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 11.

Výsledky OS s plánovanou analýzou dlouhodobého sledování OS (ukončení sběru dat: 22. března 2021) (medián sledování: 39,3 měsíce) jsou uvedeny v tabulce 7. Přípravek IMFINZI + etoposid + přípravky na bázi platiny (rameno 2) vs. etoposid + přípravky na bázi platiny (rameno 3) vykazoval nadále trvalé zlepšení OS. Kaplanova-Meierova křivka pro OS je uvedena na obrázku 10.

Tabulka 7. Výsledky účinnosti studie CASPIAN

	Závěrečná analýza ^a		Dlouhodobá analýza sledování ^b	
	Rameno 2: IMFINZI + etoposid a buďto karboplatina nebo cisplatina (n=268)	Rameno 3: etoposid + a buďto karboplatina nebo cisplatina (n=269)	Rameno 2: IMFINZI + etoposid a buďto karboplatina nebo cisplatina (n=268)	Rameno 3: etoposid + a buďto karboplatina nebo cisplatina (n=269)
OS				
Počet úmrtí (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95% CI) ^c	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
hodnota p ^d	0,0032		0,0003	
OS po 18 měsících (%) (95% CI)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS po 36 měsících (%) (95% CI)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
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) ^c	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)	53 (2,9; 8,8)		
ORR n (%) (95% CI)^e	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)	5,1	5,1		

(95% CI) ^{e,f}	(4,9; 5,3)	(4,8; 5,3)		
-------------------------	------------	------------	--	--

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

^b Dlouhodobá analýza sledování OS k datu 22. března 2021.

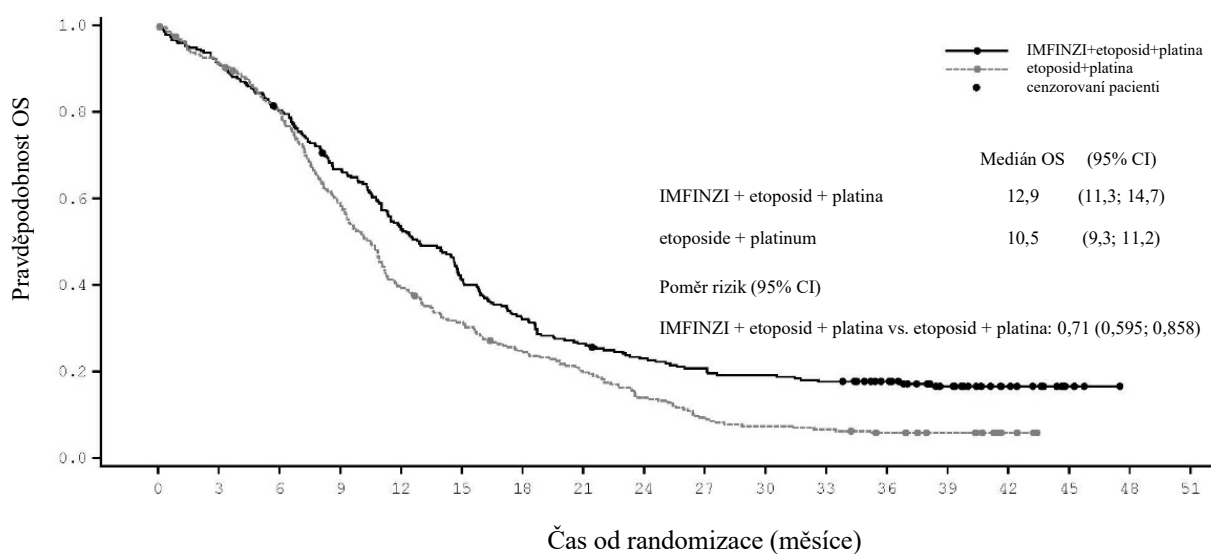
^c Analýza byla provedena za použití stratifikovaného log-rank testu, upravena na plánovanou léčbu přípravky na bázi platiny v cyklu 1 (karboplatina nebo cisplatina) a s využitím pořadových testů asocičního přístupu.

^d 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.

^e Potvrzená objektivní odpověď.

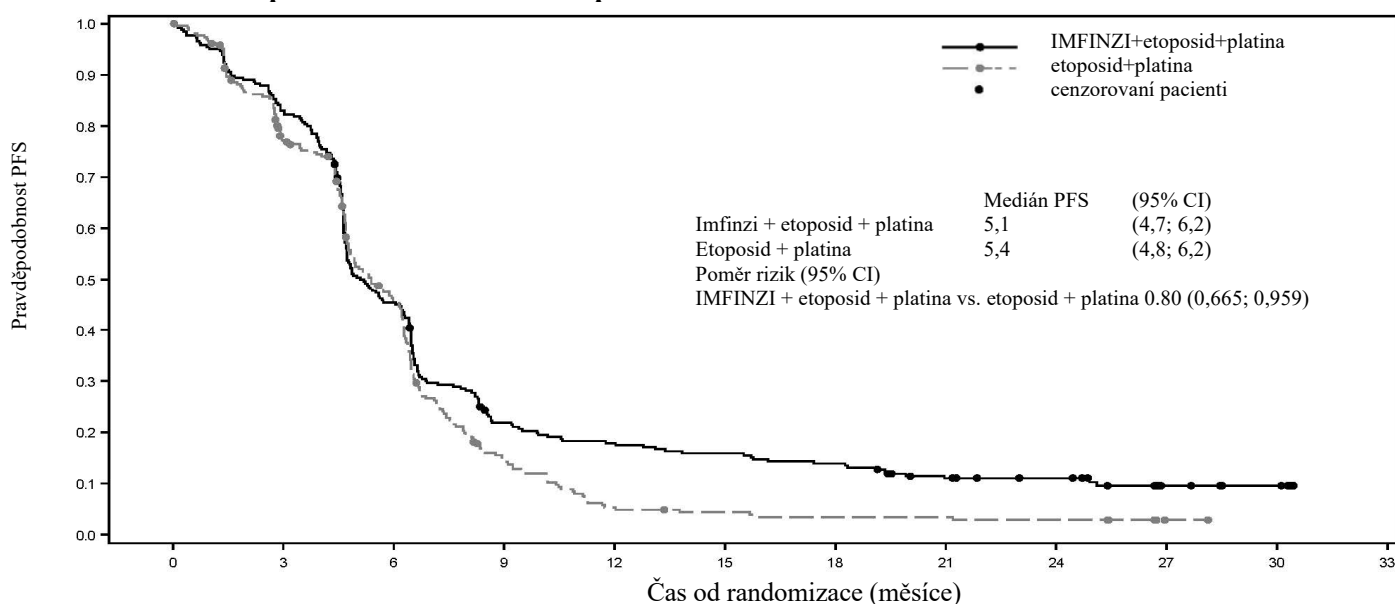
^f Post-hoc analýza.

