

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

IMFINZI 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 50 mg af durvalumabi.

Eitt 2,4 ml hettuglas af þykkni inniheldur 120 mg af durvalumabi.

Eitt 10 ml hettuglas af þykkni inniheldur 500 mg af durvalumabi.

Durvalumab er framleitt með raðbrigða DNA tækni í frumum spendýra (eggjastökkum kínerskra hamstra).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit lausn, laus við sjáanlegar agnir. Sýrustig lausnar er um það bil 6,0 og osmólalstyrkur (osmolality) er um það bil 400 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer, NSCLC)

IMFINZI sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar á staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) hjá fullorðnum með PD-L1 æxlistjáningu í $\geq 1\%$ af æxlisfrumum og þegar sjúkdómurinn hefur ekki versnað í kjölfar krabbameinslyfjameðferðar sem byggðist á platínulyfi og geislameðferð (sjá kafla 5.1).

IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu er ætlað sem fyrstavalsmeðferð hjá fullorðnum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum (NSCLC) og hvorki með EGFR næmisstökkbreytingar né ALK jákvæðar stökkbreytingar.

Lungnakrabbamein af smáfrumugerð (small cell lung cancer, SCLC)

IMFINZI ásamt etoposidi og annaðhvort carboplatini eða cisplatini er ætlað sem fyrstavals meðferð hjá fullorðnum með útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Krabbamein í gallvegi (BTC)

IMFINZI ásamt gemcitabini og cisplatini er ætlað sem fyrstavalsmeðferð hjá fullorðnum með krabbamein í gallvegi (BTC) sem er óskurðtækt eða með meinvörpum.

Lifrarfrumukrabbamein (HCC)

IMFINZI sem einlyfjameðferð er ætlað sem fyrstavalsmeðferð hjá fullorðnum með langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein (HCC).

IMFINZI ásamt tremelimumabi er ætlað sem fyrstavalsmeðferð hjá fullorðnum með langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein (HCC).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í krabbameinsmeðferðum á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Prófað fyrir PD-L1 hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið NSCLC

Sjúklinga með staðbundið langt gengið NSCLC á að meta með tilliti til meðferðar samkvæmt PD-L1 æxlistjáningu staðfest með gilduðu prófi (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir IMFINZI einlyfjameðferð og samsetta IMFINZI meðferð kemur fram í töflu 1. IMFINZI er gefið sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund.

Þegar IMFINZI er gefið í samsettri meðferð með öðrum lyfjum er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs þeirra lyfja fyrir frekari upplýsingar.

Tafla 1. Ráðlagður skammtur af IMFINZI einlyfjameðferð og samsettri meðferð

Ábending	Ráðlagður skammtur IMFINZI	Meðferðarlengd
Einlyfjameðferð		
Staðbundið langt gengið NSCLC	10 mg/kg á 2 vikna fresti eða 1.500 mg á 4 vikna fresti ^a	Þar til sjúkdómur versnar, eiturhrif eru óásættanleg, eða að hámarki í 12 mánuði ^b
HCC	1.500 mg á 4 vikna fresti ^a	Þar til sjúkdómur versnar eða eiturhrif eru óásættanleg
Samsett meðferð		
Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum	Meðan á platínukrabbameinslyfjameðferð stendur: 1.500 mg ^c ásamt 75 mg ^c af tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu á 3 vikna fresti (21 dagur) í 4 meðferðarlotum (12 vikur) Að lokinni platínukrabbameinslyfjameðferð: 1.500 mg á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð og viðhaldsmeðferð með pemetrexedi sem byggist á vefjafraði ^d á 4 vikna fresti Gefa skal fimmta skammt af tremelimumabi 75 mg ^{e,f} í viku 16 ásamt IMFINZI	Þar til sjúkdómur versnar eða eiturhrif eru óásættanleg
ES-SCLC	1.500 mg ^g ásamt krabbameinslyfjameðferð á 3 vikna fresti (21 dagur) í 4 meðferðarlotum, fylgt eftir með 1.500 mg á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð	Þar til sjúkdómur versnar eða eiturhrif eru óásættanleg

Ábending	Ráðlagður skammtur IMFINZI	Meðferðarlengd
BTC	1.500 mg ^h ásamt krabbameinslyfjameðferð á 3 vikna fresti (21 dagur) í allt að 8 meðferðarlotur, fylgt eftir með 1.500 mg á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð	Þar til sjúkdómur versnar eða eiturrhif eru óásætlanleg
HCC	IMFINZI 1.500 mg ⁱ ásamt stökum 300 mg ⁱ skammti af tremelimumabi á degi 1 í fyrstu meðferðarlotu, fylgt eftir með IMFINZI á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð	Þar til sjúkdómur versnar eða eiturrhif eru óásætlanleg

- ^a Sjúklingar sem vega 30 kg eða minna verða að fá skammta samkvæmt þyngd, sem jafngildir IMFINZI 10 mg/kg á 2 vikna fresti eða 20 mg/kg á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð þar til líkamsþyngd fer yfir 30 kg.
- ^b Ráðlagt er að halda meðferð áfram hjá klínískt stöðugum sjúklingum með vísbendingar í upphafi um versnun sjúkdóms þar til versnun sjúkdóms hefur verið staðfest.
- ^c Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum sem vega 30 kg eða minna verða að fá skammta samkvæmt þyngd, sem jafngildir IMFINZI 20 mg/kg þar til líkamsþyngd fer yfir 30 kg. Sjúklingar sem vega 34 kg eða minna verða að fá skammta samkvæmt þyngd sem jafngildir 1 mg/kg af tremelimumabi þar til líkamsþyngd fer yfir 34 kg.
- ^d Íhuga skal viðhaldsmeðferð með pemetrexedi fyrir sjúklinga sem eru ekki með flöguþekjukrabbamein sem fengu meðferð með pemetrexedi og carboplatini/cisplatini sem hluta af krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu.
- ^e Ef um seinkun skammts/skammta er að ræða, má gefa fimmta skammt af tremelimumabi eftir viku 16, á sama tíma og IMFINZI er gefið.
- ^f Ef sjúklingar fá færri en 4 meðferðarlotur af krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu skal gefa þær meðferðarlotur sem eftir eru af tremelimumabi (allt að 5 samtals) ásamt IMFINZI eftir að krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu hefur verið gefin.
- ^g Sjúklingar með ES-SCLC sem vega 30 kg eða minna verða að fá skammta samkvæmt þyngd, sem jafngildir IMFINZI 20 mg/kg. Ásamt skammti af krabbameinslyfjameðferð á 3 vikna fresti (21 dagur), fylgt eftir með 20 mg/kg á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð þar til líkamsþyngd fer yfir 30 kg.
- ^h Sjúklingar með BTC sem vega 36 kg eða minna verða að fá IMFINZI skammta samkvæmt þyngd, sem jafngildir 20 mg/kg. Ásamt skammti af krabbameinslyfjameðferð á 3 vikna fresti (21 dagur), fylgt eftir með 20 mg/kg á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð þar til líkamsþyngd fer yfir 36 kg.
- ⁱ Sjúklingar með HCC sem vega 30 kg eða minna verða að fá skammta samkvæmt þyngd, sem jafngildir IMFINZI 20 mg/kg þar til líkamsþyngd fer yfir 30 kg. Sjúklingar sem vega 40 kg eða minna verða að fá skammta samkvæmt þyngd, sem jafngildir tremelimumab 4 mg/kg þar til líkamsþyngd fer yfir 40 kg.

Ekki er ráðlagt að stækka eða minnka skammt. Hugsanlega þarf að gera hlé á meðferð eða hætta henni á grundvelli öryggis einstaklingsins og þolanleika, sjá töflu 2.

Leiðbeiningum um ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðra aukaverkana er lýst í töflu 2 (vísað er í kafla 4.4 fyrir nánari ráðlagðar ráðstafanir, eftirlit og mat á upplýsingum).

Tafla 2. Breytingar á meðferð fyrir IMFINZI og IMFINZI ásamt tremelimumabi

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð
Ónæmismiðluð millivefslungnabólga/ millivefslungnasjúkdómur	Stig 2	Skammtahlé

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð lifrabólga	ALAT eða ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN eða heildar bilirúbín > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Skammtahlé
	ALAT eða ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Gera hlé á skömmtum IMFINZI og hætta alfarið meðferð með tremelimumabi (þegar við á)
	Samhliða ALAT eða ASAT > 3 x ULN og heildar bilirúbín > 2 x ULN ^b	Hætta alfarið
	ALAT eða ASAT > 10 x ULN eða heildar bilirúbín > 3 x ULN	
Ónæmismiðluð lifrabólga þegar um er að ræða lifrarfrumukrabbamein (eða meinvörp sem tengjast lifur með óeðlileg upphafsgildi) ^c	ALAT eða ASAT > 2,5 - ≤ 5 x upphafsgildi og ≤ 20 x ULN	Skammtahlé
	ALAT eða ASAT > 5 - 7 x upphafsgildi og ≤ 20 x ULN eða samhliða ALAT eða ASAT 2,5 - 5 x upphafsgildi og ≤ 20 x ULN og heildar bilirúbín > 1,5 - < 2 x ULN ^b	Gera hlé á skömmtum IMFINZI og hætta alfarið meðferð með tremelimumabi (þegar við á).
	ALAT eða ASAT > 7 x upphafsgildi eða > 20 ULN hvort sem kemur á undan eða bilirúbín > 3 X ULN	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur	Stig 2	Skammtahlé
	Stig 3 fyrir einlyfjameðferð með IMFINZI	Skammtahlé
	Stig 3 fyrir IMFINZI + tremelimumab	Hætta alfarið meðferð með tremelimumabi ^c

Aukaverkanir	Alvarleiki^a	Breyting á meðferð
	Stig 4	Hætta alfarið
Þarmarof ^d	Öll stig	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólga	Stig 2-4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt
Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils	Stig 2-4	Engar breytingar
Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta eða heiladingulsbólga/vanvirkni i heiladinguls	Stig 2-4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt
Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1	Stig 2-4	Engar breytingar
Ónæmismiðluð nýrnabólga	Stig 2 með kreatínín í sermi > 1,5-3 x (ULN eða upphafsgildi)	Skammtahlé
	Stig 3 með kreatínín í sermi > 3x upphafsgildi eða > 3-6 x ULN; Stig 4 með kreatínín í sermi > 6 x ULN	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga (þ.m.t. blöðrusóttarlíki)	Stig 2 í > 1 viku	Skammtahlé
	Stig 3	
	Stig 4	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga	Stig 2-4	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð vöðvabólga/fjölvöðvabólga	Stig 2 eða 3	Skammtahlé ^f
	Stig 4	Hætta alfarið
Innrennslistengd viðbrögð	Stig 1 eða 2	Stöðva eða hægja á innrennsli
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð
Sýking	Stig 3 eða 4	Skammtahlé þar til ástand verður klínískt stöðugt
Ónæmismiðlað vöðvaslensfár	Stig 2-4	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð þverrofsmænubólga	Öll stig	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð mengisbólga	Stig 2	Skammtahlé
	Stig 3 eða 4	Hætta alfarið
Ónæmismiðluð heilabólga	Stig 2-4	Hætta alfarið
Ónæmismiðlað Guillan-Barré heilkenni	Stig 2-4	Hætta alfarið
Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir ^b	Stig 2 eða 3	Skammtahlé
	Stig 4	Hætta alfarið
Aukaverkanir sem eru ekki ónæmismiðlaðar	Stig 2 og 3	Skammtahlé þar til ≤ Stig 1 eða ná aftur upphafsgildi
	Stig 4	Hætta alfarið ^c

^a CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfa 4.03. ALAT: alanin aminotransferasi; ASAT: aspartat aminotransferasi; ULN: efri eðlileg mörk; BLV: upphafsgildi.

^b Fyrir sjúklinga með hækun af öðrum völdum skal fylgja leiðbeiningum fyrir aukningu á ASAT eða ALAT án samhliða aukningar á bilirúbíni.

^c Ef ASAT og ALAT eru minni en eða jöfn og ULN í upphafi hjá sjúklingum með mein í lifur, skal gera hlé á skömmtum eða hætta alfarið meðferð með durvalumabi samkvæmt leiðbeiningum um lifrabólgu hjá þeim sem ekki eru með mein í lifur.

