

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg durvalumab.

Et hætteglas med 2,4 ml koncentrat indeholder 120 mg durvalumab.

Et hætteglas med 10 ml koncentrat indeholder 500 mg durvalumab.

Durvalumab fremstilles i mammale celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, fri for synlige partikler. Opløsningen har en pH-værdi på cirka 6,0 og en osmolalitet på cirka 400 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

IMFINZI som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskreden, inoperabel ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne med PD-L1-tumorekspression ≥ 1 % og hvis sygdom ikke er progredieret efter platinbaseret kemo-strålebehandling (se pkt. 5.1).

IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk NSCLC uden sensibiliserende EGFR-mutationer eller ALK-positive mutationer.

Småcellet lungecancer (SCLC)

IMFINZI er i kombination med etoposid og enten carboplatin eller cisplatin indiceret til førstelinjebehandling af voksne med småcellet lungecancer i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC).

Galdegangscancer (BTC)

IMFINZI er i kombination med gemcitabin og cisplatin indiceret til førstelinjebehandling af voksne med inoperabel eller metastatisk galdegangscancer (BTC).

Hepatocellulært karcinom (HCC)

IMFINZI som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med fremskreden eller inoperabel hepatocellulært karcinom (HCC).

IMFINZI er i kombination med tremelimumab indiceret til førstelinjebehandling af voksne med fremskreden eller inoperabel hepatocellulært karcinom (HCC).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og overvåges af en læge med erfaring i cancerbehandling.

PD-L1 test for patienter med lokalt fremskreden NSCLC

Patienter med lokalt fremskreden NSCLC skal evalueres for behandling på baggrund af PD-L1-tumorekspression bekræftet af en valideret test (se pkt. 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis til monoterapi med IMFINZI og IMFINZI kombinationsbehandling er angivet i tabel 1. IMFINZI administreres som en intravenøs infusion over 1 time.

Tabel 1. Anbefalet dosering af IMFINZI monoterapi og i kombinationsbehandling

Indikation	Anbefalet IMFINZI-dosis	Behandlingsvarighed
Monoterapi		
Lokalt fremskreden NSCLC	10 mg/kg hver 2. uge eller 1 500 mg hver 4. uge ^a	Indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller maksimalt 12 måneder ^b
HCC	1 500 mg hver 4. uge ^a	Indtil sygdomsprogression eller indtil uacceptabel toksicitet
Kombinationsbehandling		
Metastatisk NSCLC	<u>Under platinbaseret kemoterapi:</u> 1 500 mg ^c i kombination med tremelimumab 75 mg ^{c,d} og platinbaseret kemoterapi ^c hver 3. uge (21 dage) i 4 cyklusser (12 uger) <u>Post-platinbaseret kemoterapi:</u> 1 500 mg hver 4. uge som monoterapi og histologibaseret vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed ^{e,f} hver 4. uge En 5. dosis af tremelimumab 75 mg ^{g,h} bør gives i uge 16 sammen med IMFINZI	Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
ES-SCLC	1 500 mg ⁱ i kombination med kemoterapi ^c hver 3. uge (21 dage) i 4 cyklusser, efterfulgt af 1 500 mg hver 4. uge som monoterapi	Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
BTC	1 500 mg ^j i kombination med kemoterapi ^c hver 3. uge (21 dage) op til 8 cyklusser, efterfulgt af 1 500 mg hver 4. uge som monoterapi	Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
HCC	IMFINZI 1 500 mg ^k administreret i kombination med 300 mg ^k tremelimumab som en enkelt dosis ved cyklus 1/dag 1, efterfulgt af IMFINZI monoterapi hver 4. uge	Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet

^a Patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal modtage en vægtbaseret dosering, svarende til IMFINZI 10 mg/kg hver 2. uge eller 20 mg/kg hver 4. uge som monoterapi, indtil vægten stiger til over 30 kg.

^b Det anbefales at fortsætte behandlingen hos klinisk stabile patienter med initial evidens for sygdomsprogression indtil sygdomsprogression er bekræftet.

- ^c Patienter med metastatisk NSCLC og en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering svarende til 20 mg/kg IMFINZI indtil vægten stiger til over 30 kg. Patienter med en legemsvægt på 34 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering svarende til 1 mg/kg tremelimumab indtil vægten stiger til over 34 kg.
- ^d Når IMFINZI administreres i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi, henvises til produktresuméet for tremelimumab for doseringsinformation.
- ^e Når IMFINZI administreres i kombination med kemoterapi, henvises til produktresuméerne for etoposid, nab-paclitaxel, gemcitabin, pemetrexed og carboplatin eller cisplatin for doseringsinformation.
- ^f Overvej vedligeholdelsesadministration af pemetrexed til patienter med ikke-planocellulære tumorer, som modtog behandling med pemetrexed og carboplatin/cisplatin i den platinbaserede kemoterapifase.
- ^g I tilfælde af dosisforsinkelse(r) kan en femte dosis tremelimumab gives efter uge 16 sammen med IMFINZI.
- ^h Hvis patienterne får færre end 4 cyklusser af platinbaseret kemoterapi, skal de resterende cyklusser af tremelimumab (op til i alt 5) sammen med IMFINZI gives efter fasen med platinbaseret kemoterapi.
- ⁱ ES-SCLC-patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal modtage en vægtbaseret dosering af IMFINZI på 20 mg/kg. I kombination med kemoterapi gives dosis hver 3. uge (21 dage), efterfulgt af 20 mg/kg hver 4. uge som monoterapi, indtil vægten stiger til over 30 kg.
- ^j BTC-patienter med en legemsvægt på 36 kg eller derunder skal modtage en vægtbaseret dosering af IMFINZI på 20 mg/kg. I kombination med kemoterapi gives dosis hver 3. uge (21 dage), efterfulgt af 20 mg/kg hver 4. uge som monoterapi, indtil vægten stiger til over 36 kg.
- ^k HCC-patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering, svarende til 20 mg/kg IMFINZI, indtil vægten forbedres til mere end 30 kg. Patienter med en legemsvægt på 40 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering, svarende til 4 mg/kg tremelimumab, indtil vægten forbedres til mere end 40 kg.

Det anbefales ikke at øge eller nedsætte dosis. På baggrund af individuel sikkerhed og tolerance kan udsættelse af dosis eller seponering være nødvendig, se tabel 2.

Retningslinjerne for behandling af immunmedierede bivirkninger er beskrevet i Tabel 2 (se pkt. 4.4). Ved brug i kombination med tremelimumab, se også produktresuméet for tremelimumab.

Tabel 2. Behandlingsmodifikationer og behandlingsanbefalinger for IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab

Bivirkninger	Sværhedsgrad ^a	Behandlings-modifikation	Kortikosteroidbehandling medmindre andet er angivet
Immunmedieret pneumonitis/interstitiel lungesygdom	Grad 2	Tilbagehold dosis	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapning
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering	Prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapning
Immunmedieret hepatitis	ALAT eller ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN eller total bilirubin > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Tilbagehold dosis	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapning
	ALAT eller ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Tilbagehold IMFINZI og serponér permanent tremelimumab (når det er passende)	
	Samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN og total bilirubin > 2 x ULN ^b	Permanent seponering	
	ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller		

Bivirkninger	Sværhedsgrad ^a	Behandlings-modifikation	Kortikosteroidbehandling medmindre andet er angivet
	total bilirubin >3 x ULN		
Immunmedieret hepatitis ved HCC (eller sekundær tumorinvolvering i leveren med unormale baselineværdier) ^c	ALAT eller ASAT > 2,5 - ≤ 5 x BLV og ≤ 20 x ULN	Tilbagehold dosis	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapning
	ALAT eller ASAT > 5 - 7 x BLV og ≤ 20 x ULN eller samtidig ALAT eller ASAT 2,5 - 5 x BLV og ≤ 20 x ULN og total bilirubin > 1,5 - < 2 x ULN ^b	Tilbagehold IMFINZI og serponér permanent tremelimumab (når det er passende).	
	ALAT eller ASAT > 7 x BLV eller > 20 ULN alt efter hvad der indtræffer først, eller bilirubin > 3 X ULN	Permanent seponering	
Immunmedieret colitis eller diarré	Grad 2	Tilbagehold dosis	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapning
	Grad 3 for IMFINZI som monoterapi	Tilbagehold dosis	
	Grad 3 for IMFINZI + tremelimumab	Permanent seponering	
	Grad 4	Permanent seponering	
Intestinal perforation ^d	ENHVER grad	Permanent seponering	Kontakt straks en kirurg, hvis der er mistanke om en tarmperforation
Immunmedieret hyperthyreoidisme, thyroiditis	Grad 2-4	Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil	Symptomatisk behandling, se pkt. 4.8
Immunmedieret hypothyreoidisme	Grad 2-4	Ingen ændring	Initiér substitutionsbehandling med thyroidea hormon som klinisk indiceret
Immunmedieret adrenal insufficiens eller hypofysitis/hypopituitarisme	Grad 2-4	Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapning og hormonsubstitutionsbehandling som klinisk indiceret
Immunmedieret type 1-diabetes mellitus	Grad 2-4	Ingen ændringer	Initiér behandling med insulin som klinisk indiceret

Bivirkninger	Sværhedsgrad ^a	Behandlings-modifikation	Kortikosteroidbehandling medmindre andet er angivet
Immunmedieret nefritis	Grad 2 med serumkreatinin >1,5-3 x (ULN eller <i>baseline</i>)	Tilbagehold dosis	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapping
	Grad 3 med serumkreatinin >3 x <i>baseline</i> eller >3-6 x ULN; Grad 4 med serumkreatinin >6 x ULN	Permanent seponering	
Immunmedieret udslæt eller dermatitis (herunder pemfigoid)	Grad 2 i >1 uge	Tilbagehold dosis	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapping
	Grad 3		
	Grad 4	Permanent seponering	
Immunmedieret myokarditis	Grad 2-4	Permanent seponering	Initiér prednison 2 til 4 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapping ^e
Immunmedieret myositis/polymyositis	Grad 2 eller 3	Tilbagehold dosis ^f	Initiér prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapping
	Grad 4	Permanent seponering	
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 1 eller 2	Afbryd eller nedsæt infusionshastigheden	Præmedicinering til profylakse af efterfølgende infusionsreaktioner kan overvejes
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering	
Infektion	Grad 3 eller 4	Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil	
Immunmedieret myasthenia gravis	Grad 2-4	Permanent seponering	Initier prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapping
Immunmedieret transversel myelitis	Alle grader	Permanent seponering	Initier prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapping
Immunmedieret meningitis	Grad 2	Tilbagehold dosis	Initier prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapping
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering	
Immunmedieret encephalitis	Grad 2-4	Permanent seponering	Initier prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapping

Bivirkninger	Sværhedsgrad ^a	Behandlings-modifikation	Kortikosteroidbehandling medmindre andet er angivet
Immunmedieret Guillain-Barré syndrome	Grad 2-4	Permanent seponering	Initier prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapning
Andre immunmedierede bivirkninger ^h	Grad 2 eller 3	Tilbagehold dosis	Initier prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller tilsvarende, efterfulgt af nedtrapning
	Grad 4	Permanent seponering	
Ikke-immunmedierede bivirkninger	Grad 2 eller 3	Tilbagehold dosis indtil \leq Grad 1 eller tilbagevenden til baseline	
	Grad 4	Permanent seponering ^g	

^a Almindelige terminologikriterier for bivirkninger, version 4.03. ALAT: alaninaminotransferase; ASAT: aspartataminotransferase; ULN: Øvre grænse for normal; BLV: *baseline*værdi.

^b For patienter med andre årsager følges anbefalingerne for øget ASAT eller ALAT uden samtidige stigninger i bilirubin.

^c Hvis ASAT og ALAT er mindre end eller lig med ULN ved *baseline* hos patienter med leverinvolvering, skal durvalumab tilbageholdes eller permanent seponeres, baseret på anbefalinger for hepatitis uden leverinvolvering.

^d Bivirkningen er kun forbundet med IMFINZI i kombination med tremelimumab.

^e Hvis der ikke er nogen forbedring inden for 2 til 3 dage på trods af kortikosteroider, skal yderligere immunsupprimerende behandling straks indledes. Ved resolution (Grad 0) skal nedtrapning af kortikosteroider indledes og fortsættes i mindst 1 måned.

^f Seponer IMFINZI permanent, hvis bivirkningen ikke reduceres til \leq Grad 1 inden for 30 dage, eller hvis der er tegn på respirationsinsufficiens.

^g Med undtagelse af Grad 4 laboratorieabnormiteter, om hvilke beslutningen om at seponere bør baseres på ledsagende kliniske tegn/symptomer og klinisk vurdering.

^h Omfatter immuntrombocytopeni, pankreatitis, immunmedieret arthritis, uveitis og ikke-infektøs cystitis.

For formodede immunmedierede bivirkninger bør der foretages en passende evaluering for at bekræfte ætiologi eller udelukke alternative ætiologier. Baseret på sværhedsgraden af bivirkningen bør IMFINZI og/eller tremelimumab tilbageholdes og kortikosteroider administreres. Øget dosis af kortikosteroider og/eller yderligere systemiske immunsuppressiva bør overvejes, hvis der er forværring eller ingen forbedring. Ved forbedring til \leq Grad 1 bør nedtrapning af kortikosteroid initieres og fortsættes over mindst 1 måned. Efter tilbageholdelse kan IMFINZI og/eller tremelimumab genoptages inden for 12 uger, hvis bivirkningerne forbedres til \leq Grad 1, og kortikosteroiddosis er reduceret til \leq 10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag. IMFINZI og tremelimumab skal seponeres permanent ved tilbagevendende Grad 3 (alvorlige) immunmedierede bivirkninger og for alle Grad 4 (livstruende) immunmedierede bivirkninger, undtagen endokrinopatier, der kontrolleres med substitutionshormoner.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre patienter (\geq 65 år) (se pkt. 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af IMFINZI anbefales ikke til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænsede til at drage konklusioner for denne population (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af IMFINZI anbefales ikke til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion.

Data fra patienter med svært nedsat leverfunktion er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

IMFINZIs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt, hvad angår NSCLC, SCLC, BTC og HCC. Der foreligger ingen data. Uden for de godkendte indikationer er IMFINZI i kombination med tremelimumab blevet undersøgt hos børn i alderen 1 til 17 år med neuroblastom, solid tumor og sarkom, men studiets resultater gjorde det ikke muligt at konkludere, at fordelene ved denne brug opvejer risiciene. De aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administration

IMFINZI er beregnet til intravenøs anvendelse. Det skal administreres som en intravenøs infusionsopløsning over 1 time (se pkt. 6.6).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

IMFINZI i kombination med kemoterapi

Når IMFINZI gives i kombination med kemoterapi, gives IMFINZI først efterfulgt af kemoterapi på samme dag.

IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi

Når IMFINZI gives i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi, gives tremelimumab først, efterfulgt af IMFINZI og derefter platinbaseret kemoterapi på den samme doseringsdag.

Når IMFINZI gives i kombination med en femte dosis af tremelimumab og vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed i uge 16, gives tremelimumab først, efterfulgt af IMFINZI og derefter vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed på den samme doseringsdag.

IMFINZI, tremelimumab og platinbaseret kemoterapi administreres som separate intravenøse infusioner. IMFINZI og tremelimumab gives hver over 1 time. For platinbaseret kemoterapi henvises til produktresuméet for oplysninger om administration. For vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed henvises til produktresuméet for oplysninger om administration. Der bør anvendes separate infusionsposer og filtre til hver infusion.

Under cyklus 1 skal tremelimumab efterfølges af IMFINZI, der starter ca. 1 time (maksimalt 2 timer) efter afslutningen af tremelimumab-infusionen. Platinbaseret kemoterapi-infusion skal starte cirka 1 time (maksimalt 2 timer) efter afslutningen af IMFINZI-infusionen. Hvis der ikke er nogen klinisk signifikante betæneligheder under cyklus 1, kan efterfølgende cyklusser med IMFINZI gives umiddelbart efter tremelimumab efter lægens skøn, og tidsrummet mellem afslutningen af IMFINZI-infusionen og starten af kemoterapien kan reduceres til 30 minutter.

IMFINZI i kombination med tremelimumab

Når IMFINZI administreres i kombination med tremelimumab, skal tremelimumab administreres før IMFINZI på samme dag. IMFINZI og tremelimumab administreres som separate intravenøse infusioner. Se produktresuméet for tremelimumab angående doseringsoplysninger.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Immunmedieret pneumonitis

Immunmedieret pneumonitis eller interstitiel lungesygdom, defineret som behandlingskrævende med systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab (se pkt. 4.8).

Pneumonitis og strålingspneumonitis

Strålingspneumonitis observeres hyppigt hos patienter, der modtager strålebehandling af lungerne, og den kliniske præsentation af pneumonitis og strålingspneumonitis er meget ens. I PACIFIC-studiet forekom pneumonitis eller strålingspneumonitis hos patienter, der havde afsluttet behandling med mindst 2 behandlingscykler samtidig kemostråling inden for 1 til 42 dage før studiets begyndelse, hos 161 (33,9 %) patienter i den gruppe, der fik IMFINZI, og 58 (24,8 %) i placebogruppen, inklusive Grad 3 (3,4 % versus 3,0 %) og Grad 5 (1,1 % versus 1,7 %).

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis eller strålingspneumonitis. Mistænkt pneumonitis bør bekræftes med røntgenbillede og behandles som anbefalet i pkt. 4.2, idet andre infektiøse og sygdomsrelaterede ætiologier bør udelukkes.

Immunmedieret hepatitis

Immunmedieret hepatitis, defineret som behandlingskrævende med systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab (se pkt. 4.8). Niveauet af alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, total bilirubin og alkalisk fosfatase skal monitoreres før initiering af behandlingen og før hver efterfølgende infusion. Yderligere monitorering bør overvejes på baggrund af en klinisk vurdering. Immunmedieret hepatitis bør behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret colitis

Immunmedieret colitis eller diarré, defineret som behandlingskrævende med systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab (se pkt. 4.8). Bivirkninger i form af intestinal perforation og perforation af colon blev rapporteret hos patienter, der fik IMFINZI i kombination med tremelimumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på colitis/ diarré og intestinal perforation og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret endokrinopati

Immunmedieret hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme og thyroiditis

Immunmedieret hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme og thyroiditis forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab, og hypothyreoidisme kan følge hyperthyreoidisme (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for unormale thyroideafunktionsprøver før og periodisk under behandling og som indiceret på baggrund af klinisk vurdering. Immunmedieret hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme og thyroiditis bør behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret adrenal insufficiens

Immunmedieret adrenal insufficiens forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på adrenal insufficiens. Ved symptomatisk adrenal insufficiens bør patienter behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus, som først kan vise sig som diabetisk ketoacidose, der kan være dødelig, hvis den ikke opdages tidligt, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på type 1-diabetes mellitus. Ved symptomatisk type 1-diabetes mellitus bør patienterne behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme

Immunmedieret hypofysitis eller hypopituitarisme forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for kliniske

tegn og symptomer på hypofysitis eller hypopituitarisme. Ved symptomatisk hypofysitis eller hypopituitarisme bør patienterne behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret nefritis

Immunmedieret nefritis, defineret som behandlingskrævende med systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for unormale nyrefunktionsprøver før og periodisk under behandling med IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret udslæt

Immunmedieret udslæt eller dermatit (herunder pemfigoid), defineret som behandlingskrævende med systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab (se pkt. 4.8). Tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapporteret hos patienter behandlet med PD-1-hæmmere. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på udslæt eller dermatit og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret myokarditis

Immunmedieret myokarditis, som kan være dødeligt, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på immunmedieret myokarditis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Immunmedieret pankreatitis

Immunmedieret pankreatitis, forekom hos patienter, der fik IMFINZI i kombination med tremelimumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienter skal monitoreres for tegn og symptomer på immunmedieret pankreatitis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Andre immunmedierede bivirkninger

I betragtning af virkningsmekanismen for IMFINZI eller for IMFINZI i kombination med tremelimumab kan andre potentielle immunmedierede bivirkninger forekomme. Følgende immunmedierede bivirkninger er observeret hos patienter, der blev behandlet med IMFINZI monoterapi eller IMFINZI i kombination med tremelimumab: myasthenia gravis, transversel myelitis, myositis, polymyositis, meningitis, encefalitis, Guillain-Barré syndrom, immuntrombocytopeni, immunmedieret arthritis, uveitis og ikke-infektøs cystitis (se pkt. 4.8). Patienter skal monitoreres for tegn og symptomer og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Infusionsrelaterede reaktioner

Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner. Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab (se pkt. 4.8). Infusionsrelaterede reaktioner skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Patienter med præeksisterende autoimmun sygdom

Hos patienter med præeksisterende autoimmun sygdom (AID) tyder data fra observationsstudier på en øget risiko for immunrelaterede bivirkninger efter behandling med immuncheckpoint-hæmmere sammenlignet med patienter uden præeksisterende AID. Derudover var opblussen af den underliggende AID hyppig, men de fleste tilfælde var milde og håndterbare.