Obrázek 10. Kaplanova-Meierova křivka pro OS



Počet pacientů v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + etoposid + platina	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
etoposid + platina	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Obrázek 11. Kaplanova-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 cisplatiny 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.

BTC – studie TOPAZ-1

TOPAZ-1 byla studie určená k hodnocení účinnosti přípravku IMFINZI v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou. Studie TOPAZ-1 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie s 685 pacienty s neresekovatelným nebo metastazujícím BTC (včetně intrahepatálního a extrahepatálního cholangiokarcinomu a karcinomu žlučníku) a ECOG výkonnostním stavem 0 nebo 1. Pacienti v pokročilém/neresekovatelném stavu neobdrželi předchozí léčbu. Do studie byli zahrnuti pacienti, u kterých došlo k rekurenci onemocnění > 6 měsíců po operaci a/nebo po dokončení adjuvantní terapie. Pacienti museli mít adekvátní funkci orgánů a kostní dřeň s přijatelnou hladinou bilirubinu v séru ($\leq 2,0$ x horní hranice normy (ULN)) a jakákoli klinicky významná biliární obstrukce musela být před randomizací vyřešena.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s ampulárním karcinomem, mozkovými metastázami, aktivními nebo dříve zaznamenanými autoimunitními nebo zánětlivými poruchami, infekcí HIV nebo aktivními infekcemi, včetně tuberkulózy nebo hepatitidy C nebo pacienti se současným nebo předchozím užíváním imunosupresivní medikace během 14 dnů před první dávkou přípravku IMFINZI. Pacienti s aktivní HBV se mohli studii zúčastnit, pokud užívali antivirovou léčbu.

Randomizace byla stratifikována podle stavu onemocnění (zpočátku neresekovatelné vs. recidivující) a primární lokalizace nádoru (intrahepatální cholangiokarcinom vs. extrahepatální cholangiokarcinom vs. karcinom žlučníku).

Pacienti byli randomizováni 1:1, aby dostávali:

- rameno 1: přípravek IMFINZI v dávce 1500 mg podávaný 1. den + gemcitabin v dávce 1000 mg/m² a cisplatina v dávce 25 mg/m² (každý podáván 1. a 8. den) každé 3 týdny (21 dnů) až po 8 cyklů, následně přípravek IMFINZI 1500 mg každé 4 týdny do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, nebo
- rameno 2: placebo podávané 1. den + gemcitabin v dávce 1000 mg/m² a cisplatina v dávce 25 mg/m² (každý podáván 1. a 8. den) každé 3 týdny (21 dnů) až po 8 cyklů, následované placebem každé 4 týdny do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů po dobu prvních 24 týdnů po datu randomizace a poté každých 8 týdnů až do potvrzené objektivní progresse onemocnění.

Primárním cílovým parametrem studie bylo OS, klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo PFS. Dalšími sekundárními cílovými parametry byly ORR, DoR a PRO. PFS, ORR a DoR byly zkoušejícím hodnoceny podle RECIST v1.1.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi oběma rameny studie dobře vyvážené (341 pacientů v rameni 1 a 344 pacientů v rameni 2). Výchozí demografické údaje celkové studované populace byly následující: muži (50,4 %), věk < 65 let (53,3 %), běloši (37,2 %), Asiaté (56,4 %), černoši nebo Afroameričané (2,0 %), ostatní (4,2 %), nehispanšský nebo latinskoamerický původ (93,1 %), ECOG PS 0 (49,1 %) vs. PS 1 (50,9 %), primární lokalizace nádoru (intrahepatální žlučovod 55,9 %, extrahepatální žlučovod 19,1 % a žlučník 25,0 %), stav onemocnění [recidivující (19,1 %) vs. neresekovatelné (80,7 %), metastazující (86,0 %) vs. lokálně pokročilý (13,9 %)]. Expresce PD-L1 byla hodnocena na nádorových a imunitních buňkách pomocí testu Ventana PD-L1

(SP263) a algoritmu TAP (pozitivita nádorové oblasti), 58,7 % pacientů mělo TAP ≥ 1 % a 30,1 % TAP < 1 %.

OS a PFS byly formálně testovány v předem plánované průběžné analýze (uzávěrka dat 11. srpna 2021) po době sledování s mediánem 9,8 měsíce. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 8 a na obrázku 13. Zralost údajů pro OS byla 62 % a zralost údajů pro PFS byla 84 %. IMFINZI + chemoterapie (rameno 1) prokázaly statisticky významné zlepšení v porovnání s placebem + chemoterapií (rameno 2) v OS a v PFS.

Tabulka 8. Výsledky účinnosti pro studii TOPAZ-1^a

	IMFINZI + gemcitabin a cisplatina (n=341)	Placebo + gemcitabin a cisplatina (n=344)
OS		
Počet úmrtí (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Medián OS (měsíce) (95% CI)^b	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (95% CI) ^c	0,80 (0,66; 0,97)	
Hodnota p ^{c,d}	0,021	
Medián sledování u všech pacientů (měsíce)	10,2	9,5
PFS		
Počet příhod (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)^b	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (95% CI) ^c	0,75 (0,63; 0,89)	
hodnota p ^{c,e}	0,001	
Medián sledování u všech pacientů (měsíce)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Úplná odpověď n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Částečná odpověď n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Medián DoR (měsíce) (95% CI)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Analýza při ukončení sběru dat 11. srpna 2021.