^d Aukaverkun er eingöngu tengd við IMFINZI þegar það er gefið með tremelimumabi.

^e Meðferð með tremelimumabi á að hætta alfarið fyrir stig 3; en hefja má meðferð á ný með durvalumabi þegar einkenni hafa gengið til baka.

^f Meðferð með IMFINZI á að hætta alfarið ef aukaverkanir ganga ekki til baka að ≤ stigi 1 innan 30 daga eða ef til staðar eru teikn um öndunarerfiðleika.

^g Að undanskildum óeðlilegum rannsóknastofuprófunum af stigi 4, en þar gildir að ákvörðun um að hætta meðferð skal tekin með hliðsjón af klínískum teikum/einkennum sem eru til staðar og klínísku mati.

^h Nær til ónæmisblóðflagnafæðar, brisbólgu, ónæmismiðlaðrar liðbólgu, æðahjúpsbólgu og blöðrubólgu án sýkingar.

Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar skal gera hlé á notkun IMFINZI og/eða tremelimumabs og gefa barkstera (vísað er í kafla 4.4). Eftir skammtahlé má hefja gjöf IMFINZI og/eða tremelimumabs á ný innan 12 vikna ef aukaverkanir hafa hjaðnað í ≤ stig 1 og skammtur barkstera hefur verið minnkaður í ≤ 10 mg af prednisoni á sólarhring eða jafngildi þess. Meðferð með IMFINZI og tremelimumabi á að hætta alfarið ef ónæmismiðlaðar aukaverkanir af stigi 3 (alvarlegar) koma aftur fram og ef einhverjar

ónæmismiðlaðar aukaverkanir af stigi 4 (lífshættulegar) koma fram, að undanskildum innkirtlakvillum sem hægt er að meðhöndla með uppbótarhormónameðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun IMFINZI er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Upplýsingar frá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eru of takmarkaðar til að hægt sé að draga ályktanir fyrir þann hóp (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaaðlögun IMFINZI er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi. Upplýsingar frá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi eru of takmarkaðar til að hægt sé að draga ályktanir fyrir þann hóp (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IMFINZI hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára með tilliti til NSCLC, SCLC, BTC og HCC. Engar upplýsingar liggja fyrir. Utan samþykktra ábendinga hefur IMFINZI ásamt tremelimumabi verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 1 til 17 ára með taugakímsæxli, föst æxli og sarkmein, hins vegar leyfðu niðurstöður rannsóknarinnar ekki að álykta að ávinningur slíkrar notkunar vegi þyngra en áhætta. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

IMFINZI er til notkunar í bláæð. Það á að gefa með innrennsli í bláæð á 1 klukkustund. (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð

Við NSCLC, ES-SCLC og BTC, þegar IMFINZI er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð á að gefa IMFINZI á undan krabbameinslyfjameðferð á sama degi.

IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu

Þegar IMFINZI er gefið ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu, á að gefa tremelimumab fyrst, fylgt eftir með IMFINZI og síðan krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu á sama degi lyfjagjafar.

Þegar IMFINZI er gefið ásamt fimmta skammti af tremelimumabi og viðhaldsmeðferð með pemetrexedi í viku 16, á að gefa tremelimumab fyrst, fylgt eftir með IMFINZI og síðan viðhaldsmeðferð með pemetrexedi á sama degi lyfjagjafar.

IMFINZI, tremelimumab og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu eru gefin sem aðskilin innrennsli í bláæð. IMFINZI og tremelimumab eru gefin hvort um sig á 1 klukkustund. Fyrir krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir upplýsingar varðandi lyfjagjöf. Fyrir viðhaldsmeðferð með pemetrexedi er vísað í samantekt á eiginleikum pemetrexeds fyrir upplýsingar varðandi lyfjagjöf. Nota skal aðskilda innrennslispoka og síur fyrir hvert innrennsli.

Í meðferðarlotu 1 á að hefja gjöf IMFINZI um það bil 1 klst. (að hámarki 2 klst.) eftir að innrennsli tremelimumabs lýkur. Hefja skal krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu u.þ.b. 1 klst. (að hámarki 2 klst.) eftir að innrennsli IMFINZI lýkur. Ef engin klínísk marktæk vandamál koma fram í meðferðarlotu 1 þá má, með leyfi læknisins, gefa þær meðferðarlotur af IMFINZI sem eftir eru strax á eftir tremelimumabi og stytta má tímann milli þess sem innrennsli IMFINZI lýkur og krabbameinslyfjameðferð er hafin í 30 mínútur.

IMFINZI ásamt tremelimumabi

Við óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein, þegar IMFINZI er gefið ásamt tremelimumabi, á að gefa tremelimumab áður en IMFINZI er gefið á sama degi. IMFINZI og tremelimumab eru gefin sem aðskilin innrennsli í bláæð. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tremelimumab fyrir upplýsingar varðandi skammta tremelimumabs.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vísað er í kafla 4.2, töflu 2 fyrir ráðlagðar breytingar á meðferð.

Við grun um ónæmismiðlaðar aukaverkanir skal gera fullnægjandi mat til að staðfesta ónæmismiðlaða orsök eða útiloka aðrar orsakir. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar skal gera hlé á meðferð með IMFINZI eða IMFINZI í samsettri meðferð með tremelimumabi eða hætta alfarið. Hefja á meðferð með barksterum eða innkirtlameðferð. Þegar þörf er á meðferð með barksterum og þegar aukaverkun gengur til baka að \leq stigi 1, á að draga smám saman úr barksterameðferð og því haldið áfram í a.m.k. 1 mánuð. Íhuga skal aukningu á skammti barkstera og/eða nota altækt ónæmisbælandi lyf til viðbótar ef aukaverkun versnar eða gengur ekki til baka.

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja á að skrá sérheiti og lotunúmer lyfsins með skýrum hætti.

Ónæmismiðluð millivefslungnabólga (pneumonitis)

Ónæmismiðluð millivefslungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur, skilgreint sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi (sjá kafla 4.8). Við tilfelli af stigi 2 á að hefja meðferð með prednisoni með upphafsskammti sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni eftir það. Við tilfelli af stigi 3 eða 4 á að hefja meðferð með methylprednisoloni með upphafsskammti sem er 2-4 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni eftir það.

Millivefslungnabólga og millivefslungnabólga vegna geislunar

Millivefslungnabólga vegna geislunar kemur oft fram hjá sjúklingum sem fá geislameðferð á lungu og klínísk einkenni millivefslungnabólgu og millivefslungnabólgu vegna geislunar eru mjög svipuð. Í PACIFIC rannsókninni hjá sjúklingum sem höfðu lokið meðferð eftir minnst 2 meðferðarlotur með krabbameinslyfjum og geislum samtímis innan 1 til 42 daga áður en rannsóknin hófst, kom millivefslungnabólga eða millivefslungnabólga vegna geislunar fram hjá 161 (33,9%) sjúklingi í hópnum sem fékk IMFINZI og hjá 58 (24,8%) í lyfleysuhópnum, þ.m.t. stig 3 (3,4% á móti 3,0%) og stig 5 (1,1% á móti 1,7%).

Fylgjast skal með sjúklingum vegna teikna eða einkenna millivefslungnabólgu eða millivefslungnabólgu vegna geislunar. Grun um millivefslungnabólgu skal staðfesta með myndgreiningu og útiloka sýkingu eða aðrar sjúkdómstengdar orsakir og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Ónæmismiðluð lifrabólga, skilgreind sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með gildum alanín amínótransferasa, aspartat amínótransferasa, heildarbilirúbíns og alkalísks fosfatasa áður en meðferð hefst og fyrir hvert innrennsli sem á eftir kemur. Íhuga skal viðbótareftirlit samkvæmt klínísku mati. Gera skal ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðar lifrabólgu eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Fyrir öll stig gildir að gefa skal barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni.

Ónæmismiðluð ristilbólga

Ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur, skilgreint sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi (sjá kafla 4.8). Greint var frá aukaverkunum þarmarofi og rofi í digurgirni hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI ásamt tremelimumabi. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna eða einkenna ristilbólgu/niðurgangs og þarmarofs og grípa til ráðstafana eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni. Fyrir ÖLL stig gildir að leita skal strax ráða hjá skurðlækni ef grunur vaknar um þarmarof.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Ónæmismiðluð vanvirkni og ofvirkni skjaldkirtils og skjaldkirtilsbólga

Ónæmismiðluð vanvirkni, ofvirkni skjaldkirtils og skjaldkirtilsbólga komu fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi, og vanvirkni skjaldkirtils getur komið í kjölfar ofvirkni skjaldkirtils (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. óeðlilegra skjaldkirtilsprófa fyrir meðferð og reglulega meðan á meðferð með IMFINZI stendur og eins og klínískt mat segir til um. Gera skal ráðstafanir vegna ónæmismiðlaðar vanvirkni skjaldkirtils og ofvirkni skjaldkirtils og skjaldkirtilsbólgu eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við ónæmismiðlaða vanvirkni skjaldkirtils af stigi 2-4 skal hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni eftir klínískum ábendingum. Við ónæmismiðlaða ofvirkni skjaldkirtils/skjaldkirtilsbólgu af stigi 2-4 má hefja meðferð við einkennum.

Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta

Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna eða einkenna um vanvirkni nýrnahetta. Gera skal ráðstafanir vegna vanvirkni nýrnahetta með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess, og draga svo smám saman úr meðferðinni, og hormónauppbótarmeðferð eftir klínískum ábendingum.

Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1

Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1, sem getur fyrst komið fram sem ketónblóðsýring af völdum sykursýki og getur verið banvæn ef hún greinist ekki snemma, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. klínískra teikna eða einkenna sykursýki af tegund 1. Gera skal ráðstafanir vegna sykursýki af tegund 1 með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 má hefja meðferð með insúlíni eftir klínískum ábendingum.

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanvirkni heiladinguls

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga eða vanvirkni heiladinguls kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. klínískra teikna eða einkenna heiladingulsbólgu og vanvirkni heiladinguls. Gera skal ráðstafanir vegna heiladingulsbólgu eða vanvirkni heiladinguls með einkennum eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess, og draga svo smám saman úr meðferðinni, og hormónauppbótarmeðferð eftir klínískum ábendingum.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Ónæmismiðluð nýrnabólga, skilgreint sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. óeðlilegra nýrnaprófa fyrir meðferð og reglulega meðan á meðferð með IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi stendur og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni.

Ónæmismiðluð útbrot

Ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga (þ.m.t. blöðrusóttarlíki), skilgreint sem að þörf sé á altækum barksterum og án annarrar augljósrar sjúkdómsorsakar, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplasi húðþekju hjá sjúklingum sem fengu meðferð með PD-1 hemlum. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna útbrot eða húðbólgu og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2 í > 1 viku eða stig 3 og 4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni.

Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga

Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga, sem getur verið banvæn, kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna ónæmismiðlaðrar hjartavöðvabólgu og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 2-4 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni. Ef enginn bati verður innan 2 til 3 daga þrátt fyrir barksterameðferð á tafarlaust að hefja viðbótar ónæmisbælandi meðferð. Ef bati verður (stig 0) á að draga smám saman úr barksterameðferð og því haldið áfram í a.m.k. 1 mánuð.

Ónæmismiðluð brisbólga

Ónæmismiðluð brisbólga kom fram hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna ónæmismiðlaðrar brisbólgu og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Að teknu tilliti til verkunarháttar IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi geta aðrar hugsanlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir komið fram. Eftirtaldir ónæmistengdar aukaverkanir hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með IMFINZI sem einlyfjameðferð eða IMFINZI ásamt tremelimumabi: vöðvaslensfár, ónæmismiðluð þverrofsmænubólga, vöðvabólga, fjölvöðvabólga, mengisbólga, heilabólga, Guillan-Barré heilkenni, ónæmisblóðflagnafæð, ónæmismiðluð liðbólga, æðahjúpsbólga og blöðrubólga án sýkingar (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna og gera ráðstafanir eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við stig 2-4 skal gefa barkstera með upphafsskammti af prednisoni sem er 1-2 mg/kg/sólarhring eða jafngildi þess og draga svo smám saman úr meðferðinni.