Sygdomsspecifikke forholdsregler (BTC)

Cholangitis og infektioner i galdegangene

Cholangitis og infektioner i galdegangene er ikke ualmindeligt hos patienter med fremskreden BTC. Cholangitisepisoder blev rapporteret i TOPAZ-1 i begge behandlingsgrupper (14,5 % [IMFINZI + kemoterapi] versus 8,2 % [placebo + kemoterapi]); disse forekom oftest i forbindelse med galdevejsstent og var ikke immunmedieret i ætiologi. Patienter med BTC (særligt dem med galdevejsstent) skal monitoreres nøje for udvikling af cholangitis eller infektioner i galdevejene, før initiering af behandlingen og regelmæssigt derefter.

Metastatisk NSCLC

Der foreligger begrænsede data om ældre patienter (≥ 75 år), der behandles med IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi (se pkt. 4.8 og 5.1). Det anbefales nøje at overveje de potentielle fordele og ulemper ved denne behandling for den individuelle patient.

Patienter udelukket fra kliniske studier

Patienter med følgende blev udelukket fra kliniske studier: en *baseline* ECOG-performance score ≥ 2 ; aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom inden for 2 år efter studiestart; en immundefekt i anamnesen; alvorlige immunmedierede bivirkninger i anamnesen; medicinske tilstande, der krævede systemisk immunosuppression, undtagen fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende); ukontrollerede interkurrente sygdomme; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv-infektion eller patienter, der fik levende svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter start af IMFINZI. I mangel på data bør durvalumab anvendes med forsigtighed til disse populationer efter nøje overvejelse af den potentielle fordel/risiko på individuel basis. Sikkerheden af samtidig profylaktisk kranial bestråling (PCI) og IMFINZI hos patienter med ES-SCLC er ikke kendt.

Se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger om eksklusionskriterier for hvert specifikt studie.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Anvendelse af systemiske kortikosteroider eller immunosuppressiva før opstart med durvalumab, med undtagelse af fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende) anbefales ikke på grund af deres potentielle interferens med den farmakodynamiske aktivitet og virkning af durvalumab. Dog kan systemiske kortikosteroider eller andre immunosuppressiva anvendes efter opstart med durvalumab til behandling af immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4).

Der er ikke udført nogen formelle farmakokinetiske (PK) lægemiddelinteraktionsstudier med durvalumab. Da de primære eliminationsveje for durvalumab er proteinkatabolisme via det reticuloendotheliale system eller target-medieret fordeling, forventes ingen metaboliske lægemiddelinteraktioner. Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner mellem durvalumab og kemoterapi blev vurderet i CASPIAN-studiet og viste, at samtidig behandling med durvalumab ikke påvirkede farmakokinetikken af etoposid, carboplatin eller cisplatin. Derudover havde samtidig behandling med kemoterapi ikke nogen betydningsfuld indvirkning på farmakokinetikken af durvalumab baseret på populationsfarmakokinetisk analyse. Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner mellem durvalumab i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi blev vurderet i POSEIDON-studiet og viste ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske interaktioner mellem tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabin, pemetrexed, carboplatin eller cisplatin ved samtidig behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraktion

Fertile kvinder skal anvende sikker kontraktion under behandlingen med durvalumab og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis af durvalumab.

Graviditet

Der er ingen data om brugen af durvalumab hos gravide kvinder. På baggrund af dets virkningsmekanisme har durvalumab potentialet til at påvirke opretholdelsen af graviditeten, og i en muse-allogen graviditetsmodel viste forstyrrelsen af PD-L1 signalet at resultere i en stigning i fostertab. Dyreforsøg med durvalumab indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Humant IgG1 er kendt for at passere placenta-barrieren, og placenta-overførsel af durvalumab blev bekræftet i dyrestudier. Durvalumab kan muligvis forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde og bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraktion under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Amning

Det vides ikke, om durvalumab udskilles i human modermælk. Tilgængelige toksikologiske data hos cynomolgus-aber har vist lave niveauer af durvalumab i modermælk på dag 28 efter fødslen (se pkt. 5.3). Hos mennesker kan antistoffer overføres til modermælk, men potentialet for absorption og skade på den nyfødte er ukendt. En potentiel risiko for det ammede barn kan dog ikke udelukkes. Der skal tages en beslutning om, hvorvidt amning skal afbrydes eller om behandling med durvalumab skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om de potentielle virkninger af durvalumab på fertilitet hos mennesker eller dyr.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Durvalumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

IMFINZI som monoterapi

Sikkerheden af IMFINZI som monoterapi er baseret på puljede data for 4 045 patienter på tværs af flere tumortyper. IMFINZI blev administreret som en dosis på 10 mg/kg hver 2. uge, 20 mg/kg hver 4. uge eller 1 500 mg hver 4. uge. De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger var hoste/produktiv hoste (18,7 %), diarré (16,1 %), udslæt (15,5 %), artralgi (13,8 %), pyreksi (13,0 %), abdominalsmerter (13,0 %), øvre luftvejsinfektioner (12,1 %), pruritus (11,4 %) og hypothyroidisme (10,9 %). De mest almindelige (> 2 %) NCI CTCAE Grad \geq 3 bivirkninger var pneumoni (3,6 %), øget aspartataminotransferase/øget alaninaminotransferase (2,9 %).

IMFINZI blev seponeret på grund af bivirkninger hos 3,7 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var pneumonitis (0,9 %) og pneumoni (0,7 %).

IMFINZI blev forsinket eller afbrudt på grund af bivirkninger hos 13,0 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisforsinkelse eller -afbrydelse var pneumoni (2,2 %) og øget aspartataminotransferase/øget alaninaminotransferase (2,2 %).

Sikkerheden af IMFINZI som monoterapi hos patienter behandlet for HCC er baseret på data fra 492 patienter og var i overensstemmelse med den overordnede sikkerhedsprofil i IMFINZI monoterapipuljen (N = 4 045). De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger var øget ASAT/øget ALAT (20,3 %), abdominalsmerter (17,9 %), diarré (15,9 %), pruritus (15,4 %) og udslæt (15,2 %). De mest almindelige (> 2 %) Grad \geq 3 bivirkninger var øget ASAT/øget ALAT (8,1 %) og abdominalsmerter (2,2 %).

IMFINZI blev seponeret på grund af bivirkninger hos 3,7 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var øget ASAT/øget ALAT (0,8 %) og hepatitis (0,6 %).

IMFINZI blev forsinket eller afbrudt på grund af bivirkninger hos 11,6 % af patienterne. Den mest almindelige bivirkning, der førte til dosisforsinkelse eller -afbrydelse, var øget ASAT/øget ALAT (5,9 %).

IMFINZI i kombination med kemoterapi

Sikkerheden af IMFINZI givet i kombination med kemoterapi er baseret på puljede data for 603 patienter fra to studier (TOPAZ-1 og CASPIAN). De mest almindelige bivirkninger (> 10 %) var neutropeni (53,1 %), anæmi (43,9 %), kvalme (37,5 %), træthed (36,8 %), trombocytopeni (28,0 %),

obstipation (25,4 %), nedsat appetit (22,6 %), abdominalsmerter (18,4 %), alopeci (18,4 %), leukopeni (17,2 %), opkastning (16,9 %), pyreksi (15,1 %), udslæt (14,8 %), diarré (13,8 %), forhøjet aspartataminotransferase eller forhøjet alaninaminotransferase (10,9 %), hoste/produktiv hoste (10,8 %) og pruritus (10,4 %). De mest almindelige (> 2 %) NCI CTCAE Grad \geq 3 bivirkninger var neutropeni (35,2 %), anæmi (17,4 %), trombocytopeni (11,1 %), leukopeni (7,1 %), træthed (5,0 %), febril neutropeni (3,0 %), forhøjet aspartataminotransferase eller forhøjet alaninaminotransferase (2,8 %) og pneumoni (2,5 %).

IMFINZI blev seponeret på grund af bivirkninger hos 2,0 % af patienterne. Den mest almindelige bivirkning, som medførte seponering af behandlingen, var træthed (0,3 %).

IMFINZI blev forsinket eller afbrudt på grund af bivirkninger hos 29,2 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, som medførte dosisforsinkelse eller -afbrydelse, var neutropeni (17,1 %), anæmi (3,8 %), trombocytopeni (4,3 %), leukopeni (3,5 %), træthed (1,7 %) og pyreksi (1,3 %).

IMFINZI i kombination med tremelimumab 75 mg og platinbaseret kemoterapi

Sikkerheden af IMFINZI givet i kombination med tremelimumab 75 mg og kemoterapi er baseret på data fra 330 patienter med metastatisk NSCLC. De mest almindelige (> 20 %) bivirkninger var anæmi (49,7 %), kvalme (41,5 %), neutropeni (41,2 %), træthed (36,1 %), udslæt (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %) og diarré (21,5 %). De mest almindelige (> 2 %) NCI CTCAE Grad \geq 3 bivirkninger var neutropeni (23,9 %), anæmi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), træthed (5,2 %), øget lipase (3,9 %), øget amylase (3,6 %), febril neutropeni (2,4 %), colitis (2,1 %) og øget aspartataminotransferase/øget alaninaminotransferase (2,1 %).

IMFINZI blev seponeret på grund af bivirkninger hos 8,5 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var pneumoni (2,1 %) og colitis (1,2 %).

IMFINZI blev afbrudt på grund af bivirkninger hos 49,4 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisafbrydelse var neutropeni (16,1 %), anæmi (10,3 %), trombocytopeni (7,3 %), leukopeni (5,8 %), pneumoni (5,2 %), øget aspartataminotransferase/øget alaninaminotransferase (4,8 %), colitis (3,3 %) og pneumonitis (3,3 %).

IMFINZI i kombination med tremelimumab 300 mg

IMFINZIs sikkerhed, når det gives sammen med en enkelt dosis tremelimumab på 300 mg, er baseret på puljede data (HCC-puljen) hos 462 HCC-patienter fra HIMALAYA-studiet og et andet studie med HCC-patienter, Studie 22. De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger var udslæt (32,5 %), pruritus (25,5 %), diarré (25,3 %), abdominalsmerter (19,7 %), forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase (18,0 %), pyreksi (13,9 %), hypothyroidisme (13,0 %), hoste/produktiv hoste (10,8 %), perifert ødem (10,4 %) og forhøjet lipase (10,0 %) (se tabel 4). De mest almindelige svære bivirkninger (NCI CTCAE Grad \geq 3) var forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase (8,9 %), forhøjet lipase (7,1 %), forhøjet amylase (4,3 %) og diarré (3,9 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var colitis (2,6 %), diarré (2,4 %), pneumoni (2,2 %) og hepatitis (1,7 %).

Hypigheden af seponering af behandlingen på grund af bivirkninger var 6,5 %. De mest almindelige bivirkninger, der medførte seponering af behandlingen, var hepatitis (1,5 %) og forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase (1,3 %).

Sværhedsgraden af bivirkninger blev vurderet på baggrund af CTCAE med følgende definitioner: Grad 1=let, Grad 2=moderat, Grad 3=svær, Grad 4=livstruende og Grad 5=dødelig.

Tabel over bivirkninger

Tabel 3 viser forekomsten af bivirkninger i det puljede sikkerhedsdatasæt for IMFINZI monoterapi (N=4 045) og hos patienter behandlet med IMFINZI i kombination med kemoterapi (N=603).

Medmindre andet er angivet, viser tabel 4 forekomsten af bivirkninger hos patienter behandlet med IMFINZI i kombination med 75 mg tremelimumab og platinbaseret kemoterapi i POSEIDON-studiet

(N=330), hvori patienter fik IMFINZI i kombination med en enkelt dosis tremelimumab 300 mg i HCC-puljen (N=462). Bivirkningerne er opført efter MEDRA systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse præsenteres bivirkningerne med faldende frekvens. Den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); Meget sjælden ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 3. Bivirkninger hos patienter behandlet med IMFINZI

	IMFINZI som monoterapi	IMFINZI kombineret med kemoterapi
Infektioner og parasitære sygdomme		
Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektioner ^a	
Almindelig	Pneumoni ^{b,c} , influenza, oral candidiasis, infektioner i tand- og mundbløddede ^d	Pneumoni ^{b,c} , øvre luftvejsinfektioner ^a
Ikke almindelig		Oral candidiasis, influenza, infektioner i tand- og mundbløddede ^d
Blod og lymfesystem		
Meget almindelig		Anæmi, leukopeni ^e , neutropeni ^f , trombocytopeni ^g
Almindelig		Febril neutropeni, pancytopeni ^c
Sjælden	Immuntrombocytopeni ^c	
Det endokrine system		
Meget almindelig	Hypothyroidisme ^h	
Almindelig	Hyperthyroidisme ⁱ	Adrenal insufficiens, hyperthyroidisme ⁱ , hypothyroidisme ^h
Ikke almindelig	Thyroiditis ^j , adrenal insufficiens	Thyroiditis ^j , type 1-diabetes mellitus
Sjælden	Type 1-diabetes mellitus, hypofysitis/hypopituitarisme, diabetes insipidus	
Øjne		
Sjælden	Uveitis	Uveitis
Metabolisme og ernæring		
Meget almindelig		Nedsat appetit
Nervesystemet		
Almindelig		Perifer neuropati ^k
Sjælden	Myasthenia gravis, meningitis ^l	
Ikke kendt	Ikke-infektøs encefalitis ^m , Guillain-Barré syndrom, transversel myelitis ⁿ	
Hjerte		
Ikke almindelig	Myokarditis	
Luftveje, thorax og mediastinum		
Meget almindelig	Hoste/produktiv hoste	Hoste/produktiv hoste
Almindelig	Pneumonitis ^c , dysfoni	Pneumonitis
Ikke almindelig	Interstitiel lungesygdom	Interstitiel lungesygdom, dysfoni
Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig	Diarré, abdominalsmerter ^o	Diarré, abdominalsmerter ^o , obstipation, kvalme, opkastning
Almindelig		Stomatitis ^p
Ikke almindelig	Colitis ^q , pankreatitis ^r	Colitis ^q , pankreatitis ^r
Lever og galdeveje		
Meget almindelig		Forøget aspartataminotransferase eller forøget alaninaminotransferase ^s
Almindelig	Hepatitis ^{c,t} , forøget aspartataminotransferase eller forøget alaninaminotransferase ^{c,s}	Hepatitis ^{c,t}

Hud og subkutane væv		
Meget almindelig	Udslæt ^u , pruritus	Udslæt ^u , alopeci, pruritus
Almindelig	Nattesved	Dermatitis
Ikke almindelig	Dermatitis, psoriasis, pemfigoid ^v	Pemfigoid ^v , nattesved, psoriasis
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Meget almindelig	Artralgi	
Almindelig	Myalgi	Myalgi, artralgi
Ikke almindelig	Myositis	Immunmedieret arthritis
Sjælden	Polymyositis ^w , immunmedieret arthritis	
Nyrer og urinveje		
Almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet, dysuri	Forhøjet kreatinin i blodet, dysuri
Ikke almindelig	Nefritis ^x	
Sjælden	Ikke-infektøs cystitis	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Meget almindelig	Pyreksi	Pyreksi, træthed ^y
Almindelig	Perifert ødem ^z	Perifert ødem ^z
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
Almindelig	Infusionsrelateret reaktion ^{aa}	Infusionsrelateret reaktion ^{aa}

Bivirkningernes hyppigheder kan muligvis ikke fuldt ud tilskrives durvalumab alene, men kan være påvirket af underliggende sygdom eller andre lægemidler, som anvendes i kombination.

^a omfatter laryngitis, nasopharyngitis, peritonsillær absces, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis og øvre luftvejsinfektioner.

^b omfatter pneumocystis *jirovecii*-pneumoni, pneumoni, adenoviral pneumoni, bakteriel pneumoni, cytomegalovirus-pneumoni, haemophilus-pneumoni, pneumokok-pneumoni, streptokok-pneumoni, candida-pneumoni og legionella-pneumoni.

^c omfatter dødeligt udfald.

^d omfatter gingivitis, oral infektion, periodontitis, dental pulpitis, tandbyld og tandinfektion.

^e omfatter leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

^f omfatter neutropeni og nedsat antal neutrofiler.

^g omfatter trombocytopeni og nedsat antal blodplader.

^h omfatter autoimmun hypothyroidisme, hypothyroidisme, immunmedieret hypothyroidisme, forhøjet thyroidea-stimulerende hormon i blodet.

ⁱ omfatter hyperthyroidisme, Basedows sygdom, immunmedieret hyperthyroidisme og nedsat thyroidea-stimulerende hormon i blodet.

^j omfatter autoimmun thyroiditis, immunmedieret thyroiditis, thyroiditis og subakut thyroiditis.

^k omfatter perifer neuropati, paræstesi og perifer sensorisk neuropati.

^l omfatter meningitis og ikke-infektøs meningitis.

^m rapporteret hyppighed fra igangværende AstraZeneca-sponsorerede kliniske studier uden for det puljede datasæt er sjælden og omfatter dødeligt udfald.

ⁿ hændelser blev rapporteret fra data efter markedsføring.

^o omfatter abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og lændesmerter.

^p omfatter stomatitis og slimhindeinflammation.

^q omfatter colitis, enteritis, enterocolitis og proktitis.

^r omfatter pankreatitis og akut pankreatitis.

^s omfatter forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede leverenzzymer og forhøjede transaminaser.

^t omfatter hepatitis, autoimmun hepatitis, toksisk hepatitis, hepatocellulær skade, akut hepatitis, hepatotoksicitet og immunmedieret hepatitis.

^u omfatter erytematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, pustuløst udslæt, erytem, eksem og udslæt.

^v omfatter pemfigoid, bulløs dermatitis og pemfigus. Rapporteret hyppighed fra afsluttede og igangværende studier er ikke almindelig.

^w polymyositis (dødelig) blev observeret hos en patient behandlet med IMFINZI fra et igangværende sponsoreret klinisk studie uden for det puljede datasæt.

^x omfatter autoimmun nefritis, tubulointersticiel nefritis, nefritis, glomerulonefritis og membranøs glomerulonefritis.

^y omfatter træthed og asteni.

^z omfatter perifert ødem og perifer hævelse.

^{aa} omfatter infusionsrelaterede reaktioner og urticaria med debut på doseringsdagen eller 1 dag efter dosering.

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter behandlet med IMFINZI i kombination med tremelimumab

	IMFINZI i kombination med tremelimumab 75 mg og platinbaseret kemoterapi	IMFINZI i kombination med tremelimumab 300 mg
Infektioner og parasitære sygdomme		
Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektioner ^a , pneumoni ^b	
Almindelig	Influenza, oral candidiasis	Øvre luftvejsinfektioner ^a , pneumoni ^b , influenza, infektioner i tand- og mundbløddede ^c
Ikke almindelig	Infektioner i tand- og mundbløddede ^c	Oral candidiasis
Blod and lymfesystem		
Meget almindelig	Anæmi ^d , neutropeni ^{d,e} , trombocytopeni ^{d,f} , leukopeni ^{d,g}	
Almindelig	Febril neutropeni ^d , pancytopeni ^d	
Ikke almindelig	Immuntrombocytopeni	
Ikke kendt		Immuntrombocytopeni ^h
Det endokrine system		
Meget almindelig	Hypothyroidisme ⁱ	Hypothyroidism ⁱ
Almindelig	Hyperthyroidisme ^j , adrenal insufficiens, hypopituitarisme/hypofysitis, thyroiditis ^k	Hyperthyroidisme ^j , thyroiditis ^k , adrenal insufficiens
Ikke almindelig	Diabetes insipidus, type 1-diabetes mellitus	Hypopituitarisme/hypofysitis
Ikke kendt		Diabetes insipidus ^h , type 1-diabetes mellitus ^h
Øjne		
Ikke almindelig	Uveitis	
Sjælden		Uveitis ^h
Metabolisme og ernæring		
Meget almindelig	Nedsat appetit ^d	
Nervesystemet		
Almindelig	Perifer neuropati ^{d,l}	
Ikke almindelig	Encefalitis ^m	Myasthenia gravis, meningitis
Ikke kendt	Myasthenia gravis ⁿ , Guillain-Barre syndrom ⁿ , meningitis ⁿ	Guillain-Barré syndrom ^h , encefalitis ^h
Hjerte		
Ikke almindelig	Myokarditis ^o	Myokarditis
Luftveje, thorax og mediastinum		
Meget almindelig	Hoste/produktiv hoste	Hoste/produktiv hoste
Almindelig	Pneumonitis ^p , dysfoni	Pneumonitis ^p
Ikke almindelig	Interstitiel lungesygdom	Dysfoni, interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig	Kvalme ^d , diarré, obstipation ^d , opkastning ^d	Diarré, abdominalsmerter ^q
Almindelig	Stomatitis ^{d,r} , forøget amylase, abdominalsmerter ^q , forøget lipase, colitis ^s , pankreatitis ^t	Forøget lipase, forøget amylase, colitis ^s , pankreatitis ^t
Ikke kendt	Intestinal perforation ⁿ , perforation af colon ⁿ	Intestinal perforation ^h , perforation af colon ^h
Lever og galdeveje		

	IMFINZI i kombination med tremelimumab 75 mg og platinbaseret kemoterapi	IMFINZI i kombination med tremelimumab 300 mg
Meget almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase ^u	Forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase ^u
Almindelig	Hepatitis ^v	Hepatitis ^v
Hud og subkutane væv		
Meget almindelig	Alopeeci ^d , udslæt ^w , pruritus	Udslæt ^w , pruritus
Almindelig		Dermatitis ^x , nattesved
Ikke almindelig	Dermatitis, nattesved, pemfigoid	Pemfigoid
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Meget almindelig	Artralgi	
Almindelig	Myalgi	Myalgi
Ikke almindelig	Myositis, polymyositis, immunmedieret arthritis ⁿ	Myositis, polymyositis, immunmedieret arthritis
Nyrer og urinveje		
Almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet, dysuri	Forhøjet kreatinin i blodet, dysuri
Ikke almindelig	Nefritis, ikke-infektøs cystitis	Nefritis ^y
Ikke kendt		Ikke-infektøs cystitis ^h
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Meget almindelig	Træthed ^d , pyreksi	Pyreksi, perifert ødem ^z
Almindelig	Perifert ødem ^z	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
Almindelig	Infusionsrelateret reaktion ^{aa}	Infusionsrelateret reaktion ^{aa}

^a Omfatter laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis og øvre luftvejsinfektion.