^b Vypočteno pomocí Kaplanovy-Meierovy techniky. CI pro medián odvozený na základě Brookmeyerovy-Crowleyovy metody.

^c Analýza HR byla provedena pomocí stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik a oboustranná hodnota p je založena na stratifikovaném log-rank testu, oboje je upraveno pro stav onemocnění a primární lokalizaci nádoru.

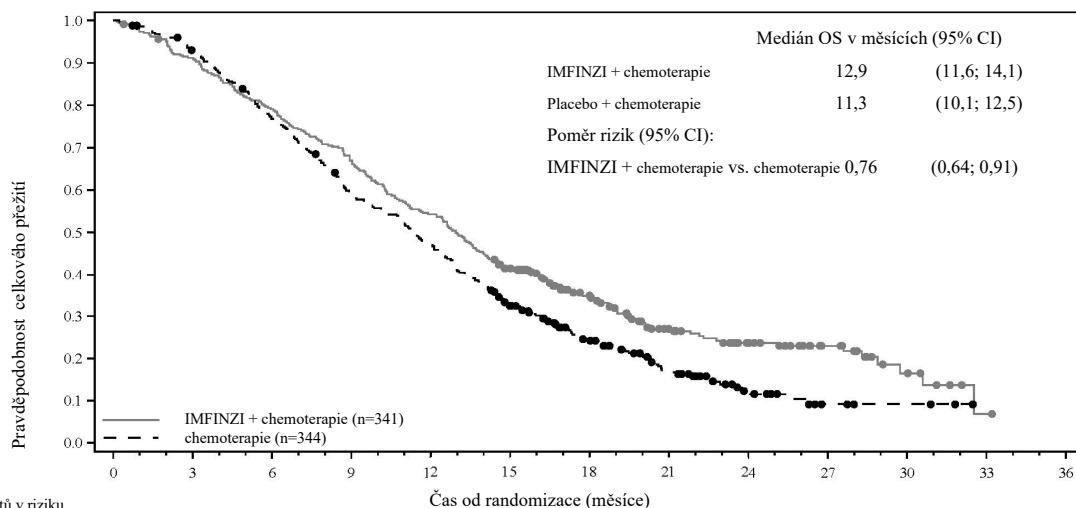
^d Při průběžné analýze (ukončení sběru dat 11. srpna 2021) hodnota p pro OS byla 0,021, což splnilo hranici pro deklarovanou statistickou významnost 0,03 pro 4,9% celkovou oboustrannou hodnotu alfa, na základě Lan-DeMets funkce alfa s O'Brien Flemingovým typem hranice s aktuálním počtem pozorovaných událostí.

^e Při průběžné analýze (ukončení sběru dat 11. srpna 2021) hodnota p PFS byla 0,001, což splnilo hranici pro deklarovanou statistickou významnost 0,0481 pro 4,9% celkovou oboustrannou hodnotu alfa, na základě Lan-DeMets funkce alfa s Pocockovým typem hranice s aktuálním počtem pozorovaných událostí.

^f Potvrzená objektivní odpověď

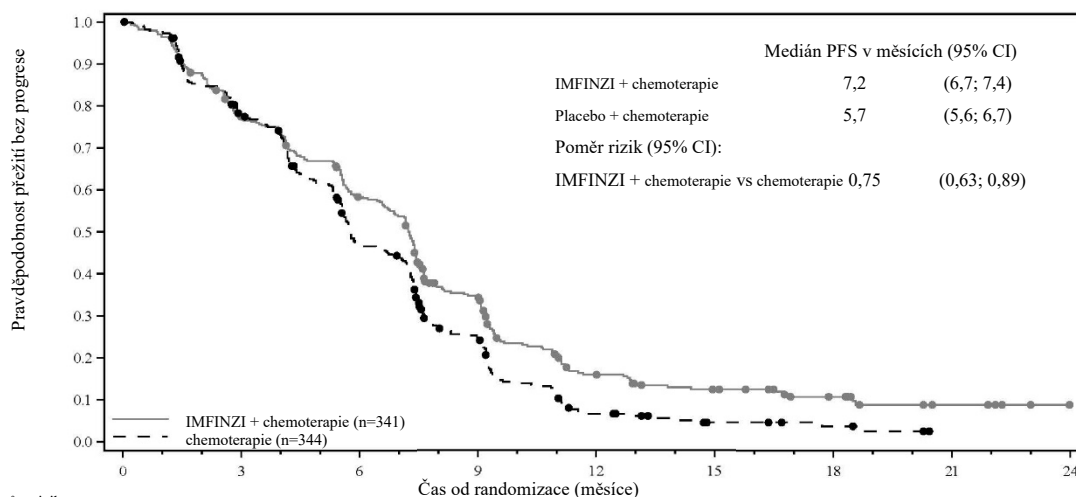
Další plánovaná analýza sledování OS (ukončení sběru dat 25. února 2022) byla provedena 6,5 měsíce po průběžné analýze se zralostí dat OS 77 %. Přípravek IMFINZI + chemoterapie nadále vykazovaly zlepšené OS oproti samotné chemoterapii [HR=0,76, (95% CI: 0,64, 0,91)] a střední doba sledování se prodloužila na 12 měsíců.