Innrennslistengd viðbrögð

Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða. Tilkynnt hefur verið um veruleg innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI eða IMFINZI ásamt tremelimumabi (sjá kafla 4.8). Gera á ráðstafanir vegna innrennslistengdra viðbragða eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Við alvarleika af stigi 1 eða 2 má íhuga lyfjaforgjöf sem forvörn gegn seinni innrennslistengdum viðbrögðum. Við stig 3 eða 4 skal meðhöndla veruleg innrennslistengd viðbrögð samkvæmt staðbundnum stofnanleiðbeiningum, viðeigandi klínískum leiðbeiningum og/eða staðbundnum leiðbeiningum.

Sjúklingar þegar með sjálfsnæmissjúkdóm

Hjá sjúklingum sem eru þegar með sjálfsnæmissjúkdóm benda gögn úr áhorfsrannsóknnum til aukinnar hættu á ónæmismiðluðum aukaverkunum í kjölfar meðferðar með ónæmistengdum varðstöðvahemlum (immune-checkpoint inhibitors) samanborið við sjúklinga sem eru ekki með sjálfsnæmissjúkdóm. Að auki blossaði undirliggjandi sjálfsnæmissjúkdómurinn oft upp en tilvikin voru oftast væg og viðráðanleg.

Sértækar varúðarreglur í tengslum við sjúkdóm (krabbamein í gallvegi, BTC)

Gallrásabólga og sýkingar í gallvegi

Gallrásabólga og sýkingar í gallvegi geta komið fyrir hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í gallvegi. Í TOPAZ-1 var greint frá gallrásabólgu í báðum meðferðarhópum (14,5% [IMFINZI + krabbameinslyfjameðferð] samanborið við 8,2% [lyfleysa + krabbameinslyfjameðferð]); tilvikin voru oftast í tengslum við stoðnet í gallvegi og var uppruni þeirra ekki í ónæmismiðlaður. Fylgjast skal vel

með sjúklingum með BTC (einkum þeim sem eru með stoðnet í gallvegi) m.t.t. gallrásabólgu eða sýkinga í gallvegi áður en meðferð hefst og reglulega eftir það.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá öldruðum sjúklingum (≥ 75 ára) sem fá meðferð með IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu (sjá kafla 4.8 og 5.1). Ráðlagt er að íhuga vandlega ávinningi/áhættu þessarar meðferðar hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Sjúklingar sem útilokaðir voru frá klínískum rannsóknum

Sjúklingar sem höfðu eftirfarandi voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum: ECOG færnis skor í upphafi ≥ 2 ; virkur eða áður staðfestur sjálfsmæmissjúkdómur innan 2 ára fyrir upphaf rannsóknarinnar; saga um ónæmisbrest; saga um verulegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir; sjúkdómar sem þurftu altæka ónæmisbælingu, að undanskildum uppbótarskammti (physiological dose) af altækum barksterum (≤ 10 mg/sólarhring af prednisoni eða jafngilt); viðbótarsjúkdómar sem ekki næst stjórn á; virkir berklar eða lifrabólga B eða C eða HIV sýking eða sjúklingar sem fengu lifandi veiklað bóluefni innan 30 daga fyrir eða eftir upphaf IMFINZI-gjafar. Ef upplýsingar vantar á að nota durvalumab með varúð hjá þessum sjúklingum, eftir vandlega íhugun á hugsanlegum ávinningi/áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Öryggi samtímis geislameðferðar á höfði sem forvörn (prophylactic cranial irradiation, PCI) ásamt IMFINZI hjá sjúklingum með ES-SCLC er ekki þekkt.

Sjá kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar um útilokunarskilyrði fyrir hverja rannsókn fyrir sig.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er ráðlagt að nota altæka barkstera eða ónæmisbælandi lyf fyrir utan uppbótarskammt af altækum barksterum (≤ 10 mg prednison eða jafngildi á sólarhring) áður en notkun durvalumabs hefst vegna hugsanlegrar truflunar þeirra á lyfhrifum og verkun durvalumabs. Þó má nota barkstera og önnur ónæmisbælandi lyf eftir að meðferð með durvalumabi er hafin sem meðferð við ónæmistengdum aukaverkunum (sjá kafla 4.4).

Engar formlegar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa verið gerðar með durvalumabi. Þar sem helstu brotthvarfsleiðir eru próteinniðurbrot innan átfrumukerfis eða marksækin dreifing og brotthvarf er ekki búist við lyfjamilliverkunum vegna umbrota. Lyfjahvarfamilliverkanir milli durvalumabs og krabbameinslyfjameðferðar voru metnar í CASPIAN rannsókninni og sýndu að samhliðameðferð með durvalumabi hafði ekki áhrif á lyfjahvörf etoposids, carboplatins eða cisplatins. Að auki, á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum, hafði samhliða krabbameinslyfjameðferð ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf durvalumabs. Lyfjahvarfamilliverkanir milli durvalumabs ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferðar sem inniheldur platínu voru metnar í POSEIDON rannsókninni og ekki var sýnt fram á lyfjahvarfamilliverkanir sem skipta máli klínískt milli tremelimumabs, durvalumabs, nab-paclitaxels, gemcitabins, pemetrexeds, carboplatins eða cisplatins í samhliðameðferð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvörn

Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með durvalumabi stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammtinn af durvalumabi.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun durvalumabs á meðgöngu. Á grundvelli verkunarháttar hefur durvalumab hugsanlega áhrif á að viðhalda meðgöngu og í ósamstofna meðgöngulíkani hjá músum var sýnt fram á að rof í PD-L1 boðum leiddi til aukningar á missi fangs. Dýrarrannsóknir benda ekki til eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3). Vitað er að manna IgG1 fer yfir fylgjuþröskuld og staðfest var í dýrarrannsóknum að durvalumab fer yfir fylgju. Durvalumab getur valdið fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu og er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort durvalumab berst í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um eitrefnafræði hjá cynomolgus öpum sýna að lítið magn af durvalumabi finnst í móðurmjólk á degi 28 eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Hjá mönnum geta mótefni borist í brjóstamjólk en hugsanlegt frásog og skaði fyrir nýburann eru ekki þekkt. Hins vegar er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með durvalumabi.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um hugsanleg áhrif durvalumabs á frjósemi hjá mönnum eða dýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Durvalumab hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

IMFINZI sem einlyfjameðferð

Öryggi IMFINZI sem einlyfjameðferð byggist á sameinuðum gögnum frá 4.045 sjúklingum með mismunandi tegundir æxlis. IMFINZI var gefið í skammtinum 10 mg/kg á 2 vikna fresti, 20 mg/kg á 4 vikna fresti eða 1.500 mg á 4 vikna fresti. Algengustu (> 10%) aukaverkanirnar voru hósti/hósti með uppgangi (18,7%), niðurgangur (16,1%), útbrot (15,5%), liðverkur (13,8%), hiti (13,0%), kviðverkur (13,0%), sýkingar í efri öndunarvegi (12,1%), kláði (11,4%) og vanvirkni skjaldkirtils (10,9%). Algengustu (> 2%) aukaverkanirnar af NCI CTCAE stigi ≥ 3 voru lungnabólga (3,6%) og aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (2,9%).

Meðferð með IMFINZI var hætt vegna aukaverkana hjá 3,7% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var hætt voru millivefslungnabólga (0,9%) og lungnabólga (0,7%).

Meðferð með IMFINZI var seinkað eða hlé gert á meðferð vegna aukaverkana hjá 13,0% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var seinkað eða hlé var gert á meðferð voru lungnabólga (2,2%) og aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (2,2%).

Öryggi IMFINZI sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem fengu meðferð við lifrarfrumkrabbameini byggist á gögnum frá 492 sjúklingum og var í samræmi við heildaröryggi hjá þýðinu sem fékk IMFINZI einlyfjameðferð (N = 4.045). Algengustu (> 10%) aukaverkanirnar voru aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (20,3%), kviðverkur (17,9%), niðurgangur (15,9%), kláði (15,4%) og útbrot (15,2%). Algengustu (> 2%) aukaverkanirnar af stigi ≥ 3 voru aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (8,1%) og kviðverkur (2,2%).

Meðferð með IMFINZI var hætt vegna aukaverkana hjá 3,7% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var hætt voru aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (0,8%) og lifrabólga (0,6%).

Meðferð með IMFINZI var seinkað eða hlé gert á meðferð vegna aukaverkana hjá 11,6% sjúklinga. Algengasta aukaverkunin sem leiddu til að meðferð var seinkað eða hlé var gert á meðferð var aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (5,9%).

IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð

Öryggi IMFINZI þegar það er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð er byggt á sameinuðum gögnum frá 603 sjúklingum úr 2 rannsóknum (TOPAZ-1 og CASPIAN). Algengustu (> 10%) aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð (53,1%), blóðleysi (43,9%), ógleði (37,5%), þreyta (36,8%), blóðflagnafæð (28,0%), hægðatregða (25,4%), minnkuð matarlyst (22,6%), kviðverkur (18,4%), hárlos (18,4%), hvítfrumnafæð (17,2%), uppköst (16,9%), hiti (15,1%), útbrot (14,8%), niðurgangur (13,8%), aukning

aspartat aminotransferasa eða alanín aminotransferasa (10,9%), hósti/hósti með uppgangi (10,8%) og kláði (10,4%). Algengustu (> 2%) aukaverkanirnar af NCI CTCAE stigi ≥ 3 voru daufkyrningafæð (35,2%), blóðleysi (17,4%), blóðflagnafæð (11,1%), hvítfrumnafæð (7,1%), þreyta (5,0%), daufkyrningafæð með hita (3,0%), aukning aspartat amínótransferasa eða alanín amínótransferasa (2,8%) og lungnabólga (2,5%).

Meðferð með IMFINZI var hætt vegna aukaverkana hjá 2% sjúklinga. Algengusta aukaverkunin sem leiddi til að meðferð var hætt var þreyta (0,3%).

Meðferð með IMFINZI var seinkað eða hlé gert á meðferð vegna aukaverkana hjá 29,2% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var seinkað eða hlé var gert á meðferð voru daufkyrningafæð (17,1%), blóðleysi (3,8%), blóðflagnafæð (4,3%), hvítfrumnafæð (3,5%), þreyta (1,7%) og hiti (1,3%).

IMFINZI ásamt 75 mg af tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu
Öryggi IMFINZI þegar það er gefið ásamt 75 mg af tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð er byggt á gögnum frá 330 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum. Algengustu (> 20%) aukaverkanirnar voru blóðleysi (49,7%), ógleði (41,5%), daufkyrningafæð (41,2%), þreyta (36,1%), útbrot (25,8%), blóðflagnafæð (24,5%) og niðurgangur (21,5%). Algengustu (> 2%) aukaverkanirnar af NCI CTCAE stigi ≥ 3 voru daufkyrningafæð (23,9%), blóðleysi (20,6%), lungnabólga (9,4%), blóðflagnafæð (8,2%), hvítfrumnafæð (5,5%), þreyta (5,2%), aukning lípasa (3,9%), aukning amýlasa (3,6%), daufkyrningafæð með sótthita (2,4%), ristilbólga (2,1%) og aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (2,1%).

Meðferð með IMFINZI var hætt vegna aukaverkana hjá 8,5% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var hætt voru lungnabólga (2,1%) og ristilbólga (1,2%).

Gert var hlé á meðferð með IMFINZI vegna aukaverkana hjá 49,4% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að hlé var gert á meðferð voru daufkyrningafæð (16,1%), blóðleysi (10,3%), blóðflagnafæð (7,3%), hvítfrumnafæð (5,8%), lungnabólga (5,2%), aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (4,8%), ristilbólga (3,3%) og millivefslungnabólga (3,3%).

IMFINZI ásamt 300 mg af tremelimumabi
Öryggi IMFINZI þegar það er gefið ásamt stökum 300 mg skammti af tremelimumabi er byggt á sameinuðum gögnum (HCC þýði) frá 462 sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein úr HIMALAYA rannsókninni og annarri rannsókn á sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein, Rannsókn 22. Algengustu (> 10%) aukaverkanirnar voru útbrot (32,5%), kláði (25,5%), niðurgangur (25,3%), kviðverkur (19,7%), aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (18,0%), hiti (13,9%), vanvirkni skjaldkirtils (13,0%), hósti/hósti með uppgangi (10,8%), bjúgur á útlimum (10,4%) og aukning lípasa (10,0%) (sjá töflu 4). Algengustu verulegu aukaverkanirnar (NCI CTCAE stig ≥ 3) voru aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (8,9%), aukning lípasa (7,1%), aukning amýlasa (4,3%) og niðurgangur (3,9%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru ristilbólga (2,6%), niðurgangur (2,4%), lungnabólga (2,2%) og lifrabólga (1,7%).