^b Omfatter pneumocystis *jirovecii pneumonia*, pneumoni og bakteriel pneumoni.

^c Omfatter periodontitis, dental pulpitis, tandbyld og tandinfektion.

^d Bivirkningen gælder kun bivirkninger ved kemoterapi i Poseidon-studiet.

^e Omfatter neutropeni og nedsat antal neutrofiler.

^f Omfatter nedsat antal blodplader og trombocytopeni.

^g Omfatter leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

^h Bivirkningen blev ikke observeret i HCC-puljen, men blev rapporteret hos patienter behandlet med IMFINZI eller IMFINZI+tremelimumab i kliniske studier sponsoreret af AstraZeneca.

ⁱ Omfatter forøget thyroideastimulerende hormon i blodet, hypothyroidisme og immunmedieret hypothyroidisme.

^j Omfatter nedsat thyroideastimulerende hormon i blodet og hyperthyroidisme.

^k Omfatter autoimmun thyroiditis, immunmedieret thyroiditis, thyroiditis og subakut thyroiditis.

^l Omfatter perifer neuropati, paræstesi og perifer sensorisk neuropati.

^m Omfatter encefalitis og autoimmun encefalitis.

ⁿ Bivirkningen blev ikke observeret i POSEIDON-studiet, men blev rapporteret hos patienter behandlet med IMFINZI eller IMFINZI+tremelimumab i kliniske studier uden for POSEIDON-datasættet.

^o Omfatter autoimmun myokarditis.

^p Omfatter immunmedieret pneumonitis og pneumonitis.

^q Omfatter abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og lændesmerter.

^r Omfatter slimhindeinflammation og stomatitis.

^s Omfatter colitis, enteritis og enterocolitis.

^t Omfatter autoimmun pankreatitis, pankreatitis og akut pankreatitis.

^u Omfatter forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede leverenzymmer og forhøjede transaminaser.

^v Omfatter autoimmun hepatitis, hepatitis, hepatocellulær skade, hepatotoksicitet, akut hepatitis og immunmedieret hepatitis.

^w Omfatter eksem, erytem, udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritis udslæt og pustuløst udslæt.

^x Omfatter dermatitis og immunmedieret dermatitis.

^y Omfatter autoimmun nefritis og immunmedieret nefritis.

^z Omfatter perifert ødem og perifer hævelse.

^{aa} Omfatter infusionsrelateret reaktion og urticaria.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

IMFINZI er associeret med immunmedierede bivirkninger. De fleste af disse, herunder alvorlige reaktioner, forsvandt efter påbegyndelse af passende medicinsk behandling og/eller modifikationer af behandlingen. Data for følgende immunmedierede bivirkninger afspejler den samlede IMFINZI-monoterapi-sikkerhedsdatabase for 4 045 patienter, der omfatter PACIFIC-studiet og yderligere studier med patienter med diverse solide tumorer ved indikationer, hvortil durvalumab ikke er godkendt. I alle studier blev IMFINZI administreret med en dosis på 10 mg/kg hver anden uge, 20 mg/kg hver 4. uge eller 1 500 mg hver 3. eller 4. uge. Detaljer om de signifikante bivirkninger for IMFINZI givet i kombination med kemoterapi er præsenteret, hvis der blev bemærket klinisk relevante forskelle i sammenligning med IMFINZI monoterapi.

Data for følgende immunmedierede bivirkninger er også baseret på 2 280 patienter, der fik IMFINZI 20 mg/kg hver 4. uge i kombination med tremelimumab 1 mg/kg eller IMFINZI 1 500 mg i kombination med tremelimumab 75 mg hver 4. uge. Detaljer for de signifikante bivirkninger for IMFINZI, når det gives i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi, er præsenteret, hvis der blev observeret klinisk relevante forskelle sammenlignet med IMFINZI i kombination med tremelimumab.

Data for følgende immunmedierede bivirkninger reflekterer også IMFINZI i kombination med tremelimumab 300 mg i den kombinerede sikkerhedsdatabase med 462 patienter med HCC (HCC-puljen). I disse to studier blev IMFINZI administreret med en dosis på 1 500 mg i kombination med tremelimumab 300 mg hver 4. uge.

Retningslinjerne for behandling af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunmedieret pneumonitis

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI-monoterapi (n=4 045 multiple tumortyper) forekom der immunmedieret pneumonitis hos 103 (2,5 %) patienter, herunder Grad 3 hos 27 (0,7 %) patienter. Grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter, og Grad 5 hos 7 (0,2 %) patienter. Mediantiden til debut var 56 dage (interval: 2-814 dage). 75 ud af de 103 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), 2 patienter fik også infliximab og 1 patient fik også ciclosporin. IMFINZI blev seponeret hos 40 patienter. Resolution forekom hos 61 patienter.

Immunmedieret pneumonitis forekom oftere hos patienter i PACIFIC-studiet, som også havde gennemført samtidig kemostrålebehandling indenfor 1 til 42 dage før studiestart (10,7 %) end hos de andre patienter i den samlede sikkerhedsdatabase (1,0 %).

I PACIFIC-studiet (n=475 i IMFINZI-armen og n=234 i placeboarmen) forekom immunmedieret pneumonitis hos 47 (9,9 %) patienter i gruppen, der fik IMFINZI, og hos 14 (6,0 %) patienter i placebogruppen, inklusive Grad 3 hos 9 (1,9 %) patienter, der fik IMFINZI, versus 6 (2,6 %) patienter, der fik placebo, og Grad 5 (dødelig) hos 4 (0,8 %) patienter, der fik IMFINZI versus 3 (1,3 %) patienter, der fik placebo. Mediantiden til debut i IMFINZI-gruppen var 46 dage (interval: 2-342 dage) versus 57 dage (interval: 26-253 dage) i placebogruppen. I gruppen, der fik IMFINZI, fik alle patienter systemiske kortikosteroider, inklusive 30 patienter, der fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag) og 2 patienter fik også infliximab. I placebogruppen fik alle patienter systemiske kortikosteroider, inklusive 12 patienter, der fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), og 1 patient fik også ciclofosamid og tacrolimus. Resolution forekom hos 29 patienter i gruppen, der fik IMFINZI, versus 6 i placebogruppen.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret pneumonitis hos 86 (3,8 %) patienter, herunder Grad 3 hos 30 (1,3 %) patienter, Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 7 (0,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 8-912 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 79 af de

86 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Syv patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 39 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 51 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret pneumonitis hos 6 (1,3 %) patienter, herunder Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 29 dage (interval: 5-774 dage). Seks patienter fik systemiske kortikosteroider, og 5 af de 6 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Én patient fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 3 patienter.

Immunmedieret hepatitis

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret hepatitis hos 112 (2,8 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 65 (1,6 %) patienter, Grad 4 hos 8 (0,2 %) patienter og Grad 5 (dødelig) hos 6 (0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 31 dage (interval: 1-644 dage). 86 ud af de 112 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Syv patienter fik også mycophenolatbehandling. IMFINZI blev seponeret hos 26 patienter. Resolution forekom hos 54 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret hepatitis hos 80 (3,5 %) patienter, herunder Grad 3 hos 48 (2,1 %) patienter, Grad 4 hos 8 (0,4 %) patienter og Grad 5 (dødelig) hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 36 dage (interval: 1-533 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 68 af de 80 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Otte patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 27 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 47 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hepatitis hos 34 (7,4 %) patienter, herunder Grad 3 hos 20 (4,3 %) patienter, Grad 4 hos 1 (0,2 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 3 (0,6 %) patienter. Mediantiden til debut var 29 dage (interval: 13-313 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 32 af de 34 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Ni patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 10 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 13 patienter.

Immunmedieret colitis

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret colitis eller diarré hos 77 (1,9 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 15 (0,4 %) patienter og Grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 71 dage (interval: 1-920 dage). 55 ud af de 77 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). To patienter fik også infliximabbehandling, og 1 patient fik også mycophenolat. IMFINZI blev seponeret hos 13 patienter. Resolution forekom hos 54 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret colitis eller diarré hos 167 (7,3 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 76 (3,3 %) patienter og Grad 4 hos 3 (0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 3-906 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 151 af de 167 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 22 patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 54 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 141 patienter.

Intestinal perforation og perforation af colon blev rapporteret med hyppigheden ikke almindelig hos patienter, der fik IMFINZI i kombination med tremelimumab.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret colitis eller diarré hos 31 (6,7 %) patienter, herunder Grad 3 hos 17 (3,7 %) patienter. Mediantiden til debut var 23 dage (interval: 2-479 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 28 af de 31 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Fire patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 5 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 29 patienter.

Intestinal perforation blev observeret hos patienter, der fik IMFINZI i kombination med tremelimumab (sjældent) i studier som ikke inkluderer HCC-puljen.

Immunmedierede endokrinopatienter

Immunmedieret hypothyroidisme

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret hypothyroidisme hos 307 (7,6 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 3 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 86 dage (interval: 1-951 dage). Af de 307 patienter fik 303 patienter hormonsubstitutionsbehandling, og 5 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag) for immunmedieret hypothyroidisme. IMFINZI blev ikke seponeret hos nogen patienter på grund af immunmedieret hypothyroidisme. Resolution forekom hos 61 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret hypothyroidisme hos 209 (9,2 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 6 (0,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 85 dage (interval: 1-624 dage). 13 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 8 af de 13 modtog højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 52 patienter. Immunmedieret hypothyroidisme blev forudgået af immunmedieret hyperthyroidisme hos 25 patienter eller immunmedieret thyroiditis hos 2 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hypothyroidisme hos 46 (10,0 %) patienter. Mediantiden til debut var 85 dage (interval: 26-763 dage). Én patient fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Alle patienter havde brug for anden behandling, inklusive hormonsubstitutionsbehandling. Bivirkningerne forsvandt hos 6 patienter. Immunmedieret hypothyroidisme blev forudgået af immunmedieret hyperthyroidisme hos 4 patienter.

Immunmedieret hyperthyroidisme

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret hyperthyroidisme hos 64 (1,6 %) patienter, herunder Grad 3 hos 1 (< 0,1%) patient. Mediantiden til debut var 43 dage (interval: 1-253 dage). 59 ud af de 64 patienter fik medicinsk behandling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker), 13 patienter fik systemisk kortikosteroid, og 5 ud af de 13 patienter fik behandling med systemiske kortikosteroider i høj dosis (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI blev seponeret hos én patient på grund af immunmedieret hyperthyroidisme. Resolution forekom hos 47 patienter. 22 patienter oplevede hypothyroidisme efter hyperthyroidisme.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret hyperthyroidisme hos 62 (2,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 5 (0,2 %) patienter. Mediantiden til debut var 33 dage (interval: 4-176 dage). 18 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 11 af de 18 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 53 patienter havde behov for anden behandling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker). En patient seponerede behandlingen på grund af hyperthyroidisme. Bivirkningerne forsvandt hos 47 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hyperthyroidisme hos 21 (4,5 %) patienter, herunder Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 30 dage (interval: 13-60 dage). Fire patienter fik systemiske kortikosteroider, og alle fire patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Tyve patienter havde brug for anden behandling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker). Én patient seponerede behandlingen på grund af hyperthyroidisme. Bivirkningerne forsvandt hos 17 patienter.

Immunmedieret thyroiditis

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret thyroiditis hos 16 (0,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 49 dage (interval: 14-217 dage). Ud af de 16 patienter fik 13 patienter hormonsubstitution, og 3 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI blev

seponeret hos én patient på grund af immunmedieret thyroiditis. Resolution forekom hos 5 patienter. Tre patienter oplevede hypothyroidisme efter thyroiditis.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret thyroiditis hos 15 (0,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 22-141 dage). Fem patienter fik systemiske kortikosteroider, og 2 af de 5 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 13 patienter havde behov for anden behandling, herunder hormon-substitutionsterapi, thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker. Ingen patienter seponerede behandlingen på grund af immunmedieret thyroiditis. Bivirkningerne forsvandt hos 5 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret thyroiditis hos 6 (1,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 56 dage (interval: 7-84 dage). To patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 2 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Alle patienter havde brug for anden behandling, inklusive hormonsubstitutionsbehandling. Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

Immunmedieret adrenal insufficiens

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret adrenal insufficiens hos 20 (0,5 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 6 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 157,5 dage (interval: 20-547 dage). Alle 20 patienter fik systemisk kortikosteroid; 7 af de 20 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI blev ikke seponeret hos nogen patienter på grund af immunmedieret adrenal insufficiens. Resolution forekom hos 6 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret adrenal insufficiens hos 33 (1,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 16 (0,7 %) patienter og Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 105 dage (interval: 20-428 dage). 32 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 10 af de 32 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos én patient. Bivirkningerne forsvandt hos 11 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret adrenal insufficiens hos 6 (1,3 %) patienter, herunder Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 64 dage (interval: 43-504 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 6 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

Immunmedieret type 1-diabetes mellitus

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret type 1-diabetes mellitus hos 3 (< 0,1 %) patienter, herunder Grad 3 hos 2 (< 0,1 %) patienter og Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Tid til debut var 43 dage (interval: 42-518 dage). Alle tre patienter krævede langvarig behandling med insulin. IMFINZI blev permanent seponeret hos én patient. Én patient blev rask og én patient restituerede med følgevirkninger.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret type 1-diabetes mellitus hos 6 (0,3 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient og Grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 58 dage (interval: 7-220 dage). Alle patienter havde behov for insulin. Behandlingen blev seponeret for 1 patient. Bivirkningerne forsvandt hos 1 patient.

Immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme hos 4 (< 0,1 %) patienter, herunder Grad 3 hos 3 (< 0,1 %) patienter. Tid til debut for hændelserne var 74 dage (interval: 44-225 dage). To patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), to patienter

seponerede IMFINZI på grund af immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme, og resolution forekom hos 1 patient.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme hos 16 (0,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 8 (0,4 %) patienter. Mediantiden til debut for hændelserne var 123 dage (interval: 63-388 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 8 af de 16 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 4 patienter havde også behov for endokrin behandling. Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 7 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme hos 5 (1,1 %) patienter. Mediantiden til debut for hændelserne var 149 dage (interval: 27-242 dage). Fire patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 4 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Tre patienter havde også brug for endokrin behandling. Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

Immunmedieret nefritis

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret nefritis hos 18 (0,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 4 (< 0,1 %) patienter og Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 77,5 dage (interval: 4-393 dage). 13 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), og 1 patient fik også mycophenolat. IMFINZI blev seponeret hos 7 patienter. Resolution forekom hos 9 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret nefritis hos 9 (0,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 79 dage (interval: 39-183 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 7 patienter modtog højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 5 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret nefritis hos 4 (0,9 %) patienter, herunder Grad 3 hos 2 (0,4 %) patienter. Mediantiden til debut var 53 dage (interval: 26-242 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 3 af de 4 fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 3 patienter.

Immunmedieret udslæt

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret udslæt eller dermatitis (herunder pemfigoid) hos 65 (1,6 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 17 (0,4 %) patienter. Mediantiden til debut var 54 dage (interval: 4-576 dage). 33 af de 65 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI blev seponeret hos 5 patienter. Resolution forekom hos 43 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid) hos 112 (4,9 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 17 (0,7 %) patienter. Mediantiden til debut var 35 dage (interval: 1-778 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider og 57 af de 112 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 10 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 65 patienter.

I HCC-puljen (n=462) forekom immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid) hos 26 (5,6 %) patienter, herunder Grad 3 hos 9 (1,9 %) patienter og Grad 4 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 25 dage (interval: 2-933 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 14 af de 26 patienter fik højdosis-kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Én patient fik andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 19 patienter.

Infusionsrelaterede reaktioner

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom infusionsrelaterede reaktioner hos 55 (1,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 5 (0,1 %) patienter. Der var ingen bivirkninger af Grad 4 eller 5.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2 280) forekom infusionsrelaterede reaktioner hos 45 (2,0 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Der var ingen Grad 4- eller 5-hændelser.

Laboratorieafvigelse

Hos patienter, der blev behandlet med durvalumab monoterapi, var andelen af patienter, der oplevede et skift af en laboratorieanormalitet fra *baseline* til Grad 3 eller 4 som følger: 3,8 % for forøget alaninaminotransferase, 6,1 % for forøget aspartataminotransferase, 0,9 % for forøget kreatinin i blodet, 5,4 % for forhøjet amylase og 8,4 % for forhøjet lipase. Andelen af patienter, der oplevede et skift i TSH fra *baseline*, der var \leq ULN til en hvilken som helst grad $>$ ULN, var 19,3 %, og et skift i TSH fra *baseline*, der var \geq LLN til en hvilken som helst grad $<$ LLN, var 17,5 %.

Hos patienter, der blev behandlet med durvalumab i kombination med kemoterapi, var andelen af patienter, der oplevede et skift af en laboratorieanormalitet fra *baseline* til Grad 3 eller 4 som følger: 6,4 % for forøget alaninaminotransferase, 6,5 % for forøget aspartataminotransferase, 4,2 % for forøget kreatinin i blodet, 6,4 % for forhøjet amylase og 11,7 % for forhøjet lipase. Andelen af patienter, der oplevede et skift i TSH fra *baseline*, der var \leq ULN til en hvilken som helst grad $>$ ULN, var 20,3 %, og et skift i TSH fra *baseline*, der var \geq LLN til en hvilken som helst grad $<$ LLN, var 24,1 %.

Hos patienter behandlet med IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi var andelen af patienter, der oplevede et skift fra *baseline* til en Grad 3 eller 4 laboratorieabnormitet, som følger: 6,2 % for forhøjet alaninaminotransferase, 5,2 % for forhøjet aspartataminotransferase, 4,0 % for forhøjet kreatinin i blodet, 9,4 % for forhøjet amylase og 13,6 % for forhøjet lipase. Andelen af patienter, der oplevede et TSH-skift fra *baseline*, der var \leq ULN til $>$ ULN, var 24,8 %, og et TSH-skift fra *baseline*, der var \geq LLN til $<$ LLN, var 32,9 %.

Hos patienter, der blev behandlet med IMFINZI i kombination med tremelimumab, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til en Grad 3 eller 4 laboratorieanormalitet, som følger: 5,1 % for forhøjet alaninaminotransferase, 5,8 % for aspartataminotransferase, 1,0 % for forhøjet kreatinin i blodet, 5,9 % for forhøjet amylase og 11,3 % for forhøjet lipase. Andelen af patienter, som oplevede et THS-skift fra *baseline*, der var \leq ULN til $>$ ULN, var 4,2 % og et TSH-skift fra *baseline*, der var \geq LLN til $<$ LLN, var 17,2 %.

Immunogenicitet

Immunogenicitet af IMFINZI som monoterapi er baseret på puljede data for 3 069 patienter, som blev behandlet med IMFINZI 10 mg/kg hver 2. uge, eller 20 mg/kg hver 4. uge som enkeltstof, og som blev evalueret for tilstedeværelsen af anti-lægemiddelantistoffer (ADA'er). 84 patienter (2,7 %) blev testet positive for behandlingsrelaterede ADA'er. Neutraliserende antistoffer mod durvalumab blev påvist hos 0,5 % (16/3 069) patienter. Der er ikke observeret tegn på en sammenhæng mellem ADA'er og indvirkning på farmakokinetikken eller sikkerheden. Der er et utilstrækkeligt antal patienter til at bestemme ADA-påvirkningen på effekten.

På tværs af flere fase III-studier med patienter, som blev behandlet med IMFINZI i kombination med andre terapeutiske midler, udviklede 0 % til 10,1 % af patienterne behandlingsrelaterede ADA'er. Neutraliserende antistoffer mod durvalumab blev påvist hos 0 % til 1,7 % af de patienter, der blev behandlet med IMFINZI i kombination med andre terapeutiske midler. Tilstedeværelsen af ADA'er havde ingen synlig indvirkning på farmakokinetikken eller sikkerheden.