Obrázek 12: Kaplanova-Meierova křivka OS, analýza sledování OS při ukončení sběru dat 25. února 2022



Počet subjektů v riziku	341	331	324	309	294	278	268	252	240	227	208	194	184	169	152	134	117	96	88	74	61	52	47	44	36	33	27	21	17	10	8	5	3	1	0
IMFINZI + chemoterapie:	344	337	329	316	298	282	260	241	222	198	187	175	158	138	125	104	92	76	65	53	47	37	29	21	14	11	9	5	3	3	2	1	0	0	
chemoterapie:																																			

Obrázek 13: Kaplanova-Meierova křivka PFS, inferenční (primární) analýza při ukončení sberu dat 11. srpna 2021



Počet subjektů v riziku	341	326	296	258	245	221	189	174	106	100	62	54	38	31	27	25	23	16	15	7	7	5	4	2	2	0	0	0	0	0	0		
IMFINZI + chemoterapie:	344	327	280	255	237	197	149	137	80	71	39	31	17	14	11	7	7	5	4	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
chemoterapie:																																	

Studie HIMALAYA - HCC

Účinnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s jednorázovou dávkou tremelimumabu 300 mg byla hodnocena ve studii HIMALAYA, randomizované, otevřené, multicentrické studii u pacientů s potvrzeným neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem, kteří dříve nedostávali systémovou léčbu HCC. Studie zahrnovala pacienty s barcelonskou klasifikací karcinomu jater (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) stadia C nebo B (nehodící se pro lokoregionální terapii) a Child-Pugh skóre třídy A.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s mozgovými metastázami nebo mozgovými metastázami v anamnéze, současnou infekcí virovou hepatitidou B a hepatitidou C; aktivním nebo dříve dokumentovaným gastrointestinálním (GI) krvácením během 12 měsíců; ascitem vyžadujícím nefarmakologickou intervenci během 6 měsíců; jaterní encefalopatií během 12 měsíců před zahájením léčby; aktivními nebo dříve dokumentovanými autoimunitními nebo zánětlivými poruchami.

Byli zahrnuti pacienti s jícnovými varixy s výjimkou pacientů s aktivním nebo předchozím dokumentovaným GI krvácením během 12 měsíců před vstupem do studie.

Randomizace byla stratifikována podle makrovaskulární invaze (MVI) (ano vs. ne), etiologie onemocnění jater (potvrzený virus hepatitidy B vs. potvrzený virus hepatitidy C vs. ostatní) a výkonnostního stavu ECOG (0 vs. 1). Studie HIMALAYA randomizovala 1 171 pacientů v poměru 1:1:1, kteří dostávali:

- IMFINZI: durvalumab v dávce 1 500 mg každé 4 týdny
- Tremelimumab v dávce 300 mg v jedné dávce + IMFINZI v dávce 1 500 mg; následně IMFINZI 1 500 mg každé 4 týdny
- Sorafenib v dávce 400 mg dvakrát denně

Hodnocení nádorů byla prováděna každých 8 týdnů po dobu prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů. Hodnocení přežití bylo prováděno každý měsíc po dobu prvních 3 měsíců po ukončení léčby a poté každé 2 měsíce.

Primárním cílovým parametrem bylo OS. Sekundární cílové parametry zahrnovaly PFS, zkoušejícími hodnocené ORR a DoR podle RECIST v1.1.

Demografie a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi rameny studie dobře vyvážené. Výchozí demografické údaje celkové studované populace byly následující: muži (83,7 %), věk < 65 let (50,4 %), běloši (44,6 %), Asijci (50,7 %), černoši nebo Afroameričané (1,7 %), jiná rasa (2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %); Child-Pugh skóre třídy A (99,5 %), makrovaskulární invaze (25,2 %), extrahepatální šíření (53,4 %), výchozí hodnota AFP < 400 ng/ml (63,7 %) a ≥ 400 ng/ml (34,5 %), virová etiologie; hepatitida B (30,6 %), hepatitida C (27,2 %), neinfikovaní (42,2 %), PD-L1 TAP (tumour area positivity) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) pomocí testu Ventana PD-L1 (SP263).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 9 a na obrázku 14.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti ve studii HIMALAYA pro přípravek IMFINZI podávaný v kombinaci s jednou dávkou tremelimumabu 300 mg vs. sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n = 393)	sorafenib (n = 389)
Doba sledování		
Medián doby sledování (měsíce) ^a	33,2	32,2
OS		
Počet úmrtí (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95% CI)	0,78 (0,66; 0,92)	
hodnota p ^b	0,0035	
PFS		
Počet událostí (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (95% CI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%)^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Úplná odpověď n (%)	12 (3,1)	0
Částečná odpověď n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Medián DoR (měsíce)	22,3	18,4

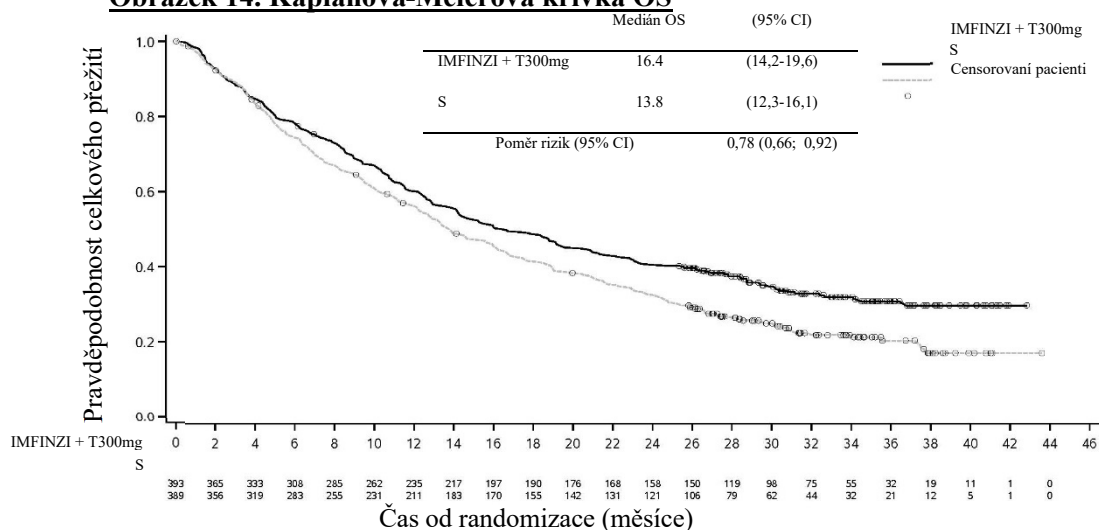
^a Vypočteno pomocí reverzní Kaplanovy-Meierovy techniky (s reverzním indikátorem cenzorování).