Tíðni þess að meðferð er hætt vegna aukaverkana var 6,5%. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð er hætt voru lifrabólga (1,5%) og aukning aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (1,3%).

Alvarleiki aukaverkana var metinn á grundvelli CTCAE, þar sem stig 1 er skilgreint = vægar, stig 2 = í meðallagi, stig 3 = verulegar, stig 4 = lífshættulegar, stig 5 = dauðsfall.

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 3 er tíðni aukaverkana í sameinuðum öryggisupplýsingum fyrir IMFINZI einlyfjameðferð (N=4.045) og hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð (N=603). Ef ekki er annað tekið fram, er í töflu 4 að finna tíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu

IMFINZI ásamt 75 mg af tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu í POSEIDON rannsókninni (N=330) og hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI ásamt stökum 300 mg skammti af tremelimumabi í HCC þýðinu (N=462). Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum samkvæmt MedDRA-flokkun. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi tíðni. Viðkomandi tíðniflokkun fyrir hverja aukaverkun er skilgreind þannig: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Í hverjum tíðniflokki eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI

	IMFINZI sem einlyfjameðferð	IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Mjög algengar	Sýkingar í efri hluta öndunarvegara ^a	
Algengar	Lungnabólga ^{b,c} , influensa, hvítuveppasýking í munn, sýkingar í tönnum og í mjúkvæf munnhol ^d	Lungnabólga ^{b,c} , sýkingar í efri hluta öndunarvegara ^a
Sjaldgæfar		Hvítuveppasýking í munn, influensa, sýkingar í tönnum og í mjúkvæf munnhol ^d
Blóð og eitlar		
Mjög algengar		Blóðleysi, hvítfrumnafeð ^e , daufkyrningafeð ^f , blóðflagnafeð ^g
Algengar		Daufkyrningafeð með hita, blóðfrumnafeð ^e
Mjög sjaldgæfar	Ónæmisblóðflagnafeð ^c	
Innkirtlar		
Mjög algengar	Vanvirkni skjaldkirtils ^h	
Algengar	Ofvirkni skjaldkirtils ⁱ	Vanvirkni nýrnahetta, ofvirkni skjaldkirtils ⁱ , vanvirkni skjaldkirtils ^h
Sjaldgæfar	Skjaldkirtilsbólga ^j , vanvirkni nýrnahetta	Skjaldkirtilsbólga ^j , sykursýki af tegund 1
Mjög sjaldgæfar	Sykursýki af tegund 1, heiladingulsbólga/heiladingulsbrestur, flóðmiga	
Augu		
Mjög sjaldgæfar	Æðahjúpsbólga	Æðahjúpsbólga
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar		Minnkuð matarlyst
Taugakerfi		
Algengar		Útlægur taugakvilli ^k
Mjög sjaldgæfar	Vöðvaslensfár, mengisbólga ^l	
Tíðni ekki þekkt	Heilabólga sem er ekki af völdum sýkingar ^m , Guillain-Barré heilkenni, ónæmismiðluð þverrofsmænubólga ⁿ	
Hjarta		
Sjaldgæfar	Hjartavöðvabólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	Hósti/hósti með uppgangi	Hósti/hósti með uppgangi
Algengar	Millivefslungnabólga ^c , raddtruflun	Millivefslungnabólga
Sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur	Millivefslungnasjúkdómur, raddtruflun
Meltingarfæri		

	IMFINZI sem einlyfjameðferð	IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð
Mjög algengar	Niðurgangur, kviðverkir ^o	Niðurgangur, kviðverkir ^o , hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar		Munnbólga ^p
Sjaldgæfar	Ristilbólga ^q , brisbólga ^r	Ristilbólga ^q , brisbólga ^r
Lifur og gall		
Mjög algengar		Aukning aspartat amínótransferasa eða aukning alanín amínótransferasa ^s
Algengar	Lifrabólga ^{c,t} , aukning aspartat amínótransferasa eða aukning alanín amínótransferasa ^{c,s}	Lifrabólga ^{c,t}
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	Útbrot ^u , kláði	Útbrot ^u , hárlos, kláði
Algengar	Nætursviti	Húðbólga
Sjaldgæfar	Húðbólga, sóri, blöðrusóttarlíki ^v	Blöðrusóttarlíki ^v , nætursviti, sóri
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	Liðverkur	
Algengar	Vöðvaverkir	Vöðvaverkir, liðverkur
Sjaldgæfar	Vöðvabólga	Ónæmismiðluð liðbólga
Mjög sjaldgæfar	Fjölvöðvabólga ^w , ónæmismiðluð liðbólga	
Nýru og þvafæri		
Algengar	Hækkað kreatínín í blóði, þvaglátstregða	Hækkað kreatínín í blóði, þvaglátstregða
Sjaldgæfar	Nýrnabólga ^x	
Mjög sjaldgæfar	Blöðrubólga án sýkingar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	Hiti	Hiti, þreyta ^y
Algengar	Bjúgur á útlimum ^z	Bjúgur á útlimum ^z
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		
Algengar	Innrennslistengd viðbrögð ^{aa}	Innrennslistengd viðbrögð ^{aa}

Ekki er víst að tíðni aukaverkana megi að fullu rekja til durvalumabs eingöngu, en undirliggjandi sjúkdómur og önnur lyf sem notuð eru á sama tíma geta haft áhrif á tíðni aukaverkana.

^a nær til barkakýlisbólgu, nefkoksbólgu, kverkagrenndar ígerðar, kokbólgu, nefslímubólgu, skútabólgu, eitlubólgu, barka- og berkjubólgu og sýkingar í efri hluta öndunarfæra.

^b nær til lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii, lungnabólgu, eitlaveirilungnabólgu, bakteríulungnabólgu, lungnabólgu af völdum stórfurmuveira (pneumonia cytomegaloviral), haemophilus lungnabólgu, pneumokokka lungnabólgu, streptokokka lungnabólgu, candida lungnabólgu og legionella lungnabólgu.

^c þar með talin banvæn tilvik.

^d nær til tannholdsbólgu, sýkingar í munni, tannslíðursbólgu, tannkvikubólgu, tannígerða (tooth abscess) og sýkinga í tönnum.

^e nær til hvítfrumnafæðar og fækkunar hvítra blóðkorna.

^f nær til daufkyrningafæðar og fækkunar daufkyrninga.

^g nær til blóðflagnafæðar og fækkunar blóðflagna.

^h nær til sjálfsnæmisvanvirkni skjaldkirtils, vanvirkni skjaldkirtils, ónæmismiðlaðrar vanvirkni skjaldkirtils, aukningar á skjaldkirtilsörvandi hormóni í blóði.

ⁱ nær til ofvirkni skjaldkirtils, Basedows sjúkdóms, ónæmismiðlaðrar ofvirkni skjaldkirtils og minnkunar á skjaldkirtilsörvandi hormóni í blóði.

^j nær til sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólgu, ónæmismiðlaðrar skjaldkirtilsbólgu, skjaldkirtilsbólgu og hægfara skjaldkirtilsbólgu (sub-acute).

^k nær til útlægs taugakvilla, náladofa og útlægs skyntaugakvilla.

^l nær til mengisbólgu og mengisbólgu sem er ekki af völdum sýkingar.

^m tilkynnt tíðni úr yfirstandandi klínískum rannsóknum styrktum af AstraZeneca utan við sameinuð gögn er mjög sjaldgæf og nær til banvænna tilvika.

ⁿ tilkynntar aukaverkanir úr gögnum eftir markaðssetningu.

^o nær til kviðverkja, verkja í neðri hluta kviðar, verkja í efri hluta kviðar og verkja á hliðarsvæði kviðar.

^p nær til munnbólgu og bólgu í slímhúð.

^q nær til ristilbólgu, garnabólgu, garna- og ristilbólgu og endaparmsbólgu.

^r nær til brisbólgu og bráðrar brisbólgu.

^s nær til aukningar á alanín amínótransferasa, aukningar á aspartat amínótransferasa, aukningar á lifrarensum og aukningar á transaminösum.

^t nær til lifrabólgu, sjálfsmislifrabólgu, eitrunarlifrabólgu, lifrarfrumuskaða, bráðrar lifrabólgu, eiturverkunar á lifur og ónæmismiðlaðrar lifrabólgu.

^u nær til roðapotsútbrot, dröfnútbrot, dröfnórðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, útbrot með graftarbólum, roðapots, exems og útbrot.

^v nær til blöðrusóttarlíkis, blöðruhúðbólgu og blöðrusóttar. Tilkynnt tíðni úr loknum og yfirstandandi rannsókn er sjaldgæf.

^w fjölvöðvabólga (banvæn) kom fram hjá sjúklingi sem fékk IMFINZI í yfirstandandi klínískri rannsókn utan við sameinuðu gögnin.

^x nær til sjálfsmisnýrnabólgu, millivefsnýrapíplubólgu (tubulointerstitial nephritis), nýrnabólgu, gauklabólgu og himnugauklabólgu.

^y nær til þreytu og þróttleysis.

^z nær til bjúgs á útlimum og þrota á útlimum.

^{aa} nær til innrennslistengdra viðbragða og ofsakláða sem kemur fram á degi lyfjagjafar eða 1 degi eftir lyfjagjöf.

Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI ásamt tremelimumabi

	IMFINZI ásamt 75 mg af tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu	IMFINZI ásamt 300 mg af tremelimumabi
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Mjög algengar	Sýkingar í efri hluta öndunarvegara ^a , lungnabólga ^b	
Algengar	Inflúensa, hvítuveppasýking í munni	Sýkingar í efri hluta öndunarvegara ^a , lungnabólga ^b , inflúensa, sýkingar í tönnum og í mjúkvef munnhol ^c
Sjaldgæfar	Sýkingar í tönnum og í mjúkvef munnhol ^c	Hvítuveppasýking í munni
Blóð og eitlar		
Mjög algengar	Blóðleysi ^d , daufkyrningafæð ^{d,e} , blóðflagnafæð ^{d,f} , hvítfrumnafæð ^{d,g}	
Algengar	Daufkyrningafæð með hita ^d , blóðfrumnafæð ^d	
Sjaldgæfar	Ónæmisblóðflagnafæð	
Tíðni ekki þekkt		Ónæmisblóðflagnafæð ^h
Innkirtlar		
Mjög algengar	Vanvirkni skjaldkirtils ⁱ	Vanvirkni skjaldkirtils ⁱ
Algengar	Ofvirkni skjaldkirtils ^j , vanvirkni nýrnahetta, heiladingulsbrestur/heiladingulsbólga, skjaldkirtilsbólga ^k	Vanvirkni skjaldkirtils ^j , skjaldkirtilsbólga ^k , vanvirkni nýrnahetta
Sjaldgæfar	Flóðmiga, sykursýki af tegund 1	Heiladingulsbrestur/heiladingulsbólga
Tíðni ekki þekkt		Flóðmiga ^h , sykursýki af tegund 1 ^h
Augu		
Sjaldgæfar	Æðahjúpsbólga	
Mjög sjaldgæfar		Æðahjúpsbólga ^h
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst ^d	
Taugakerfi		
Algengar	Útlægur taugakvilli ^{d,l}	
Sjaldgæfar	Heilabólga ^m ,	Vöðvaslensfár, mengisbólga