Ældre

Der blev ikke rapporteret om nogen samlet forskel i sikkerhed mellem ældre (\geq 65 år) og yngre patienter.

I studierne PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 og HIMALAYA er data vedrørende sikkerhed for patienter i alderen 75 år og derover for begrænsede til at drage nogen konklusion om denne population.

I førstelinje-metastaserende NSCLC-patienter i POSEIDON-studiet blev der rapporteret om nogle forskelle i sikkerhed mellem ældre (≥ 65 år) og yngre patienter. Sikkerhedsdata fra patienter i alderen 75 år eller derover er begrænset til i alt 74 patienter. Der var en højere forekomst af alvorlige bivirkninger og seponeringsrate af alle studiebehandlinger på grund af bivirkninger hos 35 patienter i alderen 75 år og derover, som blev behandlet med IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi (henholdsvis 45,7 % og 28,6 %), i forhold til 39 patienter i alderen 75 år og derover, som udelukkende fik platinbaseret kemoterapi (henholdsvis 35,9 % og 20,5 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen information om overdosering med durvalumab. I tilfælde af overdosering bør patienterne monitoreres tæt for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling påbegyndes straks.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, Monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater PD-1/PD-L1 (*programmed cell death protein 1/death ligand 1*) hæmmere, ATC-kode: L01FF03.

Virkningsmekanisme

Ekspression af programmeret celledødsprotein 1 (PD-L1)-protein er et adaptivt immunrespons, der hjælper tumorer med at undgå at blive detekteret og elimineret af immunsystemet. PD-L1 kan induceres af inflammatoriske signaler (f.eks. IFN-gamma) og kan udtrykkes på både tumorceller og tumor-associerede immunceller i tumor-mikromiljø. PD-L1 blokerer T-cellefunktion og aktivering gennem interaktion med PD-1 og CD80 (B7.1). PD-L1 reducerer cytotoxisk T-celleaktivitet, proliferation og cytokinproduktion ved at binde til dets receptorer.

Durvalumab er et fuldt humant immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ)-monoklonalt antistof, der selektivt blokerer PD-L1's interaktion med PD-1 og CD80 (B7.1). Durvalumab inducerer ikke antistof-afhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC). Selektiv blokade af PD-L1/PD-1 og PD-L1/CD80-interaktioner forbedrer antitumor immunresponsen og øger T-celleaktivering.

Kombinationen af tremelimumab, en CTLA-4-hæmmer, og durvalumab, en PD-L1-hæmmer resulterer i forbedret anti-tumor-T-celleaktivering og virker i multiple stadier af immunresponsen, hvilket resulterer i forbedret anti-tumorrespons. I murine syngeneiske tumormodeller resulterede dobbelt blokade af PD-L1 og CTLA-4 i forstærket anti-tumoraktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Durvalumab-doser på 10 mg/kg hver 2. uge eller 1 500 mg hver 4. uge blev evalueret i kliniske studier af NSCLC og ES-SCLC. Baseret på modellering og simulering af eksponering, forholdet mellem eksponering og sikkerhed samt datasammenligninger mellem eksponering og virkning, forventes der ingen klinisk signifikante forskelle i virkning og sikkerhed for durvalumab-doser på 10 mg/kg hver 2. uge og 1 500 mg hver 4. uge.

NSCLC – PACIFIC-studiet

Virkningen af IMFINZI blev evalueret i PACIFIC-studiet, et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, multicenterstudie med 713 patienter med lokalt fremskreden inoperabel NSCLC. Patienterne havde gennemført mindst 2 behandlingscykluser med definitiv platinbaseret kemoterapi med strålebehandling indenfor 1 til 42 dage forud for initiering af studiet og havde en ECOG performance status på 0 eller 1. 92 % af patienterne havde fået en total dosis på 54 til 66 Gy stråling. Studiet ekskluderede patienter, der havde progression efter kemostrålebehandling, patienter med tidligere eksponering for ethvert anti-PD-1- eller anti-PD-L1-antistof, patienter med aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom inden for 2 år for initiering af studiet; anamnese med immundefekt, anamnese med svære immunmedierede bivirkninger; medicinske tilstande, der krævede systemisk immunosuppression, undtagen fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv-infektion eller patienter, der fik levende svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter start på IMFINZI. Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) eller 10 mg/kg placebo (n = 237) via intravenøs infusion hver anden uge i op til 12 måneder eller indtil uacceptabel toksicitet eller bekræftet sygdomsprogression. Randomisering blev stratificeret efter køn, alder (<65 år vs. ≥65 år) og rygestatus (ryger vs. ikke-ryger). Patienter med sygdommen under kontrol ved 12 måneder fik mulighed for at blive behandlet igen ved sygdomsprogression. Vurdering af tumor blev foretaget hver 8. uge i de første 12 måneder og derefter hver 12. uge.

Patienter blev indskrevet uanset deres tumor PD-L1-ekspressionsniveau. Hvor det var muligt, blev arkiverede tumurvævsprøver, som blev taget før kemostrålebehandling, testet retrospektivt for PD-L1-ekspression på tumorceller (TC) under anvendelse af VENTANA PD-L1 (SP263) IHC-analyse. Af de 713 randomiserede patienter gav 63 % af patienterne en vævsprøve af tilstrækkelig kvalitet og kvantitet til at fastslå PD-L1-ekspression, og 37 % var ukendt.

Demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var velafbalanceret mellem studiearmene. *Baseline* demografi for den overordnede studiepopulation var som følger: mænd (70 %), alder ≥ 65 år (45 %), alder ≥ 75 år (8 %), hvid (69 %), asiatisk (27 %), anden race (4 %), nuværende ryger (16 %), eks-ryger (75 %), aldrig røget (9 %), ECOG Performance Status 0 (49 %), ECOG Performance Status 1 (51 %). Sygdoms karakteristika var som følger: Stadiet IIIA (53 %), Stadiet IIIB (45 %), histologiske subtyper af planocellulært karcinom (46 %), ikke-planocellulært (54 %). Af 451 patienter med tilgængelig PD-L1-ekspression var 67% TC ≥ 1 % [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD L1 TC ≥ 25% (35%)] og 33 % var TC < 1 %.

Studiets to primære endepunkter var progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for IMFINZI vs. placebo. Sekundære effektendepunkter inkluderede PFS efter 12 måneder (PFS 12) og efter 18 måneder (PFS 18) efter randomisering og tid fra randomisering til anden progression (PFS2). PFS blev baseret på blindet uafhængig central vurdering (BICR, Blinded Independent Central Review) ifølge RECIST v1.1.

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i den IMFINZI-behandlede gruppe sammenlignet med placebogruppen [hazard ratio (HR) = 0,52 (95 % CI: 0,42; 0,65), p < 0,0001]. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS i den IMFINZI-behandlede gruppe sammenlignet med placebogruppen [HR = 0,68 (95 % CI: 0,53, 0,87), p = 0,00251].

I den opfølgende analyse efter 5 år med en median-opfølgning på 34,2 måneder fortsatte IMFINZI med at udvise forbedret OS og PFS i sammenligning med placebo. Resultaterne for OS og PFS fra den primære analyse og den opfølgende analyse er sammenfattet i tabel 5.

Tabel 5. Virkningsresultater af PACIFIC-studiet

	Primær analyse ^a		Opfølgende analyse efter 5 år ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				

	Primær analyse ^a		Opfølgende analyse efter 5 år ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
Antal dødsfald (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)	264 (55,5 %)	155 (65,4 %)
Median (måneder) (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)	
2-sidet p-værdi	0,00251			
OS ved 24 måneder (%) (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 %)
p-værdi	0,005			
OS ved 48 måneder (%) (95 % CI)			49,7 % (45,0 %; 54,2 %)	36,3 % (30,1 %; 42,6 %)
OS ved 60 måneder (%) (95 % CI)			42,9 % (38,2 %; 47,4 %)	33,4 % (27,3 %; 39,6 %)
PFS				
Antal hændelser (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)	268 (56,3 %)	175 (73,8 %)
Median PFS (måneder) (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)	
p-værdi	p < 0,0001			
PFS ved 12 måneder (%) (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 ved 18 måneder (%) (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 ved 48 måneder (%) (95 % CI)			35,0 % (29,9 %; 40,1 %)	19,9 % (14,4 %; 26,1 %)
PFS ved 60 måneder (%) (95 % CI)			33,1 % (28,0 %; 38,2 %)	19,0 % (13,6 %; 25,2 %)
PFS2^c				
Median PFS2 (måneder) (95 % CI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95 % CI)	0,58 (0,46; 0,73)			
p-værdi	p < 0,0001			

^a Primær analyse af PFS ved skæringsdato for data den 13. februar 2017. Primær analyse af OS og PFS2 ved skæringsdato for data den 22. marts 2018.

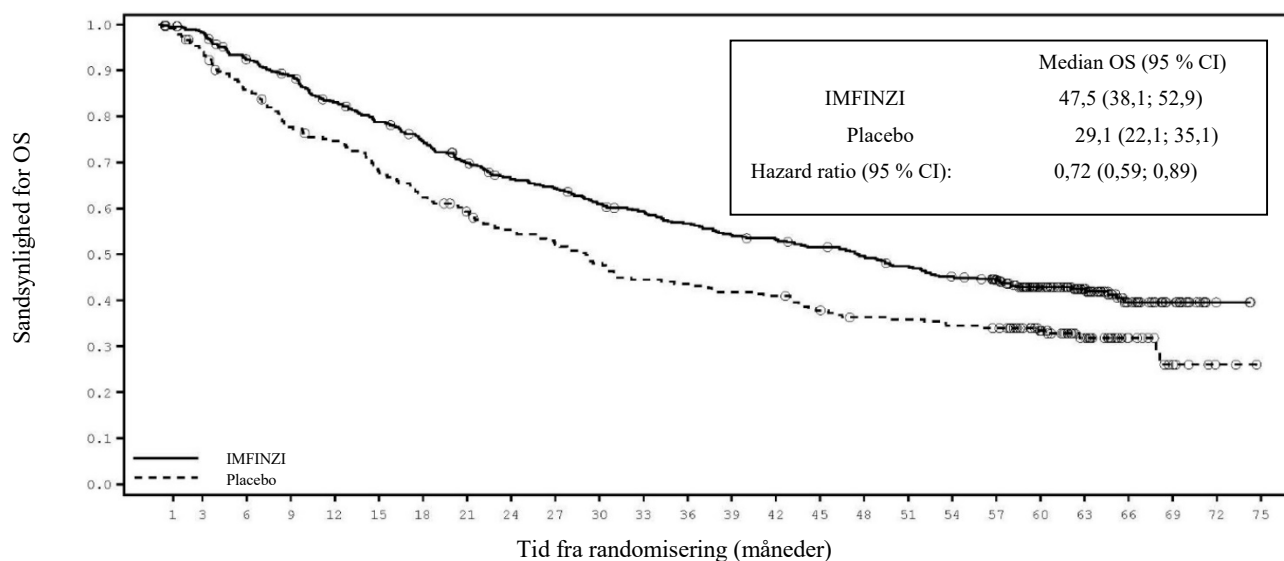
^b Opfølgende analyse af OS og PFS ved skæringsdato for data den 11. januar 2021.

^c PFS2 er defineret som tidspunktet fra randomiseringsdato til dato for anden progression (defineret efter lokal klinisk standardpraksis) eller død.

NR: Ikke opnået.

Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS fra den opfølgende analyse efter 5 år er præsenteret i figur 1 og 2.

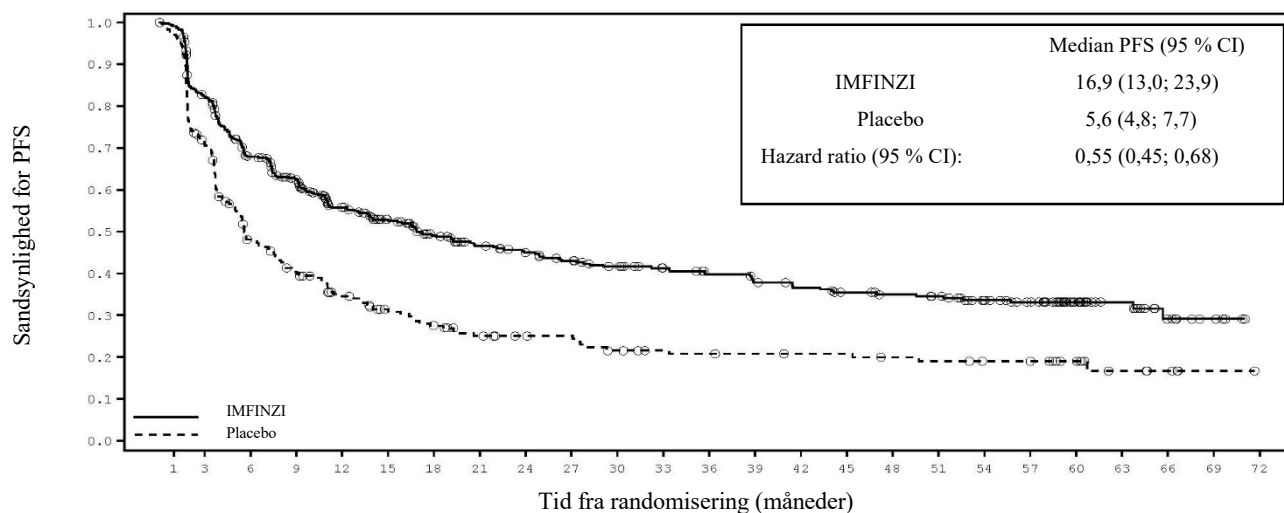
Figur 1. Kaplan-Meier-kurve over OS



Antal patienter i risiko

Måned	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

Figur 2. Kaplan-Meier-kurve over PFS



Antal patienter i risiko

Måned	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

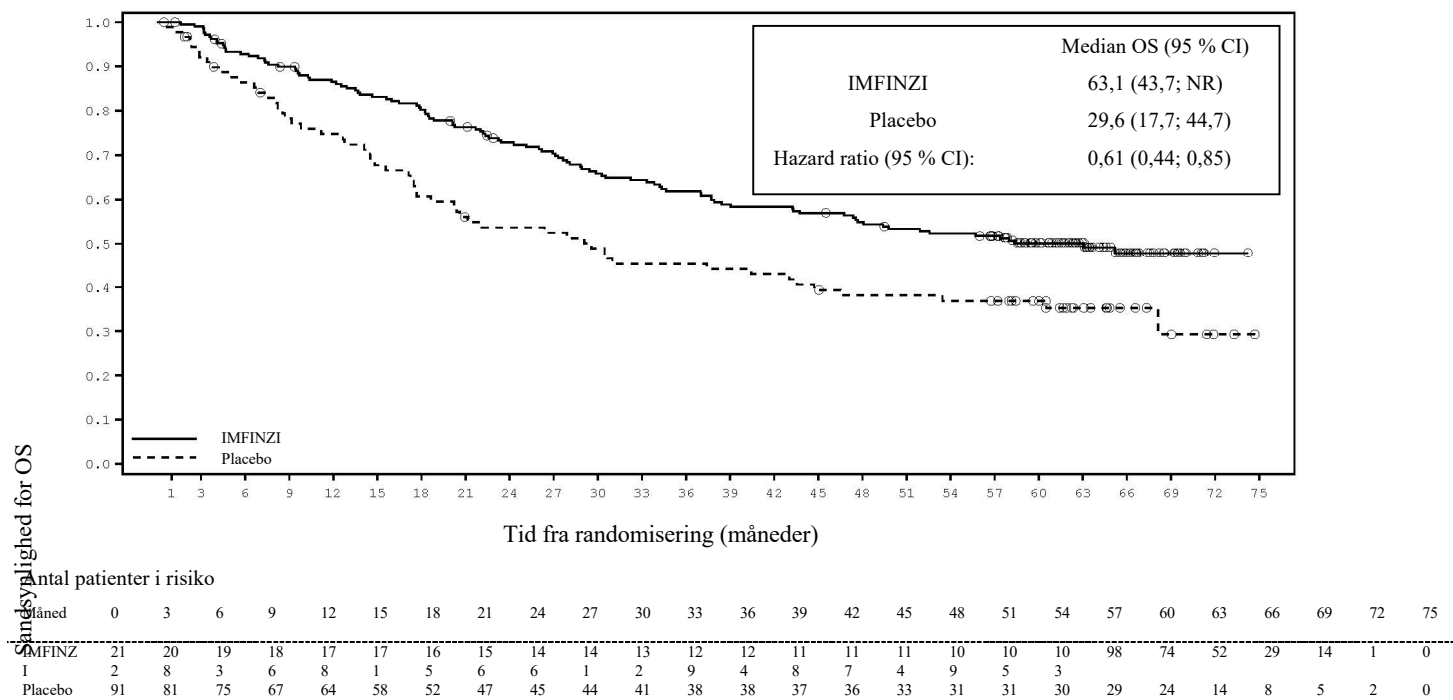
Forbedringerne i PFS og OS til fordel for patienter, der modtog IMFINZI sammenlignet med dem, der fik placebo, blev konsekvent observeret i alle prædefinerede, analyserede undergrupper, herunder etnicitet, alder, køn, rygestatus, EGFR-mutationsstatus og histologi.

Post-hoc-undergruppeanalyse baseret på PD-L1-ekspression

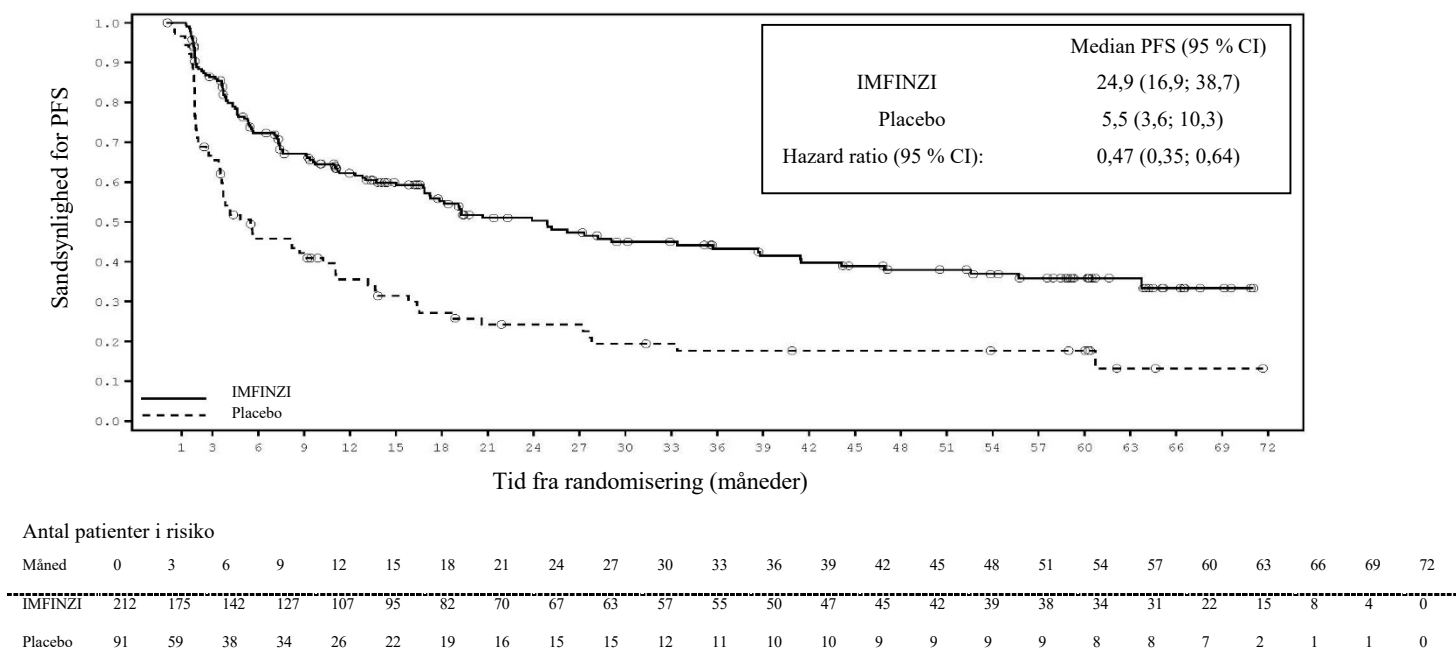
Der blev udført yderligere undergruppeanalyser for at evaluere effekten baseret på tumor PD-L1-ekspression ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) og for patienter, hvis PD-L1-status ikke kan

fastslås (PD-L1 ukendt). PFS- og OS-resultater fra den opfølgende analyse efter 5 år er sammenfattet i figur 3, 4, 5 og 6.