^b na základě Lan-DeMets funkce alfa s O'Brien Flemingovým typem hranice s aktuálním počtem pozorovaných událostí, což splnilo hranici pro deklarovanou statistickou významnost pro přípravek IMFINZI + tremelimumab 300 mg vs. sorafenib 0,0398 (Lan^aand^eDeMets 1983).

^c Potvrzená úplná odpověď.

CI=Interval spolehlivosti

Obrázek 14. Kaplanova-Meierova křivka OS



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 pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byla hodnocena farmakokinetika (PK) durvalumabu u přípravku IMFINZI podávaného samostatně, v kombinaci s chemoterapií, v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny a v kombinaci s tremelimumabem.

Farmakokinetika (PK) durvalumabu v monoterapii byla studována u 2 903 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 1 878 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 průměrnému 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, v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny a v kombinaci s tremelimumabem 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.

Porucha 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; jelikož však monoklonální protilátka IgG nejsou primárně eliminovány ledvinami, neočekává se, že by změna renálních funkcí ovlivnila expozici durvalumabu.

Porucha 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) nebo středně těžká porucha funkce jater (bilirubin $>$ 1,5 až 3 x ULN a jakákoli hodnota AST) neměla klinicky významný vliv na PK durvalumabu. Není známo, zda 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 protilátka nejsou primárně eliminovány játry, nelze očekávat, že změna funkce jater ovlivní expozici durvalumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita a mutagenita

Kancerogenní 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 k plodu a u myších alogenních modelů březosti vedla blokáda 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

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána po dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a

normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jsou k dispozici dvě velikosti balení přípravku IMFINZI:

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

10 ml (s celkovým obsahem 500 mg durvalumabu) koncentrátu v injekční lahvičce ze skla třídy I s uzávěrem z elastomeru a bílým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem. 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.

- Vizuálně 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 o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Promíchejte naředěný roztok mírným naklopením vaku. Konečná koncentrace naředěného roztoku má být v rozmezí 1 mg/ml až 15 mg/ml. Roztok chraňte před mrazem a neprotřepejte.
- 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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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
Datum prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
Spojené státy americké

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IMFINZI 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
durvalumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu 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.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

IMFINZI 50 mg/ml sterilní koncentrát
durvalumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

AstraZeneca AB

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

IMFINZI 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok durvalumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IMFINZI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMFINZI používat
3. Jak se přípravek IMFINZI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IMFINZI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IMFINZI a k čemu se používá

Přípravek IMFINZI obsahuje léčivou látku durvalumab, monoklonální protilátku, druh bílkoviny navržený k rozpoznání specifické cílové látky v těle. Přípravek IMFINZI účinkuje tak, že pomáhá imunitnímu systému bojovat proti rakovině.

Přípravek IMFINZI se používá k léčbě dospělých pacientů s nádorem plic nazývaným nemalobuněčný karcinom plic (anglická zkratka je NSCLC) u dospělých. Přípravek se používá samostatně, když se NSCLC:

- rozšířil v plicích a nemůže být odstraněn chirurgicky a
 - reagoval nebo se zastavil v růstu po počáteční léčbě chemoterapií a radioterapií (ozařování).
- Používá se v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií, pokud:
- se NSCLC rozšířil do obou plic (a/nebo do jiných částí těla), nelze jej odstranit chirurgicky a
 - NSCLC nevykazuje žádné změny (mutace) v genech nazývaných EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru) nebo ALK (kináza anaplastického lymfomu).

Přípravek IMFINZI se v kombinaci s chemoterapií používá k léčbě dospělých pacientů s nádorem plic nazývaným malobuněčný karcinom plic v pokročilém stadiu (anglická zkratka je ES-SCLC). Používá se, když se malobuněčný karcinom plic (SCLC):

- rozšířil v plicích (nebo do dalších částí těla) a
- nebyl dosud léčen.

Přípravek IMFINZI se v kombinaci s chemoterapií používá k léčbě dospělých pacientů s nádorovým onemocněním žlučových cest (cholangiokarcinom) a žlučníku, které se souhrnně označuje jako karcinom žlučových cest (anglická zkratka je BTC). Přípravek IMFINZI se používá, jestliže se BTC:

- rozšířil do žlučovodů a žlučníku (nebo do jiných částí těla).

Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem se používá k léčbě dospělých pacientů s nádorem jater nazývaným pokročilý nebo neresekovatelný hepatocelulární karcinom (HCC). Používá se, pokud HCC:

- nelze odstranit chirurgicky (neresekovatelný) a
- může se rozšířit do jater nebo do jiných částí těla.

Máte-li jakékoli dotazy ohledně toho, jak přípravek IMFINZI účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Pokud se přípravek IMFINZI podává v kombinaci s jinými protinádorovými léky, je důležité, abyste si přečetl(a) také příbalovou informaci těchto dalších léků. Máte-li jakékoli dotazy týkající se těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMFINZI používat

Nepoužívejte přípravek IMFINZI

- jestliže jste alergický(á) na durvalumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6 „Obsah balení a další informace“). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku IMFINZI se poraďte se svým lékařem, jestliže:

- máte autoimunitní onemocnění (onemocnění, při kterém imunitní systém těla napadá vlastní buňky);
- jste podstoupil(a) transplantaci některého orgánu;
- máte problémy s plícemi nebo dýcháním.
- máte problémy s játry.

Jestliže se Vás týká některý z výše uvedených bodů (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek IMFINZI používat.