	IMFINZI ásamt 75 mg af tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu	IMFINZI ásamt 300 mg af tremelimumabi
Tíðni ekki þekkt	Vöðvaslensfár ⁿ , Guillain-Barré heilkenni ⁿ , mengisbólga ⁿ	Guillain-Barré heilkenni ^h , heilabólga ^h
Hjarta		
Sjaldgæfar	Hjartavöðvabólga ^o	Hjartavöðvabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	Hósti/hósti með uppgangi	Hósti/hósti með uppgangi
Algengar	Millivefslungnabólga ^p , raddtruflun	Millivefslungnabólga ^p
Sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur	Raddtruflun, millivefslungnasjúkdómur
Meltingarfæri		
Mjög algengar	Ógleði ^d , niðurgangur, hægðatregða ^d , uppköst ^d	Niðurgangur, kviðverkur ^q
Algengar	Munnbólga ^{d,r} , aukning amýlasa, kviðverkur ^q , aukning lípasa, ristilbólga ^s , brisbólga ^t	Aukning lípasa, aukning amýlasa, ristilbólga ^s , brisbólga ^t
Tíðni ekki þekkt	Þarmarof ⁿ , rof í digurgimi ⁿ	Þarmarof ^h , rof í digurgimi ^h
Lifur og gall		
Mjög algengar	Aukning aspartat amínótransferasa/ aukning alanín amínótransferasa ^u	Aukning aspartat amínótransferasa/ aukning alanín amínótransferasa ^u
Algengar	Lifrabólga ^v	Lifrabólga ^v
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	Hárlos ^d , útbrot ^w , kláði	Útbrot ^w , kláði
Algengar		Húðbólga ^x , nætursviti,
Sjaldgæfar	Húðbólga, nætursviti, blöðrusóttarlíki	Blöðrusóttarlíki
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	Liðverkur	
Algengar	Vöðvaverkir	Vöðvaverkir
Sjaldgæfar	Vöðvabólga, fjölvöðvabólga, ónæmismiðluð liðbólga ⁿ	Vöðvabólga, fjölvöðvabólga, ónæmismiðluð liðbólga
Nýru og þvaggfæri		
Algengar	Hækkað kreatínín í blóði, þvaglátstregða	Hækkað kreatínín í blóði, þvaglátstregða
Sjaldgæfar	Nýrnabólga, blöðrubólga án sýkingar	Nýrnabólga ^v
Tíðni ekki þekkt		Blöðrubólga án sýkingar ^h
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	Þreyta ^d , hiti	Hiti, þjúgur á útlimum ^z
Algengar	Þjúgur á útlimum ^z	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		
Algengar	Innrennslistengd viðbrögð ^{aa}	Innrennslistengd viðbrögð ^{aa}

^a Nær til barkakýlisbólgu, nefkoksbólgu, kokbólgu, nefslímubólgu, skútabólgu, eitlubólgu, barka- og berkjubólgu og sýkingar í efri hluta öndunarfæra.

^b Nær til lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii, lungnabólgu og bakteríulungnabólgu.

^c Nær til tannslíðursbólgu, tannkvikubólgu, tannígerða (tooth abscess) og sýkinga í tönnum.

^d Aukaverkun á aðeins við um aukaverkanir sem tengjast krabbameinslyfjameðferð í Poseidon rannsókninni.

^e Nær til daufkyrningafæðar og fækkunar daufkyrninga.

^f Nær til fækkunar blóðflagna og blóðflagnafæðar.

^g Nær til hvítfrumnafæðar og fækkunar hvítra blóðkorna.

^h Aukaverkunin kom ekki fram hjá HCC þýðinu en var tilkynnt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IMFINZI eða IMFINZI og tremelimumabi í klínískum rannsóknum styrktum af AstraZeneca.

ⁱ Nær til aukningar á skjaldkirtilsörvandi hormóni í blóði, vanvirkni skjaldkirtils, ónæmismiðlaðrar vanvirkni skjaldkirtils.

^j Nær til minnkunar á skjaldkirtilsörvandi hormóni í blóði og ofvirkni skjaldkirtils.

^k Nær til sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólgu, ónæmismiðlaðrar skjaldkirtilsbólgu, skjaldkirtilsbólgu og meðalbráðrar skjaldkirtilsbólgu.

^l Nær til útlægs taugakvilla, náladofa og útlægs skyntaugakvilla

^m Nær til heilabólgu og ónæmismiðlaðrar heilabólgu.

ⁿ Aukaverkunin kom ekki fram í POSEIDON rannsókninni en var tilkynnt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IMFINZI eða IMFINZI og tremelimumabi í klínískum rannsóknum utan við POSEIDON gagnamengið.

^o Nær til sjálfsnæmishjartavöðvabólgu.

^p Nær til ónæmismiðlaðrar millivefslungnabólgu og millivefslungnabólgu.

^q Nær til kviðverkjar, verkja í neðri hluta kviðar, verkja í efri hluta kviðar og verkja á hliðarsvæði kviðar.

^r Nær til bólgu í slímhúð og munnbólgu.

^s Nær til ristilbólgu, garnabólgu og garna- og ristilbólgu.

^t Nær til sjálfsnæmisbrísbólgu, brísbólgu og bráðrar brísbólgu.

^u Nær til aukningar á alanín amínótransferasa, aukningar á aspartat amínótransferasa, aukningar á lifrarenímum og aukningar á transaminösum.

^v Nær til sjálfsnæmislifrabólgu, lifrabólgu, lifrarfrumuskaða, eiturvekunar á lifur, bráðrar lifrabólgu og ónæmismiðlaðrar lifrabólgu.

^w Nær til exems, roðapots, útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot og útbrot með graftarbólum.

^x Nær til húðbólgu og ónæmismiðlaðrar húðbólgu.

^y Nær til sjálfsnæmisnýrnabólgu og ónæmismiðlaðrar nýrnabólgu.

^z Nær til bjúgs á útlimum og þrota á útlimum.

^{aa} Nær til innrennslistengdra viðbragða og ofsakláða.

Lýsing á völdum aukaverkunum

IMFINZI tengist ónæmismiðluðum aukaverkunum. Flestar þeirra þ.m.t. veruleg viðbrögð gengu til baka eftir að viðeigandi lyfjameðferð var hafin og/eða þegar meðferð var breytt. Upplýsingar um eftirfarandi ónæmismiðlaðar aukaverkanir endurspeglar sameinaðan öryggisgagnagrunn IMFINZI einlyfjameðferðar frá 4.045 sjúklingum, í honum eru upplýsingar um PACIFIC rannsóknina og viðbótarrannsóknir hjá sjúklingum með mismunandi tegundir af föstum æxlum, fyrir ábendingar sem eru ekki samþykktar fyrir durvalumab. Í öllum rannsóknum var IMFINZI gefið í skammtinum 10 mg/kg á 2 vikna fresti, 20 mg/kg á 4 vikna fresti eða 1.500 mg á 3 eða 4 vikna fresti. Nákvæm lýsing á marktækum aukaverkunum fyrir IMFINZI, þegar það var gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð, er gefin ef klínískt mikilvægur munur samanborið við IMFINZI einlyfjameðferð sást.

Upplýsingar um eftirfarandi ónæmismiðlaðar aukaverkanir eru einnig byggðar á 2.280 sjúklingum sem fengu IMFINZI sem nam 20 mg/kg á 4 vikna fresti ásamt tremelimumabi sem nam 1 mg/kg eða IMFINZI sem nam 1.500 mg ásamt tremelimumabi sem nam 75 mg á 4 vikna fresti. Nákvæm lýsing á marktækum aukaverkunum fyrir IMFINZI, þegar það var gefið ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu, er gefin ef klínískt mikilvægur munur samanborið við IMFINZI ásamt tremelimumabi sást.

Upplýsingar um eftirfarandi ónæmismiðlaðar aukaverkanir endurspeglar einnig sameinaðan öryggisgagnagrunn IMFINZI ásamt 300 mg af tremelimumabi fyrir 462 sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein (HCC þýði). Í þessum tveimur rannsóknum var IMFINZI gefið í skammtinum 1.500 mg ásamt 300 mg af tremelimumabi á 4 vikna fresti.

Leiðbeiningar um ráðstafanir vegna þessara aukaverkana er að finna í kafla 4.2 og 4.4.

Ónæmismiðluð millivefslungnabólga (pneumonitis)

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð (n=4.045 margar tegundir æxla) kom ónæmismiðluð millivefslungnabólga fram hjá 103 (2,5%) sjúklingum þ.m.t. stig 3 hjá 27 (0,7%) sjúklingum, stig 4 hjá 2 (< 0,1%) sjúklingum og stig 5 hjá 7 (0,2%) sjúklingum. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 56 dagar (á bilinu: 2-814 dagar). Sjötíu og fimm af sjúklingunum 103 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring), 2 sjúklingar fengu einnig infliximab og 1 sjúklingur fékk einnig cyclosporin. Meðferð með IMFINZI var hætt hjá 40 sjúklingum. Bati varð hjá 61 sjúklingi.

Ónæmismiðluð millivefslungnabólga kom oftast fram hjá sjúklingum í PACIFIC rannsókninni sem höfðu lokið samhliðameðferð með krabbameinslyfjum og geislum innan 1 til 42 daga áður en rannsóknin hófst (10,7%) en hjá öðrum sjúklingum í sameinaða gagnagrunninum (1,0%).

Í PACIFIC rannsókninni (n=475 í IMFINZI hópnum og n=234 í lyfleysuhópnum) kom ónæmismiðluð millivefslungnabólga fram hjá 47 (9,9%) sjúklingi í hópnum sem fékk IMFINZI meðferð og 14 (6,0%) sjúklingum í lyfleysuhópnum, þar á meðal stig 3 hjá 9 (1,9%) sjúklingum sem fengu IMFINZI á móti 6 (2,6%) sjúklingum í lyfleysuhópnum og stig 5 (banvæn) hjá 4 (0,8%) sjúklingum sem fengu IMFINZI á móti 3 (1,3%) sjúklingum sem fengu lyfleysu. Miðgildi tíma fram að tilviki var 46 dagar (á bilinu: 2-342 dagar) hjá hópnum sem fékk meðferð með IMFINZI á móti 57 dögum (á bilinu: 26-253 dagar) hjá lyfleysuhópnum. Í hópnum sem fékk IMFINZI fengu allir sjúklingar altæka barkstera, meðtaldir 30 sjúklingar sem fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring) og 2 sjúklingar fengu einnig infliximab. Í lyfleysuhópnum fengu allir sjúklingar altæka barkstera, meðtaldir 12 sjúklingar sem fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring) og 1 sjúklingur sem einnig fékk cyclophosphamid og tacrolimus. Bati varð hjá 29 sjúklingum í hópnum sem fékk meðferð með IMFINZI á móti 6 í lyfleysuhópnum.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) kom ónæmismiðluð millivefslungnabólga fram hjá 86 (3,8%) sjúklingum, þar á meðal stig 3 hjá 30 (1,3%) sjúklingum, stig 4 hjá 1 (<0,1%) sjúklingi og stig 5 (banvæn) hjá 7 (0,3%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 57 dagar (á bilinu: 8-912 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 79 af sjúklingunum 86 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Sjö sjúklingar fengu einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 39 sjúklingum. Bati varð hjá 51 sjúklingi.

Hjá HCC þýðinu (n=462) kom ónæmismiðluð millivefslungnabólga fram hjá 6 (1,3%) sjúklingum, þ.m.t. stigs 3 hjá 1 (0,2%) sjúklingi og stig 5 (banvæn) hjá 1 (0,2%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 29 dagar (á bilinu: 5-774 dagar). Sex sjúklingar fengu altæka barkstera og 5 af sjúklingunum 6 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Einn sjúklingur fékk einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 2 sjúklingum. Bati varð hjá 3 sjúklingum.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð lifrabólga fram hjá 112 (2,8%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 65 (1,6%) sjúklingum, stig 4 hjá 8 (0,2%) sjúklingum og stig 5 (banvæn) hjá 6 (0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 31 dagar (á bilinu: 1-644 dagar). Áttatíu og sex af sjúklingunum 112 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Sjö sjúklingar fengu einnig meðferð með mycophenolati. Meðferð með IMFINZI var hætt hjá 26 sjúklingum. Bati varð hjá 54 sjúklingum.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) kom ónæmismiðluð lifrabólga fram hjá 80 (3,5%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 48 (2,1%) sjúklingum, stig 4 hjá 8 (0,4%) sjúklingum og stig 5 (banvæn) hjá 2 (<0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 36 dagar (á bilinu: 1 - 533 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 68 af sjúklingunum 80 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Átta sjúklingar fengu einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 27 sjúklingum. Bati varð hjá 47 sjúklingum.

Hjá HCC þýðinu (n=462) kom ónæmismiðluð lifrabólga fram hjá 34 (7,4%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 20 (4,3%) sjúklingum, stig 4 hjá 1 (0,2%) sjúklingi og stig 5 (banvæn) hjá 3 (0,6%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 29 dagar (á bilinu: 13-313 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 32 af sjúklingunum 34 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Níu sjúklingar fengu einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 10 sjúklingum. Bati varð hjá 13 sjúklingum.