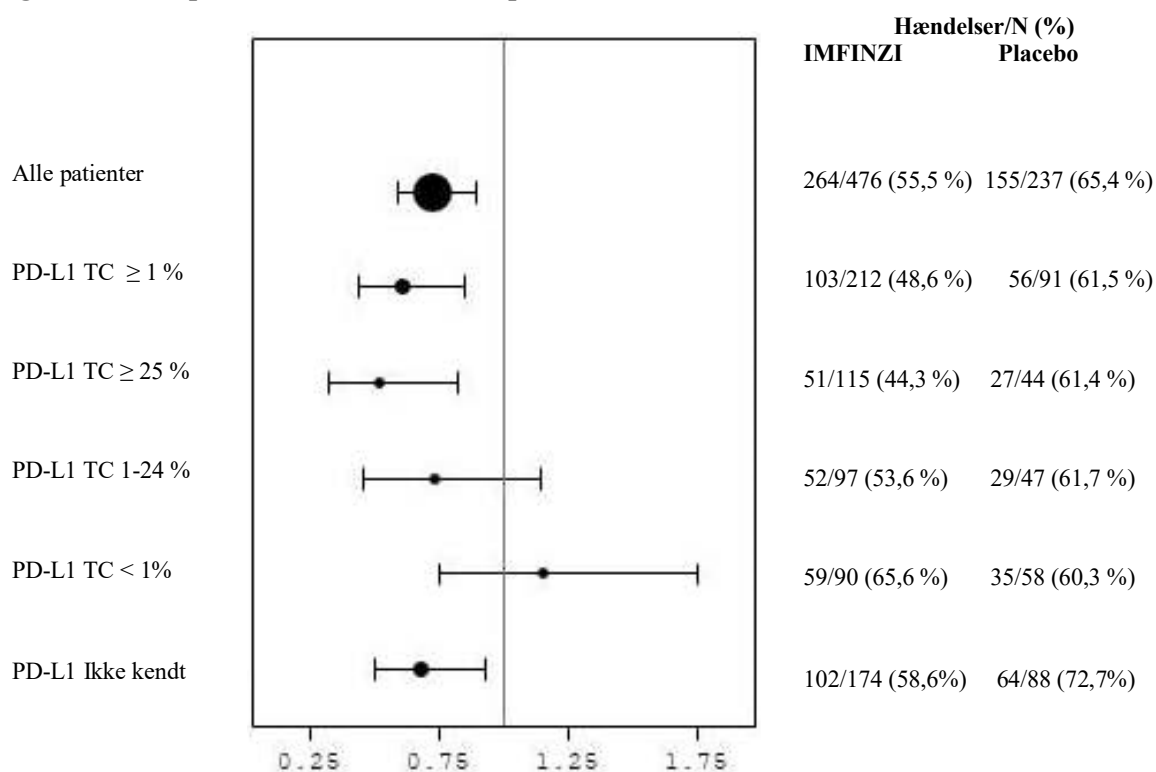
Figur 3: Kaplan-Meier-kurve over OS for PD-L1 TC \geq 1 %



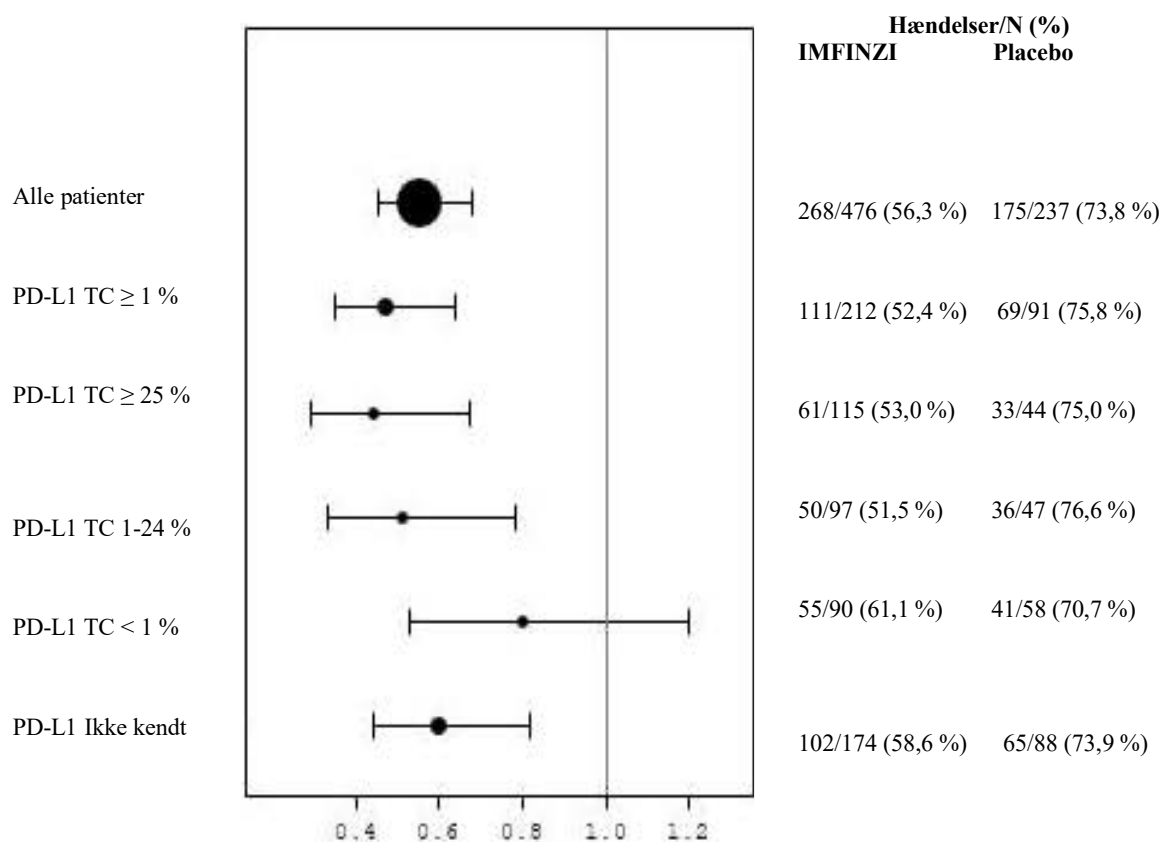
Figur 4. Kaplan-Meier kurve over PFS for PD-L1 TC \geq 1%



Figur 5. Forest-plot af OS ved PD-L1-ekspression



Figur 6. Forest plot af PFS ved PD-L1-ekspression



Samlet set var sikkerhedsprofilen for durvalumab i PD-L1 TC \geq 1 %-undergruppen konsistent med intent to treat-populationen, og det samme var PD-L1 TC < 1 %-undergruppen.

Patientrapporterede resultater (PRO)

Patientrapporterede symptomer, funktion og sundhedsrelateret livskvalitet (HRQoL) blev indsamlet ved anvendelse af EORTC QLQ-C30 og dets lungekræftmodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 og C30 blev vurderet ved *baseline*, hver 4. uge i de første 8 uger efterfulgt af hver 8. uge indtil afslutning af behandlingsperioden eller seponering af IMFINZI på grund af toksicitet eller sygdomsprogression. Compliance var ens mellem IMFINZI- og placebobehandlingsgrupperne (83 % *versus* 85,1 % af de samlede, evaluerbare og udfyldte skemaer).

Ved *baseline* blev der ikke observeret forskelle i patientrapporterede symptomer, funktion og HRQoL mellem IMFINZI og placebo grupperne. Gennem hele studieperioden indtil uge 48 var der ingen væsentlig klinisk forskel på IMFINZI og placebo grupperne med hensyn til symptomer, funktion og HRQoL (vurderet på en forskel på større end eller lig med 10 point).

NSCLC – POSEIDON-studie

POSEIDON var et studie designet til at evaluere virkningen af IMFINZI med eller uden tremelimumab i kombination med platinbaseret kemoterapi. POSEIDON var et randomiseret, åbent multicenterstudie med 1 013 metastaserede NSCLC-patienter uden sensibiliserende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutation eller anaplastisk lymfomkinase (ALK) genomisk tumoraberration. Patienter med histologisk eller cytologisk dokumenteret metastatisk NSCLC var egnede til inkludering. Patienterne havde ikke tidligere modtaget kemoterapi eller anden systemisk behandling mod metastatisk NSCLC. Før randomiseringen fik patienterne tumor PD-L1-status bekræftet ved hjælp af Ventana PD-L1-assay (SP263). Patienterne havde en præstationsstatus fra World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1 ved inkludering.

Studiet ekskluderede patienter med aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom; aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser; en anamnese med immundefekt; administration af systemisk immunsuppression inden for 14 dage før initiering af IMFINZI eller tremelimumab, undtagen fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv-infektion; eller patienter, der får levende svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter initiering af IMFINZI og/eller tremelimumab (se pkt. 4.4).

Randomisering blev stratificeret efter tumorcellernes (TC) PD-L1-ekspression ($TC \geq 50\%$ vs. $TC < 50\%$), sygdomsstadie (stadie IVA vs. stadie IVB ifølge 8. udgave af American Joint Committee on Cancer) og histologi (ikke planocellulær vs. planocellulær).

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage:

- Arm 1: IMFINZI 1 500 mg med tremelimumab 75 mg og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af IMFINZI 1 500 mg hver 4. uge som monoterapi. En femte dosis af tremelimumab 75 mg blev givet i uge 16 sammen med IMFINZI dosis 6.
- Arm 2: IMFINZI 1 500 mg og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af IMFINZI 1 500 mg hver 4. uge som monoterapi.
- Arm 3: Platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser. Patienterne kunne modtage 2 yderligere cyklusser (i alt 6 cyklusser efter randomisering), som klinisk indiceret, efter investigators skøn.

I de 3 behandlingsarme modtog patienterne et af følgende histologibaserede kemoterapiregimer:

- Ikke-planocellulær NSCLC
 - Pemetrexed 500 mg/m² med carboplatin AUC 5-6 eller cisplatin 75 mg/m² hver 3. uge. Medmindre det var kontraindiceret af investigator, kunne der gives pemetrexed som vedligeholdelse.
- Planocellulær NSCLC
 - Gemcitabin 1 000 eller 1 250 mg/m² på dag 1 og 8 med cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uge.
- Ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 med carboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uge.

Tremelimumab blev givet i op til maksimalt 5 doser, medmindre der var sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. IMFINZI og histologi-baseret vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed (hvis relevant) blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Tumurvurderinger blev udført i uge 6 og uge 12 fra datoen for randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. Overlevelsesvurderinger blev udført hver anden måned efter behandlingsophør.

Studiets dobbelte primære endepunkter var PFS og OS for IMFINZI + platinbaseret kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi alene. De vigtigste sekundære endepunkter i studiet var PFS og OS for IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi alene. De sekundære endepunkter omfattede objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (DoR). PFS, ORR og DoR blev vurderet ved hjælp af BICR i henhold til RECIST v1.1.

Demografien og sygdoms karakteristika ved *baseline* var velafbalancerede mellem studiearmene. *Baseline*-demografien for den samlede studiepopulation var som følger: mænd (76,0 %), alder \geq 65 år (47,1 %), alder \geq 75 år (11,3 %), medianalder 64 år (interval: 27 til 87 år), hvid (55,9 %), asiatisk (34,6 %), sort eller afroamerikansk (2,0 %), anden race (7,6 %), ikke-spanskamerikansk eller latinamerikansk (84,2 %), nuværende ryger eller tidligere ryger (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %), WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Sygdoms karakteristika var som følger: Stadiet IVA (50,0 %), Stadiet IVB (49,6 %), histologiske undergrupper af planocellulær (36,9 %), ikke-planocellulær (62,9 %), hjernemetastaser (10,5 %), PD-L1-ekspression TC \geq 50 % (28,8 %), PD-L1-ekspression TC < 50 % (71,1 %).

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring af OS med IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi. IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi viste en statistisk signifikant forbedring i PFS vs. platinbaseret kemoterapi alene. Resultaterne er opsummeret nedenfor.

Tabel 6. Virkningsresultater for POSEIDON-studiet

	Arm 1: IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi (n=338)	Arm 3: Platinbaseret kemoterapi (n=337)
OS^a		
Antal døde (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Median OS (måneder) (95 % CI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95 % CI) ^b	0,77 (0,650, 0,916)	
p-værdi ^c	0,00304	
PFS^a		
Antal hændelser (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Median PFS (måneder) (95 % CI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95 % CI) ^b	0,72 (0,600, 0,860)	
p-værdi ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Fuldstændigt respons n (%)	2 (0,6)	0
Delvist respons n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Median DoR (måneder) (95 % CI)^{d,e}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^a Analyse af PFS ved skæringsdato for data den 24. juli 2019 (median opfølgning 10,15 måneder). Analyse af OS ved skæringsdato for data den 12. marts 2021 (median opfølgning 34,86 måneder). Grænserne for at erklære virkning (arm 1 vs. arm 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-sidet) blev bestemt af en Lan-DeMets alfa-spending funktion, der tilnærmer en O'Brien Fleming-tilgang. PFS blev vurderet ved BICR i henhold til RECIST v1.1.

^b HR er afledt under anvendelse af en Cox pH-model stratificeret efter PD-L1, histologi og sygdomsstadie

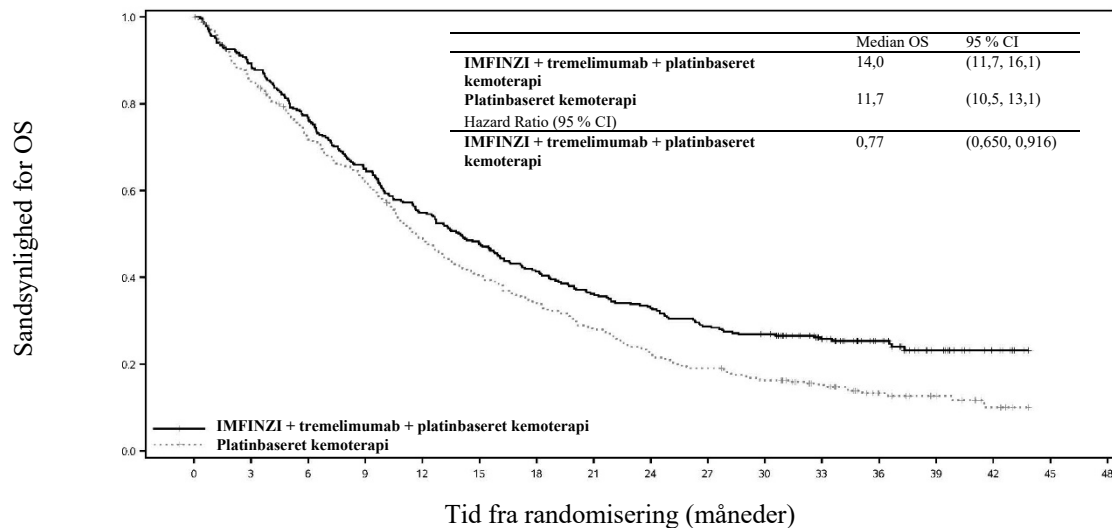
^c 2-sidet p-værdi baseret på en log-rank test stratificeret efter PD-L1, histologi og sygdomsstadie.

^d Bekræftet objektivt respons.

^e Post-hoc-analyse

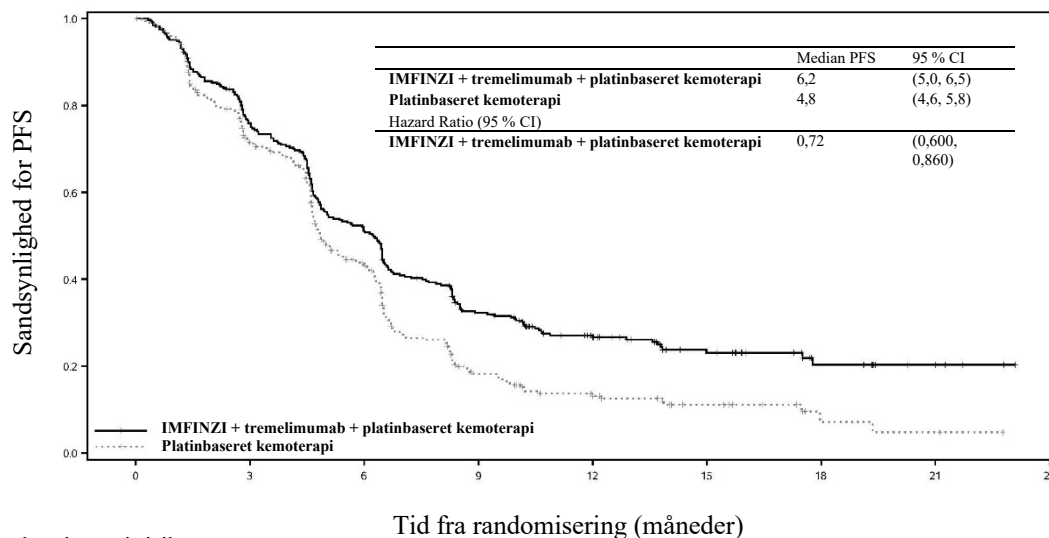
NR= ikke opnået, CI= konfidensinterval

Figur 7. Kaplan-Meier-kurve af OS



Antal patienter i risiko																
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinbaseret kemoterapi	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

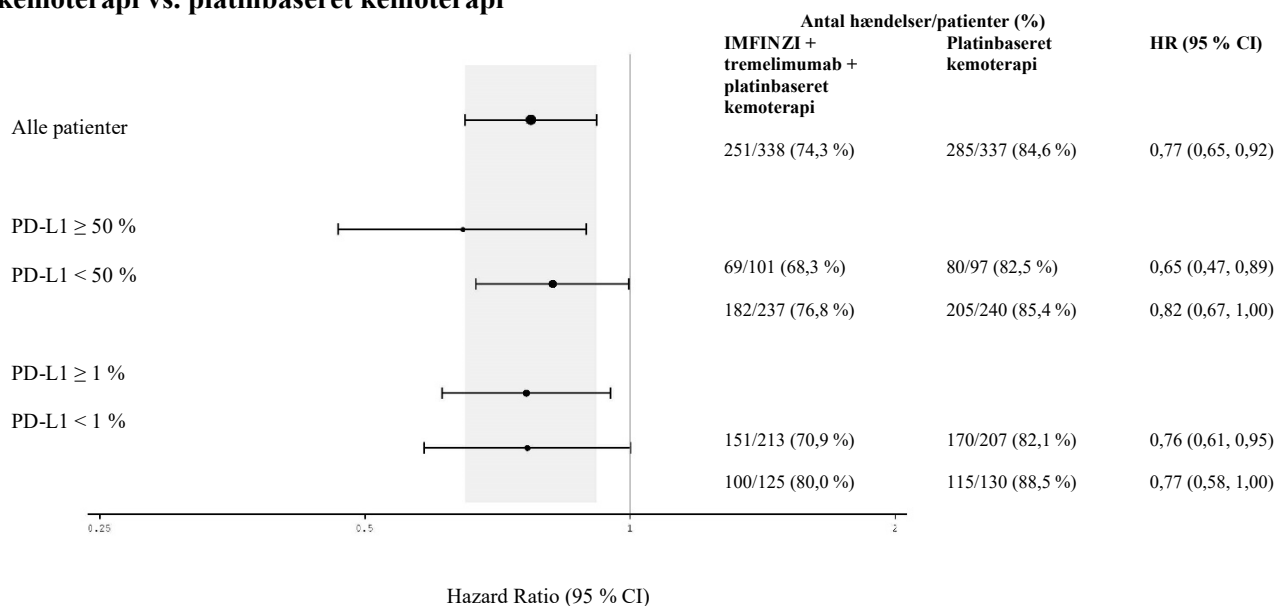
Figur 8. Kaplan-Meier-kurve af PFS



Antal patienter i risiko									
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinbaseret kemoterapi	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figur 9 opsummerer virkningsresultater af OS ved tumor PD-L1-ekspression i forudspecificerede undergruppeanalyser.

Figur 9. Forest plot af OS ved PD-L1-ekspression for IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi



Ældre population

I alt blev 75 patienter i alderen ≥ 75 år inkluderet i POSEIDON-studiets arme, IMFINZI i kombination med tremelimumab og kemoterapi (n=35) og udelukkende platinbaseret kemoterapi alene (n=40). Der blev observeret en eksplorativ HR på 1,05 (95 % CI: 0,64; 1,71) for OS blev observeret for IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi i denne undergruppe i studiet. På grund af den eksplorative natur af denne undergruppeanalyse kan der ikke drages nogen afgørende konklusioner, men forsigtighed anbefales, når dette behandlingsregime overvejes til ældre mennesker.

SCLC – CASPIAN-studiet

CASPIAN var et studie designet til at evaluere virkningen af IMFINZI med eller uden tremelimumab i kombination med etoposid og enten carboplatin eller cisplatin. CASPIAN var et randomiseret, åbent multicenterstudie med 805 behandlingsnaive ES-SCLC-patienter med en WHO/ECOG Performance status på 0 eller 1, legemsvægt > 30 kg, egnede til at modtage et platinbaseret kemoterapiregime som førstelinjebehandling af SCLC, med en forventet levetid på ≥ 12 uger, mindst én mållæsion efter RECIST 1.1 og tilstrækkelig organ- og knoglemarvsfunktion. Patienter med asymptomatiske eller behandlede metastaser i hjernen var egnede. Studiet udelukkede patienter med strålebehandling af brystet i anamnesen; tidligere aktiv primær immundefekt; autoimmune sygdomme, inklusive paraneoplastisk syndrom (PNS); aktive eller tidligere dokumenterede autoimmune eller inflammatoriske sygdomme; anvendelse af systemiske immunosuppressiva inden for 14 dage før første dosis af behandlingen, med undtagelse af fysiologiske doser af systemiske kortikosteroider; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv-infektion; eller patienter, der har fået en levende, svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter start af IMFINZI.