Jestliže používáte přípravek IMFINZI, mohou se u Vás vyskytnout některé závažné nežádoucí účinky.

Jestliže se u Vás objevil některý z níže uvedených nežádoucích účinků, ihned volejte nebo navštivte svého lékaře. Lékař Vám může podat další léky, které zabraňují závažnějším komplikacím a pomáhají zmírnit příznaky. Lékař Vám může odložit další dávku přípravku IMFINZI nebo může ukončit léčbu přípravkem IMFINZI, jestliže máte:

- **zánět plic:** příznaky mohou zahrnovat začínající nebo zhoršující se kašel, dušnost nebo bolest na hrudi;
- **zánět jater:** příznaky mohou zahrnovat pocit na zvracení nebo zvracení, pocit menšího hladu, bolest na pravé straně břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, ospalost, tmavou moč nebo krvácení nebo snadnější vznik modřin než obvykle;
- **zánět střev:** příznaky mohou zahrnovat průjem nebo více střevních pohybů než obvykle, černou, dehtovitou, mazlavou stolici nebo stolicí s příměsí krve nebo hlenu, silnou bolest nebo citlivost břicha, proděravění střeva;
- **zánět žláz** (zejména štítné žlázy, nadledvin, podvěsku mozkového a slinivky břišní): příznaky mohou zahrnovat zrychlenou srdeční akci, extrémní únavu, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, závratě nebo mdloby, vypadávání vlasů, pocit chladu, zácpu, nepolevující nebo neobvyklou bolest hlavy, bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení;
- **diabetes (cukrovka) 1. typu:** příznaky mohou zahrnovat vysokou hladinu cukru v krvi, pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější močení než obvykle, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost nebo sladkou vůni dechu, sladkou nebo kovovou chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu;
- **zánět ledvin:** příznaky mohou zahrnovat snížení množství moči;
- **zánět kůže:** příznaky mohou zahrnovat vyrážku, svědění, puchýře na kůži nebo vředy v ústech nebo na vlhkých místech;
- **zánět srdečního svalu:** příznaky mohou zahrnovat bolest na hrudi, dušnost nebo nepravidelnou srdeční akci;

- **zánět svalů nebo problémy se svaly:** příznaky mohou zahrnovat bolest svalů nebo slabost, nebo rychlou únavu svalů;
- **zánět míchy** (transverzální myelitida): příznaky mohou zahrnovat bolest, necitlivost, brnění nebo slabost v ruce a nohu; problémy s močovým měchýřem nebo střevy, včetně častější potřeby močení, močové inkontinence, potíží s močením a zácpy.
- **reakce související s podáním infuze:** příznaky mohou zahrnovat zimnici nebo třes, svědění nebo vyrážku, návaly horka, dušnost nebo sípání, závratě nebo horečku;
- **zánět mozku** (encefalitida) **nebo zánět mozkových blan a míšních obalů/plen** (meningitida): příznaky mohou zahrnovat epileptické záchvaty, ztuhlost šíje, bolest hlavy, horečku, zimnici, zvracení, přecitlivělost očí na světlo, zmatenost a ospalost;
- **zánět nervů:** příznaky mohou zahrnovat bolest, slabost a ochrnutí končetin (Guillainův-Barrého syndrom);
- **nízký počet krevních destiček:** příznaky mohou zahrnovat krvácení (krvácení z nosu nebo z dásní) a/nebo tvorbu modřin.

Máte-li některý z výše uvedených příznaků, zavolejte nebo navštivte ihned svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek IMFINZI nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let, protože u těchto pacientů nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek IMFINZI

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků vydávaných bez lékařského předpisu.

Těhotenství

- Tento léčivý přípravek se nedoporučuje používat během těhotenství.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.
- Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte během léčby přípravkem IMFINZI a po dobu nejméně 3 měsíců od podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci.

Kojení

- Informujte svého lékaře, jestliže kojíte.
- Zeptejte se svého lékaře, zda můžete během léčby přípravkem IMFINZI nebo po ní kojit.
- Není známo, zda přípravek IMFINZI přechází do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že přípravek IMFINZI bude mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pokud se však vyskytnou nežádoucí účinky ovlivňující Vaši schopnost koncentrace a reakce, buďte opatrný(á) při řízení a obsluze strojů.

3. Jak se přípravek IMFINZI používá

Přípravek IMFINZI Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře.

- Doporučená dávka přípravku IMFINZI je 10 mg na kg tělesné hmotnosti podaná každé 2 týdny nebo 1 500 mg každé 3 nebo 4 týdny.
- Lékař Vám bude podávat přípravek IMFINZI jako infuzi do žíly (kapačka) po dobu přibližně 1 hodiny.
- Lékař rozhodne, jak dlouho se budete léčit.
- V závislosti na druhu nádorového onemocnění může být přípravek IMFINZI podáván v kombinaci s jinými protinádorovými léky.

- Pokud se přípravek IMFINZI podává k léčbě nádorového onemocnění plic v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií, bude Vám nejprve podán tremelimumab, poté přípravek IMFINZI a poté chemoterapie.
- Pokud je přípravek IMFINZI podáván k léčbě nádorového onemocnění plic v kombinaci s chemoterapií, bude Vám nejprve podán přípravek IMFINZI a poté chemoterapie.
- Pokud je přípravek IMFINZI podáván k léčbě nádorového onemocnění jater v kombinaci s tremelimumabem, bude Vám nejprve podán tremelimumab a následně přípravek IMFINZI.
- Přečtěte si příbalovou informaci dalších protinádorových přípravků, abyste porozuměl(a) použití těchto léků. Máte-li otázky týkající se těchto přípravků, zeptejte se svého lékaře.