Ónæmismiðluð ristilbólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur fram hjá 77 (1,9%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 15 (0,4%) sjúklingum og stig 4 hjá 2 (< 0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 71 dagar (á bilinu: 1-920 dagar). Fimmtíu og fimm af 77 sjúklingum fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Tveir sjúklingar fengu einnig meðferð með infliximabi og einn sjúklingur fékk einnig mycophenolat. Meðferð með IMFINZI var hætt hjá 13 sjúklingum. Bati varð hjá 54 sjúklingum.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) kom ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur fram hjá 167 (7,3%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 76 (3,3%) sjúklingum og stig 4 hjá 3 (0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 57 dagar (á bilinu: 3-906 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 151 af sjúklingunum 167 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Tuttugu og tveir sjúklingar fengu einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 54 sjúklingum. Bati varð hjá 141 sjúklingi. Sjaldgæft var að greint væri frá þarmarofi og rofi í digurgirni hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI ásamt tremelimumabi.

Hjá HCC þýðinu (n=462) kom ónæmismiðluð ristilbólga eða niðurgangur fram hjá 31 (6,7%) sjúklingi, þ.m.t. stig 3 hjá 17 (3,7%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 23 dagar (á bilinu: 2-479 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 28 af 31 sjúklingi fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Fjórir sjúklingar fengu einnig önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 5 sjúklingum. Bati varð hjá 29 sjúklingum.

Greint var frá þarmarofi hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI ásamt tremelimumabi (mjög sjaldgæft) í rannsóknunum utan þýðisins sem var með lifrarfrumkrabbamein.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 307 (7,6%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 3 (< 0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 86 dagar (á bilinu: 1-951 dagar). Af sjúklingunum 307 fengu 303 sjúklingar uppbótarmeðferð með hormónum og 5 sjúklingar fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring) við ónæmismiðlaðri vanvirkni skjaldkirtils. Enginn sjúklingur hætti á meðferð með IMFINZI vegna ónæmismiðlaðrar vanvirkni skjaldkirtils. Bati varð hjá 61 sjúklingi.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) kom ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 209 (9,2%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 6 (0,3%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 85 dagar (á bilinu: 1-624 dagar). Þrettán sjúklingar fengu altæka barkstera og 8 af sjúklingunum 13 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Meðferð var hætt hjá 3 sjúklingum. Bati varð hjá 52 sjúklingum. Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils kom í kjölfar ónæmismiðlaðrar ofvirkni skjaldkirtils hjá 25 sjúklingum eða ónæmismiðlaðrar skjaldkirtilsbólgu hjá 2 sjúklingum.

Hjá HCC þýðinu (n=462) kom ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 46 (10,0%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 85 dagar (á bilinu: 26-763 dagar). Einn sjúklingur fékk háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Allir sjúklingarnir þurftu að fá aðra lyfjameðferð, þ.m.t. uppbótameðferð með hormónum. Bati varð hjá 6 sjúklingum. Ónæmismiðluð vanvirkni skjaldkirtils kom í kjölfar ónæmismiðlaðrar ofvirkni skjaldkirtils hjá 4 sjúklingum.

Ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils fram hjá 64 (1,6%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 43 dagar (á bilinu: 1-253 dagar). Fimmtíu og níu af sjúklingunum 64 fengu lyfjameðferð (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchlorat, kalsíumgangablokka eða beta-blokka), 13 sjúklingar fengu altæka barkstera og 5 af sjúklingunum 13 fengu altæka

háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Einn sjúklingur hætti á meðferð með IMFINZI vegna ónæmismiðlaðrar ofvirkni skjaldkirtils. Bati varð hjá 47 sjúklingum. Hjá 22 sjúklingum kom vanvirkni skjaldkirtils fram í kjölfar ofvirks skjaldkirtils.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) kom ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils fram hjá 62 (2,7%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 5 (0,2%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 33 dagar (á bilinu: 4 - 176 dagar). Átján sjúklingar fengu altæka barkstera og 11 af sjúklingunum 18 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Fimmtíu og þrjár sjúklingar þurftu að fá aðra lyfjameðferð (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchlorat, kalsíumgangaloka eða betablokka). Einn sjúklingur hætti í meðferð vegna ofvirkni skjaldkirtils. Bati varð hjá 47 sjúklingum.

Hjá HCC þýðinu (n=462) kom ónæmismiðluð ofvirkni skjaldkirtils fram hjá 21 (4,5%) sjúklingi, þ.m.t. stig 3 hjá 1 (0,2%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 30 dagar (á bilinu: 13-60 dagar). Fjórir sjúklingar fengu altæka barkstera og allir fjórir sjúklingarnir fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Tuttugu sjúklingar þurftu að fá aðra lyfjameðferð (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchlorat, kalsíumgangaloka eða betablokka). Einn sjúklingur hætti í meðferð vegna ofvirkni skjaldkirtils. Bati varð hjá 17 sjúklingum.

Ónæmismiðluð skjaldkirtilsbólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð skjaldkirtilsbólga fram hjá 16 (0,4%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 2 (< 0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 49 dagar (á bilinu: 14-217 dagar). Af 16 sjúklingum fengu 13 hormónauppbót og 3 sjúklingar fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Einn sjúklingur hætti á meðferð með IMFINZI vegna ónæmismiðlaðrar skjaldkirtilsbólgu. Bati varð hjá 5 sjúklingum. Hjá 3 sjúklingum kom vanvirkni skjaldkirtils fram í kjölfar skjaldkirtilsbólgu.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) kom ónæmismiðluð skjaldkirtilsbólga fram hjá 15 (0,7%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 57 dagar (á bilinu: 22 - 141 dagar). Fimm sjúklingar fengu altæka barkstera og 2 af sjúklingunum 5 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Þrettán sjúklingar þurftu að fá aðra lyfjameðferð, þ.m.t. hormónauppbót, thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchlorat, kalsíumgangaloka eða betablokka. Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna ónæmismiðlaðrar skjaldkirtilsbólgu. Bati varð hjá 5 sjúklingum.

Hjá HCC þýðinu (n=462) kom ónæmismiðluð skjaldkirtilsbólga fram hjá 6 (1,3%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 56 dagar (á bilinu: 7-84 dagar). Tveir sjúklingar fengu altæka barkstera og annar af sjúklingunum tveimur fékk háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Allir sjúklingarnir þurftu að fá aðra lyfjameðferð, þ.m.t. uppbótameðferð með hormónum. Bati varð hjá 2 sjúklingum.

Ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta fram hjá 20 (0,5%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 6 (0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 157,5 dagar (á bilinu: 20-547 dagar). Allir 20 sjúklingarnir fengu meðferð með altækum barksterum; 7 af sjúklingunum 20 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Enginn sjúklingur hætti á meðferð með IMFINZI vegna ónæmismiðlaðrar vanvirkni nýrnahetta. Bati varð hjá 6 sjúklingum.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) kom ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta fram hjá 33 (1,4%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 16 (0,7%) sjúklingum og stig 4 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 105 dagar (á bilinu: 20-428 dagar). Þrjátíu og tveir sjúklingar fengu altæka barkstera og 10 af sjúklingunum 32 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Meðferð var hætt hjá einum sjúklingi. Bati varð hjá 11 sjúklingum.

Hjá HCC þýðinu (n=462) kom ónæmismiðluð vanvirkni nýrnahetta fram hjá 6 (1,3%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 1 (0,2%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 64 dagar (á bilinu: 43-504 dagar). Allir sjúklingarnir fengu meðferð með altækum barksterum og 1 af sjúklingunum 6 fékk háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Bati varð hjá 2 sjúklingum.

Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1 fram hjá 3 (< 0,1%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 2 (< 0,1%) sjúklingum og stig 4 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Tími fram að tilviki var 43 dagar (á bilinu: 42-518 dagar). Allir þrír sjúklingarnir þurftu langvarandi insúlínmeðferð. Meðferð með IMFINZI var stöðvuð varanlega hjá einum sjúklingi. Einn sjúklingur náði sér og einn sjúklingur náði sér en með langtíma afleiðingum.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) kom ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1 fram hjá 6 (0,3%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi og stig 4 hjá 2 (< 0,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 58 dagar (á bilinu: 7 - 220 dagar). Allir sjúklingar þurftu insúlín. Meðferð var hætt hjá 1 sjúklingi. Bati varð hjá 1 sjúklingi.

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanstarfsemi heiladinguls

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanstarfsemi heiladinguls fram hjá 4 (< 0,1%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 3 (< 0,1%) sjúklingum. Tími fram að tilviki var 74 dagar (á bilinu: 44-225 dagar). Tveir sjúklingar fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring), tveir sjúklingar hættu á meðferð með IMFINZI vegna ónæmismiðlaðrar heiladingulsbólgu/vanstarfsemi heiladinguls og bati varð hjá 1 sjúklingi.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) kom ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanstarfsemi heiladinguls fram hjá 16 (0,7%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 8 (0,4%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 123 dagar (á bilinu: 63 - 388 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 8 af sjúklingunum 16 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Fjórir sjúklingar þurftu einnig lyf sem verka á innkirtla (endocrine therapy). Meðferð var hætt hjá 2 sjúklingum. Bati varð hjá 7 sjúklingum.

Hjá HCC þýðinu (n=462) kom ónæmismiðluð heiladingulsbólga/vanstarfsemi heiladinguls fram hjá 5 (1,1%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 149 dagar (á bilinu: 27-242 dagar). Fjórir sjúklingar fengu altæka barkstera og 1 af sjúklingunum 4 fékk háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Þrír sjúklingar þurftu einnig lyf sem verka á innkirtla (endocrine therapy). Bati varð hjá 2 sjúklingum.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð kom ónæmismiðluð nýrnabólga fram hjá 18 (0,4%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 4 (< 0,1%) sjúklingum og stig 4 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 77,5 dagar (á bilinu: 4-393 dagar). Þrettán sjúklingar fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring) og 1 sjúklingur fékk einnig mycophenolat. Meðferð IMFINZI var hætt hjá 7 sjúklingum. Bati varð hjá 9 sjúklingum.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) kom ónæmismiðluð nýrnabólga fram hjá 9 (0,4%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 1 (< 0,1%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 79 dagar (á bilinu: 39 - 183 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 7 sjúklingar fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Meðferð var hætt hjá 3 sjúklingum. Bati varð hjá 5 sjúklingum.

Hjá HCC þýðinu (n=462) kom ónæmismiðluð nýrnabólga fram hjá 4 (0,9%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 2 (0,4%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 53 dagar (á bilinu: 26-242 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 3 af sjúklingunum 4 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k.

40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Meðferð var hætt hjá 2 sjúklingum. Bati varð hjá 3 sjúklingum.

Ónæmismiðluð útbrot

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð komu ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga (þ.m.t. blöðrusóttarlíki) fram hjá 65 (1,6%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 17 (0,4%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 54 dagar (á bilinu: 4-576 dagar). Þrjátíu og þrjár sjúklinganna 65 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg prednison eða jafngildi á sólarhring). Meðferð IMFINZI var hætt hjá 5 sjúklingum. Bati varð hjá 43 sjúklingum.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) komu ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga (þ.m.t. blöðrusóttarlíki) fram hjá 112 (4,9%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 17 (0,7%) sjúklingum. Miðgildi tíma fram að tilviki var 35 dagar (á bilinu: 1 - 778 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 57 af sjúklingunum 112 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Meðferð var hætt hjá 10 sjúklingum. Bati varð hjá 65 sjúklingum.

Hjá HCC þýðinu (n=462) komu ónæmismiðluð útbrot eða húðbólga (þ.m.t. blöðrusóttarlíki) fram hjá 26 (5,6%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 9 (1,9%) sjúklingum og stig 4 hjá 1 (0,2%) sjúklingi. Miðgildi tíma fram að tilviki var 25 dagar (á bilinu: 2-933 dagar). Allir sjúklingar fengu altæka barkstera og 14 af sjúklingunum 26 fengu háskammtabarksterameðferð (a.m.k. 40 mg af prednisoni eða jafngildi á sólarhring). Einn sjúklingur fékk önnur ónæmisbælandi lyf. Meðferð var hætt hjá 3 sjúklingum. Bati varð hjá 19 sjúklingum.

Innrennslistengd viðbrögð

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI einlyfjameðferð komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 55 (1,4%) sjúklingum, meðtalið stig 3 hjá 5 (0,1%) sjúklingum. Engin tilvik voru stig 4 eða 5.