Randomiseringen blev stratificeret efter den planlagte platinbaserede behandling (carboplatin eller cisplatin) i cyklus 1.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage:

- Arm 1: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposid og enten carboplatin eller cisplatin.
- Arm 2: IMFINZI 1 500 mg + etoposid og enten carboplatin eller cisplatin.

- Arm 3: Enten carboplatin (AUC 5 eller 6 mg/ml/min) eller cisplatin (75-80 mg/m²) på dag 1 og etoposid (80-100 mg/m²) intravenøst på dag 1, 2 og 3 af hver 21-dages cyklus for mellem 4-6 cyklusser.

For patienter, der blev randomiseret til Arm 1 og 2, blev etoposid og enten carboplatin eller cisplatin begrænset til 4 cyklusser i en behandlingsplan med behandling hver 3. uge ifølge randomisering. IMFINZI monoterapi fortsatte hver 4. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Administration af IMFINZI monoterapi var tilladt ud over sygdomsprogression, hvis patienten var klinisk stabil og fik klinisk fordel af det, hvilket blev afgjort af investigatoren.

Patienter randomiseret til Arm 3 fik lov til at modtage i alt op til 6 cyklusser etoposid og enten carboplatin eller cisplatin. Efter afslutning af etoposid + platin var PCI tilladt udelukkende i Arm 3 ifølge investigatorens beslutning.

Der blev udført tumorvurdering i uge 6 og uge 12 fra randomiseringsdatoen og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. Overlevelsesvurdering blev udført hver 2. måned efter behandlingsafslutning.

De primære endepunkter for studiet var OS af IMFINZI + etoposid + platin (Arm 2) *versus* etoposid + platin alene (Arm 3) og IMFINZI + tremelimumab + etoposid + platin (Arm 1) *versus* etoposid + platin alene (Arm 3). Det vigtigste sekundære endepunkt var PFS. Andre sekundære endepunkter var ORR, OS- og PFS-pejlemærker samt PRO. PFS og ORR blev vurderet ved investigatorvurdering ifølge RECIST v1.1.

Demografi og *baseline* sygdoms karakteristika var velafbalancerede i de to studiearme (268 patienter i Arm 2 og 269 patienter i Arm 3). *Baseline* demografi for den samlede studiepopulation var som følger: mænd (69,6 %), alder ≥65 år (39,6 %), medianalder 63 år (interval: 28 til 82 år), hvid (83,8 %), asiatisk (14,5 %), sort eller afroamerikansk (0,9 %), andre (0,6 %), ikke-spanskamerikansk eller latinamerikansk (96,1 %), nuværende eller tidligere ryger (93,1 %), har aldrig røget (6,9 %), WHO/ECOG PS 0 (35,2 %), WHO/ECOG PS 1 (64,8 %), stadie IV 90,3 %, 24,6 % af patienterne fik cisplatin og 74,1 % af patienterne fik carboplatin. I Arm 3 fik 56,8 % af patienterne 6 cyklusser af etoposid + platin og 7,8 % af patienterne fik PCI.

Ved en planlagt interimanalyse (primær) demonstrerede studiet en statistisk signifikant forbedring af OS med IMFINZI + etoposid + platin (Arm 2) *versus* etoposid + platin alene (Arm 3) [HR=0,73 (95 % CI: 0,591, 0,909), p=0,0047]. Selvom der ikke formelt blev testet for signifikans, demonstrerede IMFINZI + etoposid + platin en forbedring af PFS *versus* etoposid + platin alene [HR=0,78 (95 % CI: 0,645, 0,936)].

Resultaterne for PFS, ORR og DoR fra den planlagte endelige analyse (skæringsdato for data: 27. januar 2020) er sammenfattet i tabel 7. Kaplan-Meier-kurven for PFS er præsenteret i figur 11.

OS-resultaterne med den planlagte analyse af OS efter langtidsopfølgning (skæringsdato for data: 22. marts 2021) (median opfølgning: 39,3 måneder) er præsenteret i tabel 7. IMFINZI + etoposid + platin (Arm 2) *versus* etoposid + platin (Arm 3) demonstrerede fortsat vedvarende forbedring af OS. Kaplan-Meier-kurven for OS er præsenteret i figur 10.

Tabel 7. Virkningsresultater for CASPIAN-studiet

	Endelig analyse ^a		Analyse efter langtidsopfølgning ^b	
	Arm 2: IMFINZI + etoposid og enten carboplatin eller cisplatin (n=268)	Arm 3: etoposid og enten carboplatin eller cisplatin (n=269)	Arm 2: IMFINZI + etoposid og enten carboplatin eller cisplatin (n=268)	Arm 3: etoposid og enten carboplatin eller cisplatin (n=269)
OS				
Antal dødsfald (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Median OS (måneders) (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) ^{b,c}	0,75 (0,625, 0,910)		0,71 (0,595, 0,858)	
p-værdi ^d	0,0032		0,0003	
OS efter 18 måneder (%) (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 efter 36 måneder (%) (95 % CI)			17,6 (13,3, 22,4)	5,8 (3,4, 9,1)
PFS				
Antal hændelser (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Median PFS (måneders) (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 efter 6 måneder (%) (95 % CI)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)		
PFS efter 12 måneder (%) (95 % CI)	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)		
ORR n (%) (95 % CI)^e	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)		
Komplet respons n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Delvist respons n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Median DoR (måneders) (95 % CI)^{e,f}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)		

^a Endelig analyse af PFS, ORR og DoR ved skæringsdato for data den 27. januar 2020.

^b OS-analyse efter langtidsopfølgning ved skæringsdato for data den 22. marts 2021.

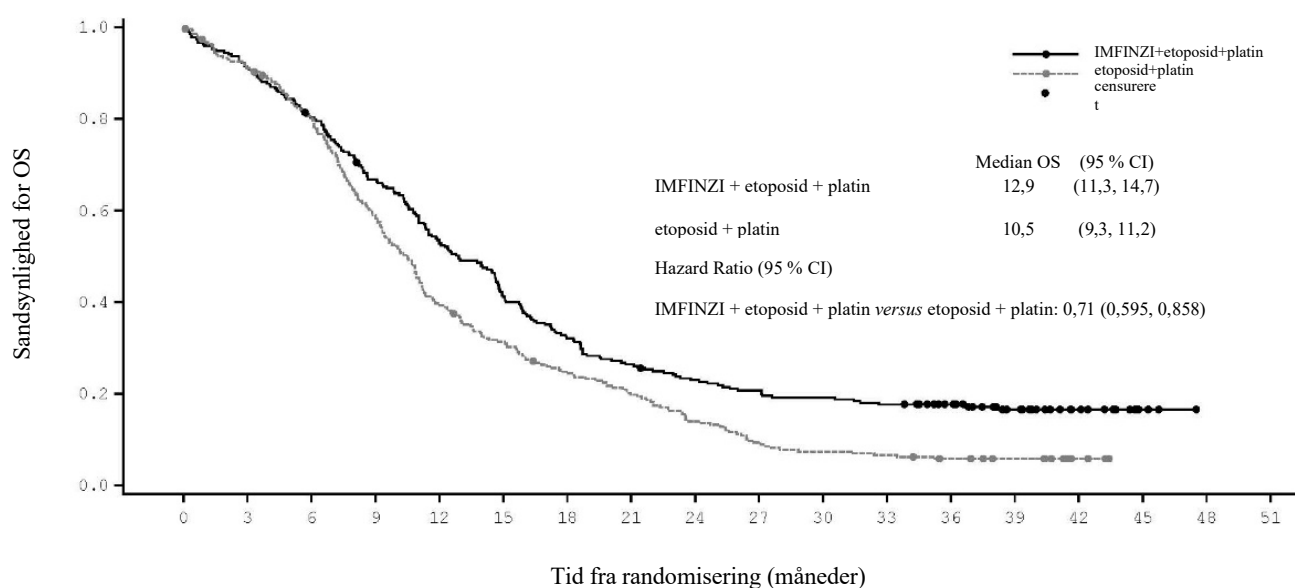
^c Analysen blev udført ved anvendelse af den stratificerede log-rank-test med justering for planlagt platinbehandling i cyklus 1 (carboplatin eller cisplatin) og ved hjælp af rank-tests med associationsfremgangsmåde.

^d Ved interimanalyse (skæringsdato for data den 11. marts 2019) var OS p-værdien 0,0047, hvilket var i overensstemmelse med grænsen for erklæring af statistisk signifikans på 0,0178 for et 4 % samlet 2-sidet alfa, baseret på en Lan-DeMets alfa spending-funktion med O'Brien Fleming-grænsetype med det faktiske antal observerede hændelser.

^e Bekræftet objektivi respons.

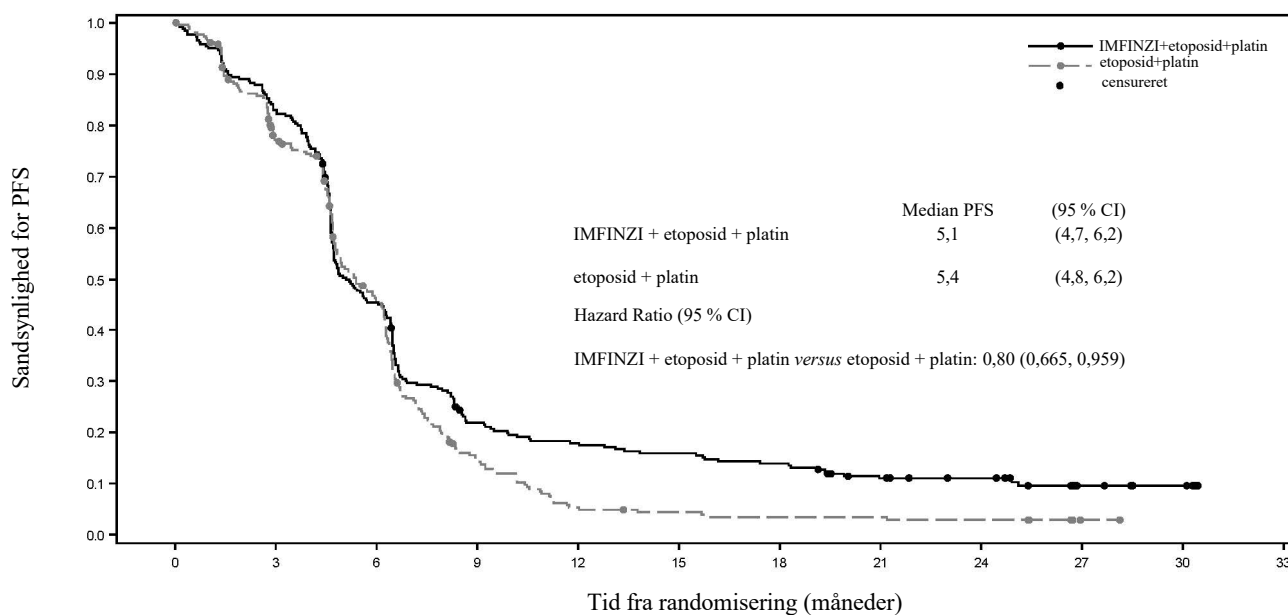
^f Post-hoc-analyse.

Figur 10. Kaplan-Meier-kurve over OS



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

Figur 11. Kaplan-Meier-kurve over PFS



Antal patienter i risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposid + platin	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposid + platin	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Analyse af subgruppe

Der blev konsistent observeret forbedringer i OS til fordel for patienter, der fik IMFINZI + etoposid + platin sammenlignet med dem, der fik etoposid + platin alene, på tværs af de præspecificerede subgrupper på baggrund af demografi, geografisk region, brug af carboplatin eller cisplatin og sygdoms karakteristika.

BTC – TOPAZ-1-studiet

TOPAZ-1 var et studie designet til at evaluere virkningen af IMFINZI i kombination med gemcitabin og cisplatin. TOPAZ-1 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med 685 patienter med inoperabel eller metastatisk BTC (inklusive intrahepatisk og ekstrahepatisk cholangiokarcinom og galdeblærekarcinom) og ECOG Performance status på 0 eller 1. Patienterne havde ikke tidligere modtaget behandling i fremskredet/inoperabel status. Patienter, som udviklede tilbagevendende sygdom > 6 måneder efter kirurgi og/eller gennemførelse af adjuverende behandling, blev inkluderet. Patienterne skulle have haft tilstrækkelig organ- og knoglemarvsfunktion og have haft acceptable bilirubinniveauer i serum ($\leq 2,0$ x den øvre normalgrænse (ULN)), og eventuel klinisk signifikant galdegangsobstruktion skulle være løst inden randomisering.

Studiet udelukkede patienter med ampullært karcinom, med hjernemetastaser, med aktive eller tidligere dokumenterede autoimmune eller inflammatoriske sygdomme, hiv-infektion eller aktive infektioner, herunder tuberkulose og hepatitis C eller patienter med nuværende eller tidligere anvendelse af immunosuppressivt lægemiddel inden for 14 dage før første dosis af IMFINZI. Patienter med aktiv HBV fik lov til at deltage, hvis de var på antiviral behandling.

Randomisering blev stratificeret efter sygdomsstatus (initialt inoperabel *versus* tilbagevendende) og primær tumorlokation (intrahepatisk cholangiokarcinom *versus* ekstrahepatisk cholangiokarcinom *versus* galdeblærekarcinom).

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage:

- Arm 1: IMFINZI 1 500 mg administreret på dag 1 + gemcitabin 1 000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² (hver administreret på dag 1 og 8) hver 3. uge (21 dage) i op til 8 cyklusser, efterfulgt af IMFINZI 1 500 mg hver 4. uge, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, eller
- Arm 2: Placebo administreret på dag 1 + gemcitabin 1 000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² (hver administreret på dag 1 og 8) hver 3. uge (21 dage) i op til 8 cyklusser, efterfulgt af placebo hver 4. uge, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Der blev udført tumorvurdering hver 6. uge i de første 24 uger efter randomiseringsdatoen, og derefter hver 8. uge, indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression.

Studiets primære endepunkt var OS, og det vigtigste sekundære endepunkt var PFS. Andre sekundære endepunkter var ORR, DoR og PRO. PFS, ORR og DoR blev vurderet af investigator i henhold til RECIST v1.1.

Demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var velafbalanceret mellem de to studiearme (341 patienter i Arm 1 og 344 patienter i Arm 2). Demografi ved *baseline* for den samlede studiepopulation var som følger: hankøn (50,4 %), alder < 65 år (53,3 %), hvid (37,2 %), asiatisk (56,4 %), sort eller afroamerikansk (2,0 %), anden race (4,2 %), ikke-spanskamerikansk eller latinamerikansk (93,1 %), ECOG PS 0 (49,1 %) *versus* PS 1 (50,9 %), primær tumorlokation (intrahepatisk galdegang 55,9 %, ekstrahepatisk galdegang 19,1 % og galdeblære 25,0 %), sygdomsstatus [tilbagevendende (19,1 %) *versus* inoperabel (80,7 %), metastatisk (86,0 %) *versus* lokalt fremskredet (13,9 %)]. PD-L1-ekspression blev vurderet på tumor- og immunceller ved anvendelse af Ventana PD-L1 (SP263)-analyse og TAP-algoritmen (tumour area positivity), 58,7 % patienter havde TAP ≥ 1 % og 30,1 % TAP < 1 %.

OS og PFS blev formelt testet ved en forudplanlagt interimanalyse skæringsdato for data 11. aug. 2021) efter en median opfølgning på 9,8 måneder. Virkningsresultater er vist i tabel 8 og figur 13. Modenheden for OS var 62%, og modenheden for PFS var 84 %. IMFINZI + kemoterapi (Arm 1) viste en statistisk signifikant forbedring i OS og i PFS *versus* placebo + kemoterapi (Arm 2).

Tabel 8. Virkningsresultater for TOPAZ-1-studiet^a

	IMFINZI + gemcitabin og cisplatin (n=341)	Placebo + gemcitabin og cisplatin (n=344)
OS		
Antal dødsfald (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Median OS (måneder) (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)	
p-værdi ^{c,d}	0,021	
Median opfølgning for alle patienter (måneder)	10,2	9,5
PFS		
Antal hændelser (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Median PFS (måneder) (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)	
p-værdi ^{c,e}	0,001	
Median opfølgning hos alle patienter (måneder)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Fuldstændigt respons n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Delvist respons n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Median DoR (måneder) (95 % CI)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Analyse ved skæringsdato for data 11. august 2021.

^b Beregnet ved anvendelse af Kaplan-Meier-teknikken. CI for median afledt på baggrund af Brookmeyer-Crowley-metoden.

^c HR-analysen blev udført ved anvendelse af en stratificeret Cox proportional hazards-model, og 2-sidet p-værdi baseret på en stratificeret log-rank-test, begge er justeret for sygdomsstatus og primær tumorlokation.

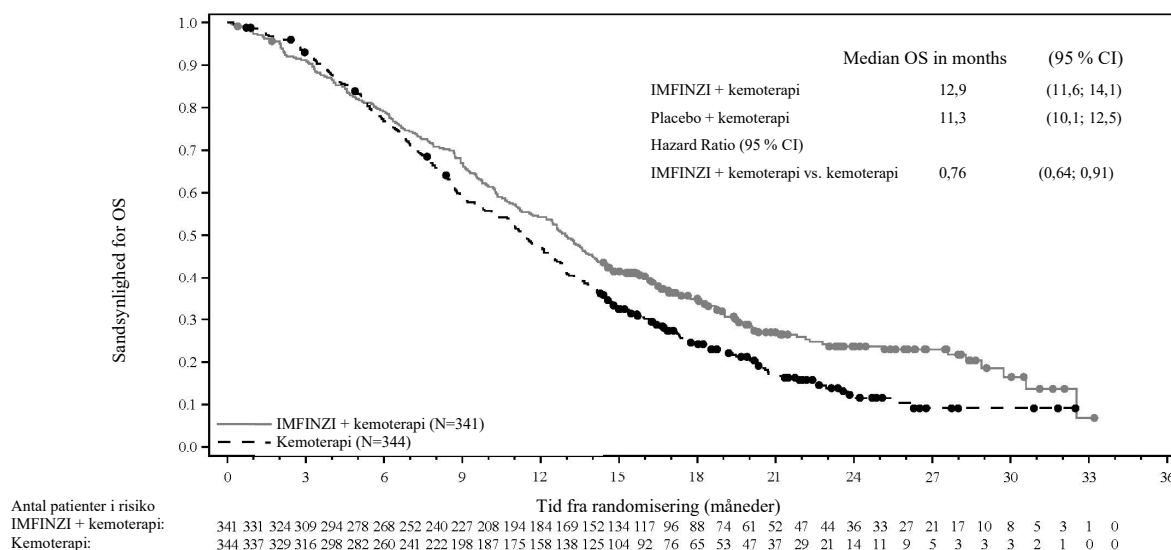
^d Ved interimanalysen (skæringsdato for data 11. august 2021) var OS p-værdien på 0,021, hvilket lå indenfor den forudbestemte grænseværdi for statistisk signifikans på 0,03 for en 4,9 % overordnet 2-sidet alfa, baseret på en Lan-DeMets alfa spending-funktion med O'Brien Fleming-grænseværdier med det faktiske antal observerede hændelser.

^e Ved interimanalysen (skæringsdato for data 11. august 2021) var PFS p-værdien 0,001, hvilket lå indenfor den forudbestemte grænseværdi for statistisk signifikans på 0,0481 for en 4,9 % overordnet 2-sidet alfa, baseret på en Lan-DeMets alfa spending-funktion med Pocock-grænseværdier med det faktiske antal observerede hændelser.

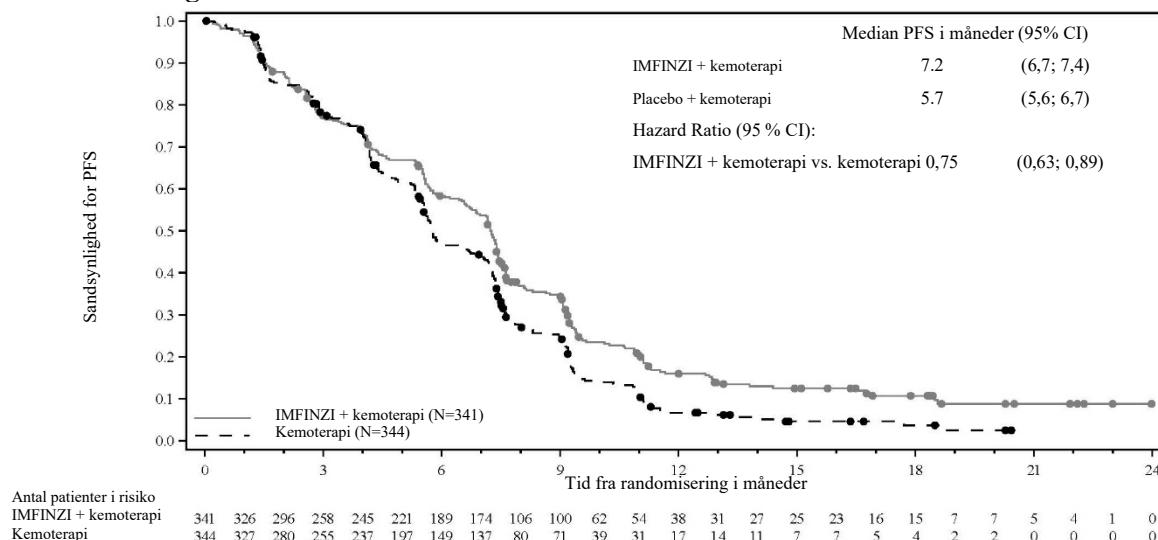
^f Bekræftet objektiv respons.