Pokud jste vynechal(a) návštěvu, abyste dostal(a) přípravek IMFINZI

- Ihned zavolejte lékaři, abyste si domluvil(a) náhradní návštěvu.
 - Je velmi důležité, abyste nevynechal(a) dávku tohoto léčivého přípravku.
- Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Když budete používat přípravek IMFINZI, mohou se objevit některé závažné nežádoucí účinky. Viz bod 2.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny v klinických studiích u pacientů, kteří používali samotný přípravek IMFINZI, ihned se poradte se svým lékařem:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- infekce horních cest dýchacích
- snížená činnost štítné žlázy projevující se únavou nebo zvýšením tělesné hmotnosti
- kašel
- průjem
- bolest břicha
- kožní vyrážka nebo svědění
- horečka
- bolest kloubů (artralgie)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- závažné plicní infekce (zánět plic)
- plísňová infekce v ústech
- infekce zubů a měkkých tkání úst
- onemocnění podobné chřipce
- nadměrná činnost štítné žlázy, která může vyvolat zrychlenou činnost srdce nebo snížení tělesné hmotnosti
- zánět plic (pneumonitida)
- chrapot (dysfonie)
- abnormální jaterní testy (zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy)
- noční pocení
- bolest svalů (myalgie)
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšení hladiny kreatininu v krvi)
- bolestivé močení (dysurie)
- otok nohou (periferní edém)
- reakce na podání infuze léčivého přípravku, která může způsobit horečku nebo návaly horka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- zánět štítné žlázy (tyroiditida)
- snížení tvorby hormonů produkovaných nadledvinami, což může vyvolat únavu
- zjizvení plicní tkáně
- zánět jater, který může vyvolat pocit na zvracení nebo snížení pocitu hladu (hepatitida)
- puchýře na kůži
- zánět střev (kolitida)
- zánět svalů (myozitida)
- zánět ledvin (nefritida), který může snížit množství moči
- zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- červené, svědivé, suché, šupinaté plochy zesílené kůže (lupénka)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- stav vedoucí ke zvýšení hladiny cukru v krvi (diabetes mellitus 1. typu)
- nedostatečná činnost podvěsku mozkového (hypopituitarismus včetně diabetes insipidus (žíznivka)), která může vyvolat únavu, zvýšit množství moči
- zánět srdce (myokarditida)
- stav, kdy slábnou svaly a dochází k jejich rychlé únavě (myasthenia gravis)
- zánět mozkomíšních blan (meningitida)
- nízký počet krevních destiček v důsledku imunitní reakce (imunitní trombocytopenie)
- zánět močového měchýře (cystitida). Známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nucení na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku.

V klinických studiích u pacientů používajících přípravky IMFINZI v kombinaci s chemoterapií byly hlášeny následující nežádoucí účinky (frekvence a závažnost nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na podávaných chemoterapeutických přípravcích):

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- nízký počet bílých krvinek
- nízký počet červených krvinek
- nízký počet krevních destiček
- pocit na zvracení; zvracení; zácpa, bolest břicha, průjem
- abnormální jaterní testy (zvýšení aspartátaminotransferázy; zvýšení alaninaminotransferázy)
- vypadávání vlasů
- vyrážka, červená vystouplá vyrážka, suchá nebo svědivá kůže; zánět kůže
- horečka
- snížený pocit hladu
- pocit únavy nebo slabosti
- kašel

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- nízký počet bílých krvinek se známkami horečky
- nedostatečná činnost štítné žlázy; nadměrná činnost štítné žlázy; zánět štítné žlázy
- nedostatek energie; celkový pocit nepohodlí nebo nemoci
- zánět nervů způsobující necitlivost, slabost, brnění nebo palčivou bolest rukou a nohou (periferní neuropatie)
- dušnost
- závažné plicní infekce (zánět plic)
- infekce zubů a měkkých tkání úst
- otok (edém)
- otok nohou (periferní edém)
- zánět úst nebo rtů
- bolest svalů (myalgie)
- zánět plic (zápal plic)

- krevní sraženina v plicích (plicní embolie)
- infekce horních cest dýchacích
- nízký počet červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (pancytopenie)
- snížená tvorba hormonů produkovaných nadledvinami, což může vyvolat únavu
- zánět jater, který může vyvolat pocit na zvracení nebo snížený pocit hladu (hepatitida)
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšená hladina kreatininu v krvi)
- bolestivé močení (dysurie)
- reakce na podání infuze léčivého přípravku, která může způsobit horečku nebo návaly horka
- plísňová infekce v ústech
- bolest kloubů (artralgie)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- onemocnění podobné chřipce
- diabetes mellitus 1. typu (cukrovka)
- chrapot (dysfonie)
- zjizvení plicní tkáně
- zánět střev (kolitida)
- noční pocení
- červené, svědivé, suché, šupinaté plochy zesílené kůže (lupénka)
- zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- puchýře na kůži

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích u pacientů používajících přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny (frekvence a závažnost nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na podávané chemoterapii):

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- infekce horních cest dýchacích
- plicní infekce (pneumonie)
- nízký počet červených krvinek
- nízký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- nedostatečná činnost štítné žlázy, která může způsobit únavu nebo zvýšení tělesné hmotnosti
- snížená chuť k jídlu
- kašel
- pocit na zvracení
- průjem
- zácpa
- zvracení
- abnormální jaterní testy (zvýšená aspartátaminotransferáza; zvýšená alaninaminotransferáza)
- vypadávání vlasů
- vyrážka
- svědění
- bolest kloubů (artralgie)
- pocit únavy nebo slabosti
- horečka

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- onemocnění podobné chřipce
- plísňová infekce v ústech
- nízký počet bílých krvinek s příznaky horečky
- nízký počet červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (pancytopenie)
- nadměrná činnost štítné žlázy, která může způsobit rychlou srdeční frekvenci nebo snížení tělesné hmotnosti