Der blev udført endnu en planlagt opfølgende OS analyse (skæringsdato for data 25. feb. 2022) 6,5 måneder efter interimanalysen med en OS-modenhed på 77 %. IMFINZI + kemoterapi fortsatte med at udvise forbedret OS *versus* kemoterapi alene [HR=0,76, (95 % CI: 0,64; 0,91)] og median opfølgning steg til 12 måneder.

Figur 12: Kaplan-Meier-kurve af OS, opfølgende OS-analyse ved skæringsdato for data den 25. februar 2022



Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for PFS, inferentiel (primær) analyse ved skæringsdato for data den 11. august 2021



HCC – HIMALAYA-studiet

Virksomheden af IMFINZI som monoterapi og givet i kombination med en enkelt dosis tremelimumab på 300 mg blev evalueret i HIMALAYA-studiet, et randomiseret, åbent multicenterstudie med patienter med bekræftet uHCC, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling for HCC. Studiet inkluderede patienter med Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadie C eller B (ikke egnet til lokoregional behandling) og Child-Pugh Score klasse A.

Studiet ekskluderede patienter med hjernemetastaser eller med en anamnese med hjernemetastaser, samtidig infektion med viral hepatitis B og hepatitis C; aktiv eller tidligere dokumenteret gastrointestinal (GI) blødning inden for 12 måneder; ascites, der kræver ikke-farmakologisk intervention inden for 6 måneder; hepatisk encefalopati inden for 12 måneder før behandlingsstart; aktive eller tidligere dokumenterede autoimmune eller inflammatoriske lidelser.

Patienter med øsofageale varicer blev inkluderet, undtagen dem med aktiv eller tidligere dokumenteret GI-blødning inden for 12 måneder før studiestart.

Randomisering blev stratificeret efter makrovaskulær invasion (MVI) (ja vs. nej), ætiologisk leversygdom (bekræftet hepatitis B-virus vs. bekræftet hepatitis C-virus vs. andre) og

ECOG-præstationsstatus (0 vs. 1). I HIMALAYA-studiet blev 1 171 patienter randomiseret 1:1:1 til at modtage:

- IMFINZI: durvalumab 1 500 mg hver 4. uge.
- Tremelimumab 300 mg som enkeltdosis + IMFINZI 1 500 mg; efterfulgt af IMFINZI 1 500 mg hver 4. uge.
- Sorafenib 400 mg to gange dagligt.

Tumorstudier blev udført hver 8. uge i de første 12 måneder og derefter hver 12. uge. Overlevelsesvurderinger blev udført hver måned i de første 3 måneder efter seponering af behandlingen og derefter hver 2. måned.

Det primære endepunkt var OS overlegenhed til sammenligning af IMFINZI givet i kombination med en enkelt dosis tremelimumab vs. Sorafenib. De vigtigste sekundære mål var OS noninferioritet efterfulgt af overlegenhed for sammenligningen af IMFINZI vs. Sorafenib. Andre sekundære endepunkter inkluderede PFS, investigator-vurderet ORR og DoR ifølge RECIST v1.1.

Demografien og *baseline* sygdomskaraktistika var velafbalanceret mellem studiearmene. *Baseline*-demografien for den samlede studiepopulation var som følger: mænd (83,7 %), alder < 65 år (50,4 %) hvid (44,6 %), asiatisk (50,7 %), sort eller afroamerikansk (1,7 %), anden race (2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %); Child-Pugh Score klasse A (99,5 %), makrovaskulær invasion (25,2 %), ekstrahepatisk spredning (53,4 %), *baseline* AFP < 400 ng/ml (63,7 %), *baseline* AFP ≥ 400 ng/ml (34,5 %), viral ætiologi; hepatitis B (30,6 %), hepatitis C (27,2 %), ikke inficeret (42,2 %), evaluérbare PD-L1 data (86,3 %), PD-L1 tumorområdets positivitet, TAP ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [Ventana PD-L1 (SP263)-analyse].

Resultaterne er præsenteret i tabel 9, figur 14 og figur 15.

Tabel 9. Virkningsresultater for HIMALAYA-studiet for IMFINZI givet i kombination med en enkeltdosis tremelimumab 300 mg og IMFINZI som monoterapi vs. Sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Opfølgningens varighed			
Median opfølgning (måneder) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Antal døde (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Median OS (måneder) (95 % CI)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)	16,6 (14,1, 19,1)
HR (95 % CI) ^{b,c}	0,78 (0,66, 0,92)		-
p-værdi ^d	0,0035		-
HR (95 % CI) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73, 1,03)	
PFS			
Antal hændelser (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Median PFS (måneder) (95 % CI)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
HR (95 % CI)	0,90 (0,77, 1,05)		-
HR (95 % CI)	-	1,02 (0,88, 1,19)	
ORR			
ORR n (%)^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Fuldstændigt respons n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Delvist respons n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
DoR			
Median DoR (måneder)	22,3	18,4	16,8

^a Beregnet ved anvendelse af omvendt Kaplan-Meier-teknik (med omvendt censorindikator).

^b Baseret på stratificeret Cox-model, der justerer for behandling, ætiologi af leversygdom (HBV *versus* HCV *versus* andre), ECOG (0 *versus* 1).

^c Udført ved hjælp af stratificeret log-rank test, der justerer for behandling, ætiologi af leversygdom (HBV *versus* HCV *versus* andre), ECOG (0 *versus* 1) og makrovaskulær invasion (ja *versus* nej).

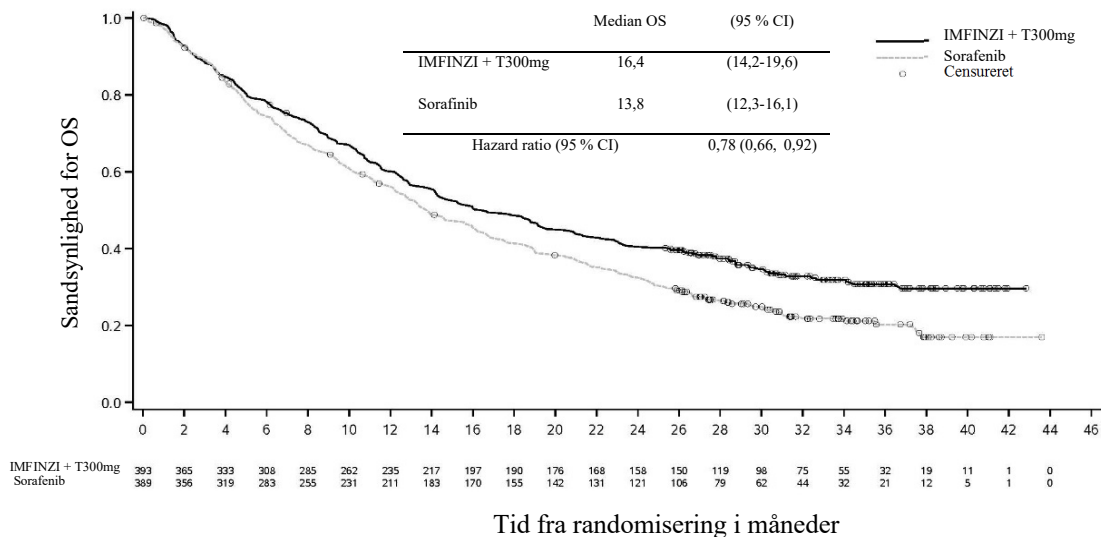
^d Baseret på en Lan-DeMets alfa spending funktion med O'Brien Fleming grænsemodel og det faktiske antal observerede hændelser, var grænsen for at erklære statistisk signifikans for IMFINZI + tremelimumab 300 mg vs. Sorafenib 0,0398 (Lan^oand^oDeMets 1983).

^e Noninferioritetsmargin for HR (IMFINZI vs Sorafenib) er 1,08 ved brug af et 95,67 % konfidensinterval baseret på en Lan-DeMets alfa spending funktion med O'Brien Fleming grænsemodel og det faktiske antal observerede hændelser (Lan^oand^oDeMets 1983). P-værdi baseret på overlegenhedstest af IMFINZI vs. Sorafenib var 0,0674 og nåede ikke statistisk signifikans.

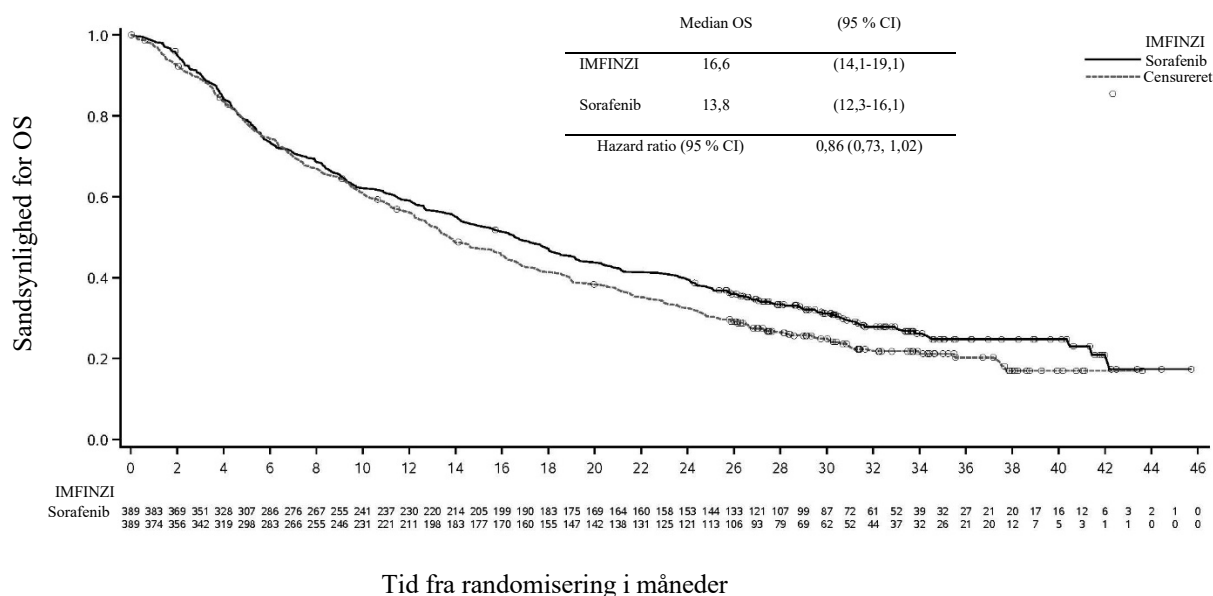
^f Bekræftet objektiv respons.

CI= Konfidensinterval

Figur 14. Kaplan-Meier-kurve over OS af IMFINZI givet i kombination med en enkelt dosis tremelimumab 300 mg



Figur 15. Kaplan-Meier-kurve over OS af IMFINZI givet som monoterapi



Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af IMFINZI i kombination med tremelimumab er ikke fastlagt hos børn og unge under 18 år. Studie D419EC00001 var et åbent dosisbestemmelses- og dosisekspansions-multicenterstudie, der skulle evaluere sikkerheden, præliminær virkning og farmakokinetik for IMFINZI i kombination med tremelimumab efterfulgt af IMFINZI-monoterapi, hos pædiatriske patienter med fremskredne maligne solide tumorer (undtagen primære centralnervesystemtumorer), som havde sygdomsprogression, og for hvem der ikke findes nogen standardbehandling. Studiet inkluderede 50 pædiatriske patienter i aldersgruppen fra 1 til 17 år med primære tumorkategorier: neuroblastom, solid tumor og sarkom. Patienterne modtog enten IMFINZI 20 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg, eller IMFINZI 30 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg intravenøst hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af IMFINZI som monoterapi hver 4. uge. I dosisbestemmelsesfasen blev IMFINZI og tremelimumab-kombinationsbehandlingen forudgået af en enkelt cyklus af IMFINZI-monoterapi; for 8 patienter i denne fase blev behandlingen imidlertid seponeret før de modtog tremelimumab. Af de 50 patienter, der blev inkluderet i studiet, var der 42, som fik IMFINZI i kombination med tremelimumab, og 8, der udelukkende fik IMFINZI. I dosisekspansionsfasen blev der rapporteret en ORR på 5,0 % (1/20 patienter) i det analysesæt, der kunne evalueres for respons. I forhold til den kendte sikkerhedsprofil for IMFINZI og tremelimumab hos voksne blev der ikke observeret nye sikkerhedssignaler. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken (PK) for durvalumab blev vurderet for IMFINZI som enkeltstof, i kombination med kemoterapi, i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi og i kombination med tremelimumab.

Durvalumabs PK blev undersøgt i 2.903 patienter med solide tumorer med doser fra 0,1 til 20 mg/kg administreret intravenøst en gang hver anden, tredje eller fjerde uge som monoterapi. PK-eksponering steg mere end dosisproportionalt (ikke-lineær PK) ved doser på < 3 mg/kg og dosisproportionalt (lineær PK) ved doser på ≥ 3 mg/kg. Steady-state blev opnået ved ca. 16. uge. Baseret på populationens PK-analyse, der inkluderede 1.878 patienter, som fik monoterapi med durvalumab, i dosisområdet ≥ 10 mg/kg hver 2. uge, var det geometriske gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) 5,64 l. Durvalumab-clearance (CL) faldt over tid, hvilket resulterede i en geometrisk gennemsnitlig steady-state clearance (CL_{ss}) på 8,16 ml/time ved dag 365; faldet i CL_{ss} blev ikke

betragtet som klinisk relevant. Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$), baseret på *baseline* CL, var ca. 18 dage. Der var ingen klinisk betydningsfuld forskel mellem PK for durvalumab som enkeltstof, i kombination med kemoterapi, i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi og i kombination med tremelimumab. De primære elimineringsveje for durvalumab er proteinkatabolisme via det reticuloendotheliale system eller målmedieret disposition.

Særlige populationer

Alder (19-96 år), legemsvægt (31-149 kg), køn, positiv anti-lægemiddelantistof (ADA)-status, albuminniveauer, LDH-niveauer, kreatininniveauer, opløselig PD-L1, tumortype, race eller ECOG-status havde ingen klinisk signifikant virkning på durvalumabs PK.

Nedsat nyrefunktion

Let (kreatininclearance (CrCL) 60 til 89 ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) 30 til 59 ml/min) havde ingen klinisk signifikant virkning på durvalumabs PK. Effekten af alvorlig nedsat nyrefunktion (CrCL 15 til 29 ml/min) på durvalumabs PK er ukendt. Da IgG-monoklonale antistoffer imidlertid ikke primært udskilles via nyrerne, forventes en ændring i nyrefunktionen ikke at påvirke durvalumabs eksponering.

Nedsat leverfunktion

Let nedsat leverfunktion (bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin $>1,0$ til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT) eller moderat nedsat leverfunktion (bilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT) havde ingen klinisk signifikant virkning på durvalumabs PK. Virkningen af svært nedsat leverfunktion (bilirubin $>3,0 \times$ ULN og enhver ASAT) på farmakokinetikken for durvalumab er ukendt, men da IgG-monoklonale antistoffer ikke primært udskilles via leveren, forventes det ikke, at en ændring i leverfunktionen vil påvirke durvalumabs eksponering.

Pædiatrisk population

Durvalumabs PK i kombination med tremelimumab blev evalueret i et studie med 50 pædiatriske patienter i aldersgruppen fra 1 til 17 år i studie D419EC00001. Patienterne modtog enten durvalumab 20 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg, eller durvalumab 30 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg intravenøst hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af durvalumab som monoterapi hver 4. uge. Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse var durvalumabs systemiske eksponering hos pædiatriske patienter ≥ 35 kg, der modtog durvalumab 20 mg/kg hver 4. uge, sammenlignelig med eksponering hos voksne, der modtog durvalumab 20 mg/kg hver 4. uge, hvorimod eksponeringen hos pædiatriske patienter (≥ 35 kg), der modtog durvalumab 30 mg/kg hver 4. uge var omtrent 1,5 gange højere sammenlignet med eksponeringen hos voksne, som modtog durvalumab 20 mg/kg hver 4. uge. Hos pædiatriske patienter < 35 kg, der modtog durvalumab 30 mg/kg hver 4. uge, var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, som modtog durvalumab 20 mg/kg hver 4. uge.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Durvalumabs karcinogene og genotoksiske potentiale er ikke blevet evalueret.

Reproduktionstoksicitet.

Som beskrevet i litteraturen spiller PD-1/PD-L1-signaleringsvejen en central rolle i bevarelsen af graviditeten ved at opretholde moderens immuntolerance over for fosteret, og i allogene graviditetsmodeller med mus blev det vist, at forstyrrelse af PD-L1-signalet resulterede i en stigning i fostertab. I dyrereproduktionsstudier, hvor der blev anvendt doser svarende til eksponeringsniveauer der er ca. 18 gange højere end de observerede ved den kliniske dosis på 10 mg/kg durvalumab (baseret på AUC), var administration af durvalumab til drægtige cynomolgusaber, fra bekræftelse af graviditet til fødsel, forbundet med overførsel via placenta, men ikke med maternal toksicitet eller virkninger på embryoføtal udvikling, graviditetsresultat eller postnatal udvikling. Ubetydelige niveauer af durvalumab blev fundet i mælk fra cynomolgusaber på dag 28 efter fødsel.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Fortyndet opløsning

Den kemiske og fysiske stabilitet under brug er påvist i op til 30 dage ved 2 °C til 8 °C og i op til 24 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) fra tidspunktet for klargøring.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte opløsning anvendes umiddelbart. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider under brug og betingelser før brug brugerens ansvar, og vil normalt være maksimalt 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C), medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

IMFINZI fås i to pakningsstørrelser:

2,4 ml (i alt 120 mg durvalumab) koncentrat i et Type 1-hætteglas af glas med en elastomerprop og en grå afrivelig aluminiumsforsøgling. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

10 ml (i alt 500 mg durvalumab) koncentrat i et Type 1-hætteglas af glas med en elastomerprop og en hvid afrivelig aluminiumsforsøgling. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Fremstilling af opløsning

IMFINZI leveres i enkelt dosis hætteglas og indeholder ingen konserveringsmidler. Der skal anvendes aseptisk teknik.

- Inspicer lægemidlet visuelt for partikler og misfarvning. IMFINZI er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller synlige partikler observeres. Omryst ikke hætteglasset.
- Træk det ønskede volumen ud af IMFINZI hætteglasset (hætteglassene) og overfør det til en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende infusionsposen på hovedet. Den færdige koncentration af den fortyndede opløsning skal være mellem 1 mg/ml og 15 mg/ml. Opløsningen må ikke nedfryses eller omrystes.
- Kassér eventuelt ubrugt lægemiddel, som er tilbage i hætteglasset.

Administration

- Administrer infusionsopløsningen intravenøst i løbet af 1 time ved anvendelse af en intravenøs slange indeholdende et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron in-line-filter med lav proteinbinding.
- Der må ikke administreres andre lægemidler i samme infusionslinje.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. september 2018
Dato for seneste fornyelse: 24. april 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
USA

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Republikken Korea

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
durvalumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml koncentrat indeholder 50 mg durvalumab.
Et hætteglas med 2,4 ml koncentrat indeholder 120 mg durvalumab.
Et hætteglas med 10 ml koncentrat indeholder 500 mg durvalumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

IMFINZI 50 mg/ml sterilt koncentrat
durvalumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

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

6. ANDET

AstraZeneca AB

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning durvalumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få IMFINZI
3. Sådan får du IMFINZI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IMFINZI indeholder det aktive stof durvalumab, som er et monoklonalt antistof, en type protein designet til at genkende et specifikt målstof i kroppen. IMFINZI virker ved at hjælpe immunsystemet med at bekæmpe kræften.

IMFINZI bruges til behandling af en type lungekræft, som kaldes ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne. Det bruges alene, når din NSCLC:

- har spredt sig i din lunge og ikke kan fjernes ved operation og
- er i bedring eller har stabiliseret sig efter indledende behandling med kemoterapi og strålebehandling.

Det bruges i kombination med tremelimumab og kemoterapi, når din NSCLC:

- har spredt sig i begge dine lunger (og/eller til andre dele af kroppen), ikke kan fjernes ved operation og
- ikke har vist ændringer (mutationer) i gener kaldet EGFR (epidermal vækstfaktorreceptor) eller ALK (anaplastisk lymfomkinase).

IMFINZI i kombination med kemoterapi bruges til behandling af en type lungekræft, som kaldes småcellet lungecancer i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC) hos voksne. Det bruges, når SCLC:

- har spredt sig i dine lunger (eller til andre dele af kroppen) og
- ikke tidligere er blevet behandlet.

IMFINZI i kombination med kemoterapi bruges til voksne til behandling af en type kræft i galdegangene (cholangiocarcinom) og galdeblæren, som tilsammen kaldes galdevejskræft (BTC). Det bruges, når din BTC:

- har spredt sig i dine galdegange og din galdeblære (eller til andre dele af kroppen).

IMFINZI bruges alene eller i kombination med tremelimumab til at behandle en type leverkræft, som kaldes fremskredent eller inoperabelt hepatocellulært karcinom (HCC) hos voksne. Det bruges, når dit HCC:

- ikke kan fjernes ved en operation (inoperabelt) og
- kan have spredt sig inde i din lever eller til andre dele af kroppen.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan IMFINZI virker eller hvorfor dette lægemiddel er ordineret til dig, så spørg din læge eller apotekspersonalet.

Når IMFINZI gives til dig i kombination med andre lægemidler mod kræft, er det vigtigt, at du også læser indlægssedlen til disse andre lægemidler. Hvis du har spørgsmål om disse lægemidler, skal du spørge lægen.

2. Det skal du vide, før du begynder at få IMFINZI

Du må ikke få IMFINZI

- hvis du er allergisk over for durvalumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6 "Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger"). Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får IMFINZI, hvis:

- du har en autoimmun sygdom (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber sine egne celler)
- du har gennemgået en organtransplantation
- du har lungeproblemer eller åndedrætsbesvær
- du har leverproblemer.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med din læge, før du får IMFINZI.

Når du får IMFINZI, kan du få nogle alvorlige bivirkninger.

Hvis du får noget af følgende, skal du straks ringe til eller gå til lægen. Din læge vil måske give dig andre lægemidler, som forhindrer mere alvorlige komplikationer og for at hjælpe med at mindske dine symptomer. Din læge kan udskyde den næste dosis af IMFINZI eller standse din behandling med IMFINZI, hvis du har:

- **betændelsestilstand i lungerne:** Symptomerne kan omfatte ny eller forværret hoste, kortåndethed eller brystmerter
- **betændelsestilstand i leveren:** Symptomerne kan omfatte kvalme eller opkastning, at føle sig mindre sulten, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, døsighed, mørk urin eller blødning eller at have lettere ved at få blå mærker end normalt
- **betændelsestilstand i tarmene:** Symptomerne kan omfatte diarré eller flere afføringer end normalt, eller afføring, der er sort, tjæreagtig eller klæbrig med blod eller slim, svære mavesmerter eller ømhed i maven, hul i tarmen
- **betændelsestilstand i kirtler** (især skjoldbruskkirtlen, binyren, hypofysen og bugspytkirtlen): Symptomerne kan omfatte hurtig puls, ekstrem træthed, vægtøgning eller vægttab, svimmelhed eller besvimelse, hårtab, følelse af kulde, forstoppelse, hovedpine, der ikke går væk eller usædvanlig hovedpine, mavesmerter, kvalme og opkastning
- **type 1-diabetes:** Symptomerne kan omfatte højt blodsukker, at føle sig mere sulten eller tørstig end normalt og lade vandet oftere end normalt, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, eller en sød lugt af dit åndedræt, en sød eller metallisk smag i munden eller en ændret lugt af din urin eller sved
- **betændelsestilstand i nyrerne:** Symptomerne kan indebære et fald i mængden af urin
- **betændelsestilstand i huden:** Symptomerne kan omfatte udslæt, kløe, blærer på huden eller sår i munden eller på andre slimhinder
- **betændelsestilstand i hjertemusklen:** Symptomerne kan omfatte brystmerter, åndenød eller uregelmæssig puls
- **betændelsestilstand i eller problemer med musklerne:** Symptomerne kan omfatte muskelsmerter eller svaghed eller hurtig muskeltræthed

- **betændelsestilstand i rygmærven** (transversel myelitis): Symptomerne kan omfatte smerter, følelseløshed, snurren eller svaghed i arme og ben; blære- eller tarmproblemer, herunder hyppigere vandladningstrang, urininkontinens, vandladningsbesvær og forstoppelse.
- **infusionsrelaterede reaktioner**: Symptomerne kan omfatte kuldegysninger eller rysten, kløe eller udslæt, rødme, åndenød eller hvæsende vejrtrækning, svimmelhed eller feber
- **betændelsestilstand i hjernen (encefalitis) eller betændelsestilstand i hinden omkring rygmærven og hjernen (meningitis)**: Symptomerne kan omfatte krampeanfald, nakkestivhed, hovedpine, feber, kulderystelser, opkastning, lysfølsomme øjne, forvirring og søvnighed
- **betændelsestilstand i nerverne**: Symptomerne kan omfatte smerter, svaghed og lammelse i arme og ben (Guillain-Barré syndrom)
- **betændelsestilstand i leddene**: tegn og symptomer omfatter smerter, hævelse og/eller stivhed i leddene (immunmedieret arthritis)
- **betændelsestilstand i øjet**: tegn og symptomer omfatter rødt øje, smerter i øjet, lysfølsomhed og/eller ændringer i synet (uveitis)
- **lavt antal blodplader**: Symptomerne kan omfatte blødning (næseblod eller blødning i tandkød) og/eller blå mærker.

Hvis du får nogen af ovenstående symptomer, skal du straks ringe til eller gå til lægen.

IMFINZI virker på immunsystemet. Det kan forårsage betændelsestilstande i dele af din krop. Din risiko for disse bivirkninger kan være højere, hvis du i forvejen har en autoimmun sygdom (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler). Du kan også opleve hyppig opblussen af din autoimmune sygdom, som i de fleste tilfælde er mild.

Børn og unge

IMFINZI bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med IMFINZI

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også naturlægemidler og lægemidler, som ikke er købt på recept.

Graviditet

- Dette lægemiddel anbefales ikke under graviditet.
- Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du behandles med IMFINZI og i mindst 3 måneder efter din sidste dosis.

Amning

- Fortæl det til lægen, hvis du ammer.
- Spørg lægen, om du må amme under eller efter behandling med IMFINZI.
- Det vides ikke, om IMFINZI passerer over i modermælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

IMFINZI påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Men hvis du får bivirkninger, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere, bør du være forsigtig, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

3. Sådan får du IMFINZI

Du vil få IMFINZI på et hospital eller en klinik under ledelse af en erfaren læge.

- Den anbefalede dosis IMFINZI er 10 mg pr. kg legemsvægt hver 2. uge eller 1 500 mg hver 3. eller 4. uge.

- Din læge vil give dig IMFINZI gennem en infusion (drop) i en vene i ca. 1 time.
- Din læge bestemmer, hvor mange behandlinger, du har brug for.
- Afhængigt af typen af din kræft kan du få IMFINZI i kombination med andre lægemidler mod kræft.
- Når du får IMFINZI i kombination med tremelimumab og kemoterapi mod din lungekræft, vil du først få tremelimumab efterfulgt af IMFINZI og derefter kemoterapi.
- Når du får IMFINZI i kombination med kemoterapi mod din lungekræft, vil du først få IMFINZI efterfulgt af kemoterapi.
- Når du får IMFINZI i kombination med tremelimumab mod din leverkræft, vil du først få tremelimumab efterfulgt af IMFINZI.
- Se indlægssedlen for de andre lægemidler mod kræft for at få information om brugen af disse andre lægemidler. Hvis du har spørgsmål om lægemidlerne, skal du spørge lægen.

Hvis du har glemt en aftale om at få IMFINZI

- Ring straks til din læge for at få en ny aftale.
- Det er meget vigtigt, at du ikke går glip af en dosis af dette lægemiddel.

Hvis du har yderligere spørgsmål om din behandling, så spørg din læge.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du får IMFINZI, kan du få nogle alvorlige bivirkninger (se afsnit 2).

Tal med din læge med det samme, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger, som er blevet rapporteret i de kliniske studier med patienter, der har fået IMFINZI alene:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- infektioner i de øvre luftveje
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, der kan forårsage træthed eller vægtøgning
- hoste
- diarré
- mavesmerter
- hududslæt eller kløe
- feber
- ledsmerter (artralgi)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige lungeinfektioner (lungebetændelse)
- svampeinfektion i munden
- infektioner i tandkød og mundvæv
- influenzalignende sygdom
- overaktiv skjoldbruskkirtel, der kan forårsage hurtig puls eller vægttab
- betændelsestilstand i lungerne (pneumonitis)
- hæshed (dysfoni)
- unormale leverprøver (øget aspartataminotransferase, øget alaninaminotransferase)
- nattesved
- muskelsmerter (myalgi)
- unormale nyrefunktionstest (forhøjet kreatinin i blodet)
- smertefuld vandladning (dysuri)
- hævelse af benene (perifere ødemer)
- reaktion på infusion af lægemidlet, der kan forårsage feber eller rødme
- betændelsestilstand i leveren, der kan forårsage kvalme eller at man føler sig mindre sulten (hepatitis)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- betændelsestilstand i skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
- nedsat udskillelse af hormoner produceret af binyrerne, der kan forårsage træthed
- dannelse af arvæv i lungerne
- blærer på huden
- betændelsestilstand i tarmen (colitis)
- betændelsestilstand i musklerne (myositis)
- betændelsestilstand i hjertet (myokarditis)
- betændelsestilstand i nyrerne (nefritis), der kan reducere mængden af urin
- betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pankreatitis)
- røde, kløende, tørre, skællende pletter af fortykket hud (psoriasis)

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- en tilstand, der medfører højt sukkerindhold i blodet (type 1-diabetes mellitus)
- nedsat hypofysefunktion (hypopituitarisme inklusive diabetes insipidus), der kan forårsage træthed og en stigning i mængden af urin
- en tilstand, hvor musklerne bliver svage, og hvor de hurtigt bliver trætte (myasthenia gravis)
- betændelsestilstand i hjerne omkring rygmærven og hjernen (meningitis)
- lavt antal blodplader på grund af en immunreaktion (immuntrombocytopeni)
- betændelsestilstand i blæren (cystitis). Tegn og symptomer kan omfatte hyppig og/eller smertefuld vandladning, øget trang til at lade vandet, blod i urinen, smerter eller tryk i den nedre del af maven.
- betændelsestilstand i øjet (uveitis)
- betændelsestilstand i leddene (immunmedieret arthritis)

Andre bivirkninger, der er rapporteret med ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- betændelsestilstand i nerverne (Guillain Barré syndrom)

Følgende bivirkninger er rapporteret i kliniske studier med patienter, der har fået IMFINZI i kombination med kemoterapi (hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkningerne kan variere afhængig af de modtagne kemoterapimidler):

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt antal hvide blodlegemer
- lavt antal røde blodlegemer
- lavt antal blodplader
- kvalme, opkastning, forstoppelse, mavesmerter, diarré
- unormale leverprøver (forøget aspartataminotransferase, forøget alaninaminotransferase)
- hårtab
- udslæt, hævet rødt udslæt, tør eller kløende hud, betændelse i huden
- feber
- nedsat sultfølelse
- træthed eller svaghed
- hoste

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lavt antal hvide blodlegemer med tegn på feber
- underaktiv skjoldbruskkirtel, overaktiv skjoldbruskkirtel, betændelsestilstand i skjoldbruskkirtlen
- mangel på energi, en generel følelse af ubehag eller sygdom
- betændelsestilstand i nerverne, der forårsager følelseløshed, svaghed, prikken eller brændende smerte i arme og ben (perifer neuropati)
- åndenød

- alvorlige lungeinfektioner (pneumoni)
- infektioner i tand- og mundblødvæv
- hævelse (ødem)
- hævelse i benene (perifert ødem)
- betændelsestilstand i mund eller læber
- muskelsmerter (myalgi)
- betændelsestilstand i lungerne (pneumonitis)
- blodprop i lungen (lungeemboli)
- øvre luftvejsinfektioner
- lavt antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (pancytopeni)
- nedsat udskillelse af hormoner produceret af binyrerne, hvilket kan medføre træthed
- betændelsestilstand i leveren, der kan medføre kvalme eller nedsat appetit (hepatitis)
- unormal nyrefunktionstest (forhøjet kreatinin i blodet)
- smerter når du lader vandet (dysuri)
- reaktion på infusion af lægemidlet, hvilket kan medføre feber eller rødme
- svampeinfektion i munden
- ledsmerter (artralgi)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- influenzalignende sygdom
- type 1-diabetes mellitus
- hæs stemme (dysfoni)
- dannelse af arvæv i lungerne
- betændelsestilstand i tarmen (colitis)
- nattesved
- røde, kløende, tørre, skællende pletter af fortykket hud (psoriasis)
- betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pankreatitis)
- blærer på huden
- betændelsestilstand i leddene (immunmedieret arthritis)

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- betændelsestilstand i øjet (uveitis)

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i kliniske studier hos patienter, der har fået IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi (hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkningerne kan variere afhængigt af den modtagne kemoterapi):

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- infektion i de øvre luftveje
- lungeinfektion (pneumoni)
- lavt antal røde blodlegemer
- lavt antal hvide blodlegemer
- lavt antal blodplader
- underaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan medføre træthed og øget vægt
- nedsat appetit
- hoste
- kvalme
- diarré
- forstoppelse
- opkastning
- unormale leverprøver (forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase)
- hårtab
- hududslæt
- kløe

- ledsmerter (artralgi)
- en følelse af træthed og svaghed
- feber

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- influenzalignende sygdom
- svampeinfektion i munden
- lavt antal hvide blodlegemer med tegn på feber
- lavt antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (pancytopeni)
- overaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan medføre hurtig puls eller vægttab
- nedsat hormonproduktion fra binyrerne, hvilket kan medføre træthed
- underaktiv hypofyse, betændelse i hypofysen
- betændelsestilstand i skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
- betændelsestilstand i nerverne, der forårsager følelseløshed, svaghed, prikken eller brændende smerte i arme og ben (perifer neuropati)
- betændelsestilstand i lungerne (pneumonitis)
- hæs stemme (dysfoni)
- betændelsestilstand i munden eller på læberne
- unormale laboratorietest for bugspytkirtlen
- mavesmerter
- betændelsestilstand i tarmen (colitis)
- betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pankreatitis)
- betændelsestilstand i leveren, hvilket kan medføre kvalme eller at du føler dig mindre sulten (hepatitis)
- muskelsmerter (myalgi)
- unormale laboratorietest for nyrerne (forhøjet kreatinin i blodet)
- smerter, når du lader vandet (dysuri)
- hævede ben (perifere ødemer)
- reaktion på infusion af lægemidlet, som kan medføre feber eller rødme

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- infektioner i tænder og det bløde væv i munden
- lavt antal blodplader med tegn på overdreven blødning og blå mærker (immuntrombocytopeni)
- diabetes insipidus
- type 1-diabetes mellitus
- betændelsestilstand i hjernen (encefalitis)
- betændelsestilstand i hjertet (myocarditis)
- ardannelse i lungevævet
- blærer på huden
- nattesved
- betændelsestilstand i huden
- betændelsestilstand i musklerne (myositis)
- betændelsestilstand i muskler og blodkar
- betændelsestilstand i nyrerne (nephritis), hvilket kan mindske mængden af din urin
- betændelsestilstand i blæren (cystitis). Tegn og symptomer kan omfatte hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til vandladning, blod i urinen, smerter eller trykken i nedre del af maven
- betændelsestilstand i øjet (uveitis)
- betændelsestilstand i leddene (immunmedieret arthritis)

Andre bivirkninger, der er rapporteret med ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- en tilstand, hvor musklerne bliver svage og hurtig træthed i musklerne (myasthenia gravis)
- betændelsestilstand i nerverne (Guillain-Barré syndrom)

- betændelsestilstand i membranen omkring rygmarven og hjernen (meningitis)
- hul i tarmen (perforering af tarmen)

Følgende bivirkninger er rapporteret i kliniske studier med patienter, der har fået IMFINZI i kombination med tremelimumab:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- underaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan medføre træthed eller vægtøgning
- hoste
- diarré
- mavesmerter
- unormale leverprøver (forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase)
- udslæt
- kløe
- feber
- hævelse af ben (perifert ødem).

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- infektioner i de øvre luftveje
- lungeinfektion (pneumoni)
- influenzalignende sygdom
- infektioner i tand- og mundbløddele
- overaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan medføre hurtig puls eller vægttab
- betændelsestilstand i skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
- nedsat udskillelse af hormoner produceret af binyrerne, hvilket kan medføre træthed
- betændelsestilstand i lungerne (pneumonitis)
- unormale laboratorietest for bugspytkirtlen
- betændelsestilstand i tarmen (colitis)
- betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pankreatitis)
- betændelsestilstand i leveren (hepatitis)
- betændelsestilstand i huden
- nattesved
- muskelsmerter (myalgi)
- unormale laboratorietest for nyrerne (forhøjet kreatinin i blodet)
- smerter, når du lader vandet (dysuria)
- reaktion på infusion af lægemidlet, som kan medføre feber eller rødme.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- svampeinfektion i munden
- underaktiv hypofyse; betændelsestilstand i hypofysen
- en tilstand, hvor musklerne bliver svage, og hvor de hurtigt bliver trætte (myasthenia gravis)
- betændelsestilstand i membranen omkring rygmarven og hjernen (meningitis)
- betændelsestilstand i hjertet (myocarditis)
- hæs stemme (dysfoni)
- ardannelse i lungevævet
- blærer på huden
- betændelsestilstand i musklerne (myositis)
- betændelsestilstand i muskler og blodkar
- betændelsestilstand i nyrerne (nefritis), hvilket kan mindske mængden af din urin.
- betændelsestilstand i leddene (immunmedieret arthritis)

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- betændelsestilstand i øjet (uveitis)

Andre bivirkninger, der er rapporteret med ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- lavt antal blodplader med tegn på overdreven blødning og blå mærker (immuntrombocytopeni)
- diabetes insipidus
- type 1-diabetes mellitus
- betændelsestilstand i nerverne (Guillain-Barré syndrom)
- betændelsestilstand i hjernen (encefalitis)
- hul i tarmen (intestinal perforation)
- betændelsestilstand i blæren (cystitis). Tegn og symptomer kan omfatte hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til vandladning, blod i urinen, smerter eller trykken i nedre del af maven.

Tal straks med din læge, hvis du får nogen af de ovenstående bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du vil få IMFINZI på et hospital eller en klinik, og sundhedspersoner vil være ansvarlige for opbevaringen. Opbevaringsbetingelserne er som følger:

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglassets etiket efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler.

Opbevar ikke ubrugt infusionsopløsning til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IMFINZI indeholder:

Aktivt stof: durvalumab

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg durvalumab.

Hvert hætteglas indeholder enten 500 mg durvalumab i 10 ml koncentrat eller 120 mg durvalumab i 2,4 ml koncentrat.

Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

IMFINZI koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning uden konserveringsmidler, der er fri for synlige partikler.

Det fås i pakninger med 1 hætteglas af glas a 2,4 ml koncentrat eller 1 hætteglas af glas a 10 ml koncentrat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 85 808 9900

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Forberedelse og administration af infusionen

- Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Koncentratet er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, der er fri for synlige partikler. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller synlige partikler observeres.
- Omryst ikke hætteglasset.
- Træk det ønskede koncentrationsvolumen ud af hætteglasset (hætteglassene), og overfør det til en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning til fremstilling af en fortyndet opløsning med en slutkoncentration i området fra 1 til 15 mg/ml. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende infusionsposen på hovedet.
- Lægemidlet skal, når det er fortyndet, anvendes straks. Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses. Den kemiske og fysiske stabilitet under brug er påvist i op til 30 dage ved 2 °C til 8 °C og i op til 24 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) fra tidspunktet for klargøring.
- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte opløsning anvendes umiddelbart. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider under brug og betingelser før brug brugerens ansvar, og vil normalt være maksimalt 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C), medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

- Hvis de har været opbevaret køligt, skal de intravenøse poser ligge til de har stuetemperatur før brug. Administrer infusionsopløsningen intravenøst i løbet af 1 time ved anvendelse af et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron in-line filter med lav proteinbinding.
- Der må ikke administreres andre lægemidler i samme infusionslinje.
- IMFINZI er enkeltdosis. Kassér eventuelt ubrugt lægemiddel, som er tilbage i hætteglasset.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for durvalumab er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om "uveitis" og "arthritis" fra kliniske studier, litteraturen, spontane rapporter og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem durvalumab og "uveitis" og "arthritis" i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder durvalumab, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af tilgængelige data om immunrelaterede bivirkninger hos patienter med præ-eksisterende autoimmun sygdom behandlet med immuncheckpoint-hæmmere fra litteraturen, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem durvalumab og øget risiko for immunrelateret bivirkning hos patienter med præ-eksisterende autoimmun sygdom i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder durvalumab, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC-anbefalingen tilslutter CHMP sig PRAC's samlede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for durvalumab er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder durvalumab, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.