- snížená hladina hormonů tvořených nadledvinami, které mohou způsobit únavu
- snížená činnost podvěsku mozkového; zánět podvěsku mozkového
- zánět štítné žlázy (tyroiditida)
- zánět nervů způsobující necitlivost, slabost, mravenčení nebo palčivou bolest rukou a nohou (periferní neuropatie)
- zánět plic (pneumonitida)
- chrapot (dysfonie)
- zánět úst nebo rtů
- abnormální testy funkce slinivky břišní
- bolest břicha
- zánět střeva (kolitida)
- zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- zánět jater, který může vyvolat pocit na zvracení nebo snížený pocit hladu (hepatitida)
- bolest svalů (myalgie)
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšený kreatinin v krvi)
- bolestivé močení (dysurie)
- otok nohou (periferní edém)
- reakce na podání infuze, která může způsobit horečku nebo zrudnutí

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- infekce zubů a měkkých tkání úst
- nízký počet krevních destiček se známkami nadměrného krvácení a tvorby modřin (imunitní trombocytopenie)
- diabetes insipidus (žíznivka)
- diabetes mellitus 1. typu (cukrovka)
- zánět mozku (encefalitida)
- zánět srdce (myokarditida)
- zjizvení plicní tkáně
- puchýře na kůži
- noční pocení
- zánět kůže
- zánět svalů (myozitida)
- zánět svalů a cév
- zánět ledvin (nefritida), který může snížit množství moči
- zánět močového měchýře (cystitida). Známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nucení na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit)

- stav, kdy ochabují svaly a dochází k rychlé únavě svalů (myasthenia gravis)
- zánět nervů (Guillainův-Barrého syndrom)
- zánět mozkomíšních blan (meningitida)
- proděravění střeva (střevní perforace)

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích u pacientů používajících přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- nedostatečná činnost štítné žlázy, která může způsobit únavu nebo zvýšení tělesné hmotnosti
- kašel
- průjem
- bolest břicha
- abnormální jaterní testy (zvýšená aspartátaminotransferáza; zvýšená alaninaminotransferáza)
- vyrážka

- svědění
- horečka
- otok nohou (periferní edém)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- infekce horních cest dýchacích
- plicní infekce (pneumonie)
- onemocnění podobné chřipce
- infekce zubů a měkkých tkání úst
- nadměrná činnost štítné žlázy, která může způsobit rychlou srdeční frekvenci nebo snížení tělesné hmotnosti
- zánět štítné žlázy (tyroiditida)
- snížená tvorba hormonů produkovaných nadledvinami, která může způsobit únavu
- zánět plic (pneumonitida)
- abnormální testy funkce slinivky břišní
- zánět střeva (kolitida)
- zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- zánět jater (hepatitida)
- zánět kůže
- noční pocení
- bolest svalů (myalgie)
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšený kreatinin v krvi)
- bolestivé močení (dysurie)
- reakce na podání infuze, která může způsobit horečku nebo zrudnutí

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- plísňová infekce v ústech
- snížená činnost podvěsku mozkového; zánět podvěsku mozkového
- stav, kdy ochabují svaly a dochází k rychlé únavě svalů (myasthenia gravis)
- zánět mozkomíšních blan (meningitida)
- zánět srdce (myokarditida)
- chrapot (dysfonie)
- zjizvení plicní tkáně
- puchýře na kůži
- zánět svalů (myozitida)
- zánět svalů a cév
- zánět ledvin (nefritida), který může snížit množství moči

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit)

- nízký počet krevních destiček se známkami nadměrného krvácení a tvorbou modřin (imunitní trombocytopenie)
- diabetes insipidus (žíznivka)
- diabetes mellitus 1. typu (cukrovka)
- zánět nervů: (Guillainův-Barrého syndrom)
- zánět mozku (encefalitida)
- proděravění střeva (střevní perforace)
- zánět močového měchýře (cystitida). Známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nucení na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku.

Ihned se poradte se svým lékařem, pokud se u Vás vyskytne některý z výše uvedených nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IMFINZI uchovávat

Přípravek IMFINZI Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice a zdravotnický pracovník bude zodpovědný za jeho uchování. Podmínky uchování jsou následující:

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Chraňte před mrazem.

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

Nepoužívejte tento přípravek, jestliže je zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.

Neuchovávejte žádný nepoužitý infuzní roztok k opětovnému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IMFINZI obsahuje

Léčivou látkou je durvalumabum.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg .

Jedna injekční lahvička obsahuje durvalumabum 500 mg v 10 ml koncentrátu nebo durvalumabum 120 mg v 2,4 ml koncentrátu.

Dalšími složkami jsou: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, polysorbát 80, voda pro injekci.

Jak přípravek IMFINZI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek IMFINZI koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je bez konzervačních přísad, čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Přípravek IMFINZI je k dispozici v balení obsahujícím 1 skleněnou injekční lahvičku o obsahu 2,4 ml koncentrátu nebo 1 skleněnou lahvičku o obsahu 10 ml koncentrátu.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: + 370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována**Další zdroje informací**

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podávání infuze

- Parenterální léčivé přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy. Koncentrát je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. Zlikvidujte injekční lahvičku, pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.
- Netřepejte s injekční lahvičkou.
- K přípravě naředěného roztoku s konečnou koncentrací v rozmezí od 1 do 15 mg/ml odeberte potřebný objem koncentráту z injekční lahvičky (lahviček) a přeneste do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Smíchejte naředěný roztok tak, že vak mírně obrátíte.
- Léčivý přípravek je třeba použít ihned po naředění. Naředěný roztok se nesmí zmrazit. Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána na dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až na 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku.
- Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud k ředění roztoku nedošlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- Pokud jsou infuzní vaky uchovávány v chladničce, je třeba je před použitím ponechat temperovat na pokojovou teplotu. Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 1 hodiny za použití sterilního filtru s nízkou vazbou bílkovin a porozitě 0,2 nebo 0,22 mikronu, který je součástí infuzní linky.
- Nepodávejte současně s jinými léčivými přípravky stejnou infuzní linkou.
- Přípravek IMFINZI je určen pro jednorázové podání. Zlikvidujte veškerý nepoužitý přípravek v injekční lahvičce.

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