Í sameinuðum öryggisgagnagrunni fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi (n=2.280) komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 45 (2,0%) sjúklingum, þ.m.t. stig 3 hjá 2 (< 0,1%) sjúklingum. Engin tilvik voru af stigi 4 eða 5.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með durvalumabi var hlutfall sjúklinga þar sem óeðlilegar rannsóknaniðurstöður færðust frá upphafsgildi að stigi 3 eða 4 eftirfarandi: 3,8% fyrir hækkun á alanín aminótransferasa, 6,1% fyrir hækkun á aspartat aminótransferasa, 0,9% fyrir hækkun kreatíníns í blóði, 5,4% fyrir hækkun amýlasa og 8,4% fyrir hækkun lípasa. Hlutfall sjúklinga þar sem breyting á TSH miðað við upphafsgildi var \leq ULN yfir í hvaða stig sem er $>$ ULN var 19,3% og breyting á TSH miðað við upphafsgildi var \geq LLN yfir í hvaða stig sem er $<$ LLN var 17,5%.

Hjá sjúklingum sem fengu durvalumab ásamt krabbameinslyfjameðferð var hlutfall sjúklinga þar sem óeðlilegar rannsóknaniðurstöður færðust frá upphafsgildi að stigi 3 eða 4 eftirfarandi: 6,4% fyrir hækkun á alanín aminótransferasa, 6,5% fyrir hækkun á aspartat aminótransferasa, 4,2% fyrir hækkun kreatíníns í blóði, 6,4% fyrir hækkun amýlasa og 11,7% fyrir hækkun lípasa. Hlutfall sjúklinga þar sem breyting á TSH miðað við upphafsgildi var \leq ULN yfir í hvaða stig sem er $>$ ULN var 20,3% og breyting á TSH miðað við upphafsgildi var \geq LLN yfir í hvaða stig sem er $<$ LLN var 24,1%.

Hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu, var hlutfall sjúklinga þar sem óeðlilegar rannsóknaniðurstöður færðust frá upphafsgildi að stigi 3 eða 4 eftirfarandi: 6,2% fyrir hækkun á alanín aminótransferasa, 5,2% fyrir hækkun á aspartat aminótransferasa, 4,0% fyrir hækkun kreatíníns í blóði, 9,4% fyrir hækkun amýlasa og 13,6% fyrir hækkun lípasa. Hlutfall sjúklinga þar sem breyting á TSH miðað við upphafsgildi sem var \leq ULN yfir í $>$ ULN var 24,8% og breyting á TSH miðað við upphafsgildi sem var \geq LLN yfir í $<$ LLN, var 32,9%.

Hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI ásamt tremelimumabi var hlutfall sjúklinga þar sem óeðlilegar rannsóknaniðurstöður færðust frá upphafsgildi að stigi 3 eða 4 eftirfarandi: 5,1% fyrir hækkun á alanín

amínótransferasa, 5,8% fyrir hækkun á aspartat amínótransferasa, 1,0% fyrir hækkun kreatíníns í blóði, 5,9% fyrir hækkun amýlasa og 11,3% fyrir hækkun lípasa. Hlutfall sjúklinga þar sem breyting á TSH miðað við upphafsgildi sem var \leq ULN yfir í $>$ ULN var 4,2% og breyting á TSH miðað við upphafsgildi sem var \geq LLN yfir í $<$ LLN var 17,2%.

Ónæmingargeta

Ónæmingargeta IMFINZI sem einlyfjameðferð byggist á sameinuðum gögnum hjá 3.069 sjúklingum sem fengu IMFINZI 10 mg/kg á 2 vikna fresti, eða 20 mg/kg á 4 vikna fresti sem eina lyfið og hægt er að mæla lyfjamótefni hjá. Áttatíu og fjórir sjúklingar (2,7%) mældust jákvæðir fyrir meðferðartengdu lyfjamótefni. Hlutleysandi mótefni gegn durvalumabi greindust hjá 0,5% (16/3.069) sjúklinga. Engin gögn sem sýna fram á tengsl lyfjamótefna við áhrif á lyfjahvörf eða öryggi hafa komið fram. Fjöldi sjúklinga er ófullnægjandi til að hægt sé að ákvarða áhrif lyfjamótefna á verkun.

Í mörgum III. stigs rannsóknum með sjúklingum sem fengu IMFINZI ásamt öðrum meðferðarlyfjum, mynduðu 0% til 10,1% sjúklinga meðferðartengd lyfjamótefni. Hlutleysandi mótefni gegn durvalumabi greindust hjá 0% til 1,7% sjúklinga sem fengu IMFINZI ásamt öðrum meðferðarlyfjum. Tilvist lyfjamótefna hafði ekki sýnileg áhrif á lyfjahvörf eða öryggi.

Aldraðir

Ekki var greint frá heildarmun m.t.t. öryggis hjá öldruðum (\geq 65 ára) og yngri sjúklingum.

Í rannsóknunum PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 og HIMALAYA eru upplýsingar um öryggi frá sjúklingum 75 ára og eldri of takmarkaðar til að hægt sé að draga ályktanir fyrir þann hóp.

Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum sem fengu fyrstavalmeðferð í POSEIDON rannsókninni var greint frá örlitlum mun á öryggi hjá öldruðum (\geq 65 ára) og yngri sjúklingum. Öryggisupplýsingar frá sjúklingum 75 ára og eldri takmarkast við alls 74 sjúklinga. Hærrí tíðni alvarlegra aukaverkana (45,7%) og hærra hlutfall hætti meðferð með rannsóknarlyfi vegna aukaverkana (28,6%) var hjá 35 sjúklingum 75 ára og eldri sem fengu IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu, samanborið við 39 sjúklinga 75 ára og eldri sem fengu eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (35,9% og 20,5%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um ofskömmun durvalumabs. Ef ofskömmun verður skal fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. vísbendinga eða einkenni aukaverkana, og grípa tafarlaust til viðeigandi meðferðar við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, PD-1/PDL-1-blokkar, ATC-flokkur: L01FF03.

Verkunarháttur

Tjáning á PD-L1 (programmed cell death ligand-1) próteini er aðlöguð ónæmissvörun sem hjálpar æxlum að komast hjá því að ónæmiskerfið beri kennsl á þau og fjarlægji. Myndun PD-L1 getur verið virkjuð í bólgumerkjum (t.d. INF-gamma) og getur verið tjáð á bæði æxlisfrumum og æxlistengdum ónæmisfrumum í örumhverfi (microenvironment) æxlis. PD-L1 blokkar virkni T-frumna og virkjun

með milliverkun við PD-1 og CD80 (B7.1). Með bindingu við viðtaka dregur PD-1 úr frumuskemmandi virkni T-frumna, fjölgun þeirra og framleiðslu frumuboða.

Durvalumab er að fullu manna ónæmisglóbúlín G1 kapp (IgG1 κ) einstofna mótefni sem sértækt blokkar milliverkun PD-L1 við PD-1 og CD80 (B7.1). Durvalumab virkjar ekki mótefnaháð frumumiðlað dráp. Sértæk blokkun á PD-L1/PD-1 og PD-L1/CD80 milliverkunum eykur ónæmissvörun gegn æxlum og eykur T-frumu virkjun.

Samsetning tremelimumabs, CTLA-4 hemils, og durvalumabs, PD-L1 hemils, leiðir af sér aukna T-frumu virkjun gegn æxlum og virkar á mismunandi stigum ónæmissvörunarinnar sem leiðir af sér aukna svörun gegn æxlum. Í æxlislíkönunum hjá einsgena músunum leiddi tvöföld blokkun PD-L1 og CTLA-4 til aukinnar virkni gegn æxlum.

Verkun og öryggi

Skammtar durvalumabs, sem voru 10 mg/kg á 2 vikna fresti eða 1.500 mg á 4 vikna fresti, voru metnir í klínískum rannsóknum á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð og útbreiddu lungnakrabbameini af smáfrumugerð. Byggt á líkani og hermun á útsetningu, tengsla milli útsetningar og öryggi og samanburði á gögnum um útsetningu og verkun, er ekki búist við klínískt marktækum mun á verkun og öryggi milli skammta durvalumabs sem eru 10 mg/kg á 2 vikna fresti eða 1.500 mg á 4 vikna fresti.

NSCLC – PACIFIC rannsóknin

Verkun IMFINZI var metin í PACIFIC rannsókninni, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 713 sjúklingum með staðbundið langt gengið, óskurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Sjúklingar höfðu lokið a.m.k. 2 lotum af endanlegri (definitive) krabbameinlyfjameðferð sem innihélt platínu ásamt geislameðferð innan 1 til 42 daga áður en rannsóknin hófst og höfðu ECOG færnis skor sem nam 0 eða 1. Níutíu og tvö prósent sjúklinganna höfðu fengið heildarskammt geislunar sem nam 54 til 66 Gy. Rannsóknin útilokaði sjúklinga sem hafði versnað í kjölfar meðferðar með krabbameinslyfjum og geislum, sjúklinga sem áður höfðu verið útsettir fyrir einhverjum and-PD-1 eða and-PD-L1 mótefnum, sjúklinga með virkan eða staðfestan sjálfsnæmissjúkdóm innan við 2 árum fyrir upphaf rannsóknarinnar; sögu um ónæmisbrest; sögu um alvarlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir; sjúkdóm sem krafðist altækra ónæmisbælingar, að undanskildum uppbótar (physiological) skömmtum af altækum barksterum; virka berkla eða lifrabólgu B eða C eða HIV-sýkingu og sjúklinga sem fengu lifandi veikluð bóluefni innan við 30 daga fyrir eða eftir upphaf á gjöf IMFINZI. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá 10 mg/kg af IMFINZI (n = 476) eða 10 mg/kg af lyfleysu (n = 237) með innrennsli í bláæð á 2 vikna fresti í allt að 12 mánuði eða þar til óásættanleg eiturhrif komu fram eða staðfest versnun sjúkdóms. Slembiröðun var lagskipt m.t.t. kyns, aldurs (< 65 ára á móti ≥ 65 ára) og reykinga (reykir/reykir ekki). Við sjúkdómseftirlit eftir 12 mánuði var sjúklingum gefinn kostur á að fá meðferð endurtekna ef sjúkdómur hafði versnað. Mat á æxlum var gert á 8 vikna fresti fyrstu 12 mánuðina og síðan á 12 vikna fresti.

Sjúklingar tóku þátt án tillits til stöðu PD-L1 tjáningar. Tiltæk varðveitt sýni úr æxlisvef sem höfðu verið tekin fyrir krabbameinslyfja- og geislameðferð voru rannsökuð afturvirk m.t.t. PD-L1 tjáningar í æxlisfrumum með VENTANA PD-L1 (SP263) IHC greiningu. Af 713 slembiröðuðu sjúklingunum voru vefjasýni aðgengileg hjá 63% sjúklinga sem voru fullnægjandi m.t.t. gæða og umfangs til að ákvarða PD-L1 tjáningu og hjá 37% var staðan ekki þekkt.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og sérkennum sjúkdóms við upphaf hjá rannsóknarhópunum. Lýðfræðiupplýsingar allra þátttakendanna við upphaf var eftirfarandi: karlar (70%), aldur ≥ 65 ára (45%), aldur ≥ 75 ára (8%), hvítur kynstofn (69%), asískur kynstofn (27%), aðrir kynstofnar (4%), núverandi reykingamenn (16%), fyrrum reykingamenn (75%) þeir sem höfðu aldrei reykt (9%), ECOG færnis skor 0 (49%), ECOG færnis skor 1 (51%). Sérkenni sjúkdóms voru eftirfarandi: Stig IIIA (53%), stig IIIB (45%), vefjafræðilegir undirflokkar flöguþekjukrabbameins (46%), ekki flöguþekjukrabbameins (54%). Hjá 451 sjúklingi þar sem PD-L1 tjáning var aðgengileg voru 67% TC (æxlisfrumur) ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)] og 33% TC < 1%.

Tveir aðalendapunkturar rannsóknarinnar voru lifun án sjúkdómsversnunar (PFS, progression-free survival) og heildarlifun (OS, overall survival) með IMFINZI samanborið við lyfleysu. Aðrir verkunarendapunkturar voru PFS eftir 12 mánuði (PFS 12) og 18 mánuði (PFS 18) frá slembiröðun, og tími frá slembiröðun fram að síðari lifun án versnunar sjúkdóms (PFS2). PFS var metið með BICR (Blinded Independent Central Review) samkvæmt RECIST útgáfu 1.1.

Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktækar framfarir m.t.t. PFS hjá hópnum sem fékk meðferð með IMFINZI samanborið við lyfleysuhópinn [áhættuhlutfall (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65), $p < 0,0001$]. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir m.t.t. OS hjá IMFINZI hópnum miðað við lyfleysuhópinn [HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), $p = 0,00251$].

Í 5 ára eftirfylgnigreiningu, þar sem miðgildi eftirfylgni var 34,2 mánuðir, hélt IMFINZI áfram að sýna bætingu á OS og PFS samanborið við lyfleysu. Niðurstöður fyrir OS og PFS úr frumgreiningunni og eftirfylgnigreiningunni eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5. Niðurstöður verkunar í PACIFIC rannsókninni

	Frumgreining ^a		5 ára eftirfylgnigreining ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Lyfleysa (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Lyfleysa (n = 237)
OS				
Fjöldi dauðsfalla (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Miðgildi (mánuðir) (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- hliða p-gildi	0,00251			
OS eftir 24 mánuði (%) (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-gildi	0,005			
OS eftir 48 mánuði (%) (95% CI)			49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
OS eftir 60 mánuði (%) (95% CI)			42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)
PFS				
Fjöldi tilvika (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Miðgildi PFS^a (mánuðir) (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)
Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
p-gildi	$p < 0,0001$			
PFS eftir 12 mánuði (%) (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 eftir 18 mánuði (%) (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 eftir 48 mánuði (%) (95% CI)			35,0% (29,9%; 40,1%)	19,9% (14,4%; 26,1%)
PFS eftir 60 mánuði (%) (95% CI)			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
PFS2^c				
Miðgildi PFS2 (mánuðir) (95% CI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)			
p-gildi	$p < 0,0001$			

^a Frumgreining á PFS við lokadag gagnasöfnunar 13. febrúar 2017. Frumgreining á OS og PFS2 við lokadag 22. mars 2018.

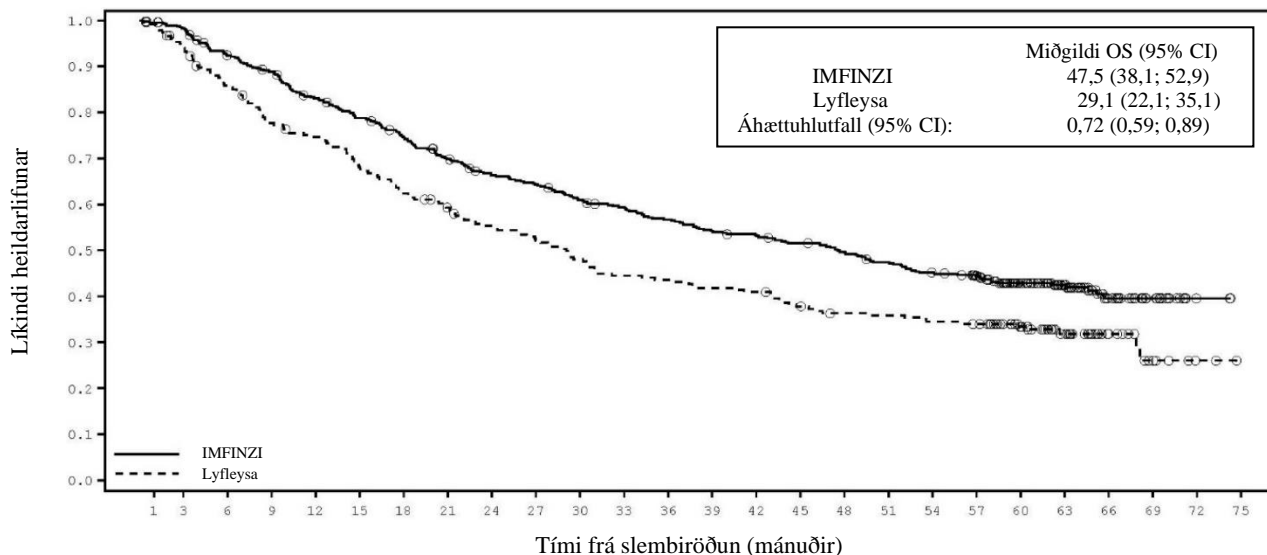
^b Eftirfylgnigreining á OS og PFS við lokadag gagnasöfnunar 11 janúar 2021.

^c PFS2 er skilgreint sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að dagsetningu síðari lifunar án versunar sjúkdóms (skilgreint samkvæmt hefðbundnum klínískum starfsvenjum á hverjum stað) eða dauðsfalls.

NR: Ekki náð

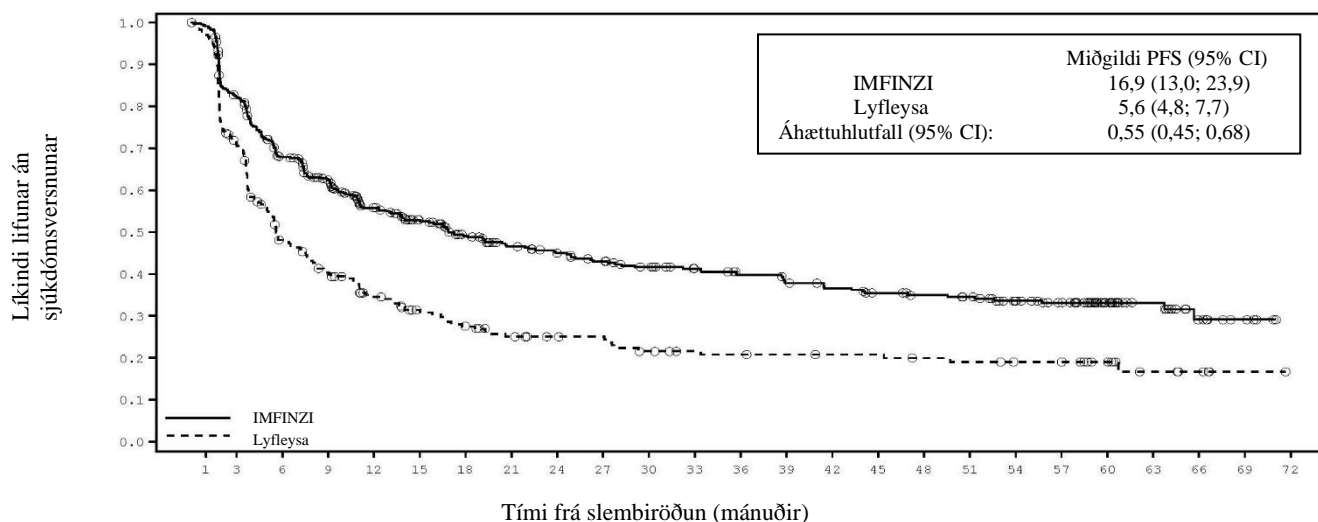
Kaplan-Meier gröf fyrir OS og PFS úr 5 ára eftirfylgnigreiningunni eru sýnd á myndum 1 og 2.

Mynd 1. Kaplan-Meier graf yfir OS



Fjöldi sjúklinga í hættu																										
Mánuður	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
Lyfleysa	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

Mynd 2 Kaplan-Meier graf yfir PFS



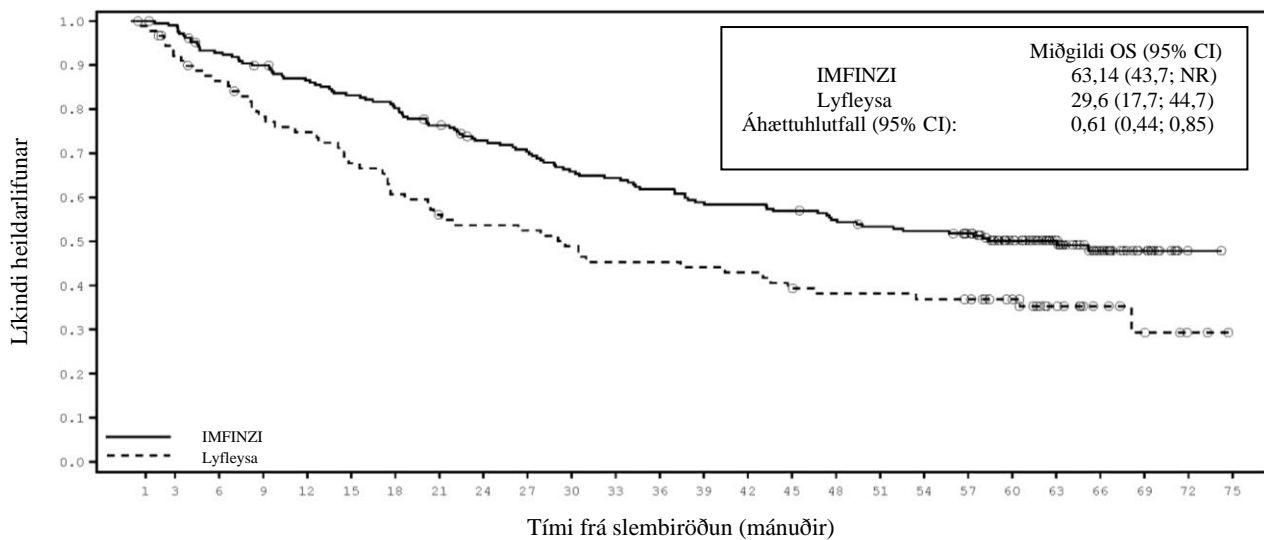
Fjöldi sjúklinga í hættu																										
Mánuður	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0	
Lyfleysa	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14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

Framfarir m.t.t. PFS og OS, sjúklingum sem fengu IMFINZI í hag samanborið við þá sem fengu lyfleysu, kom stöðugt fram hjá öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sem greindir voru, þar á meðal eftir þjóðerni, aldri, kyni, reykingasögu, stöðu EGFR stökkbreytinga og vefjafraði.

Eftirágreining á undirhóp m.t.t. PD-L1 tjáningar

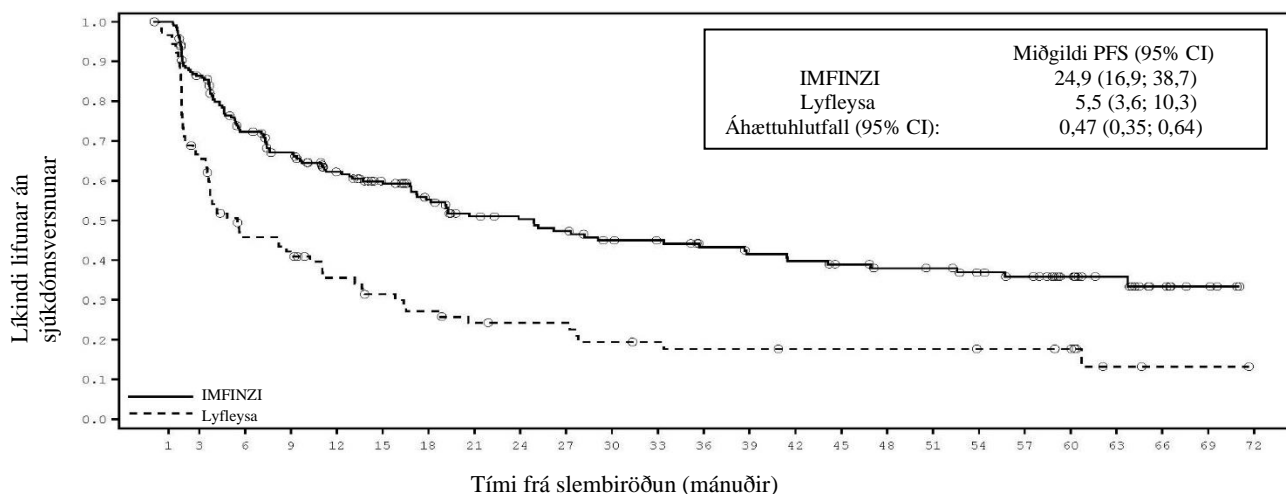
Viðbótargreining á undirhóp var gerð til að meta eftir PD-L1 tjáningu ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) og hjá sjúklingum þar sem ekki var hægt að meta PD-L1 stöðu (PD-L1 ekki þekkt). Niðurstöður fyrir PFS og OS úr 5 ára eftirfylgnigreiningunni eru teknar saman á myndum 3, 4, 5 og 6.

Mynd 3. Kaplan-Meier graf fyrir OS m.t.t. PD-L1 TC $\geq 1\%$



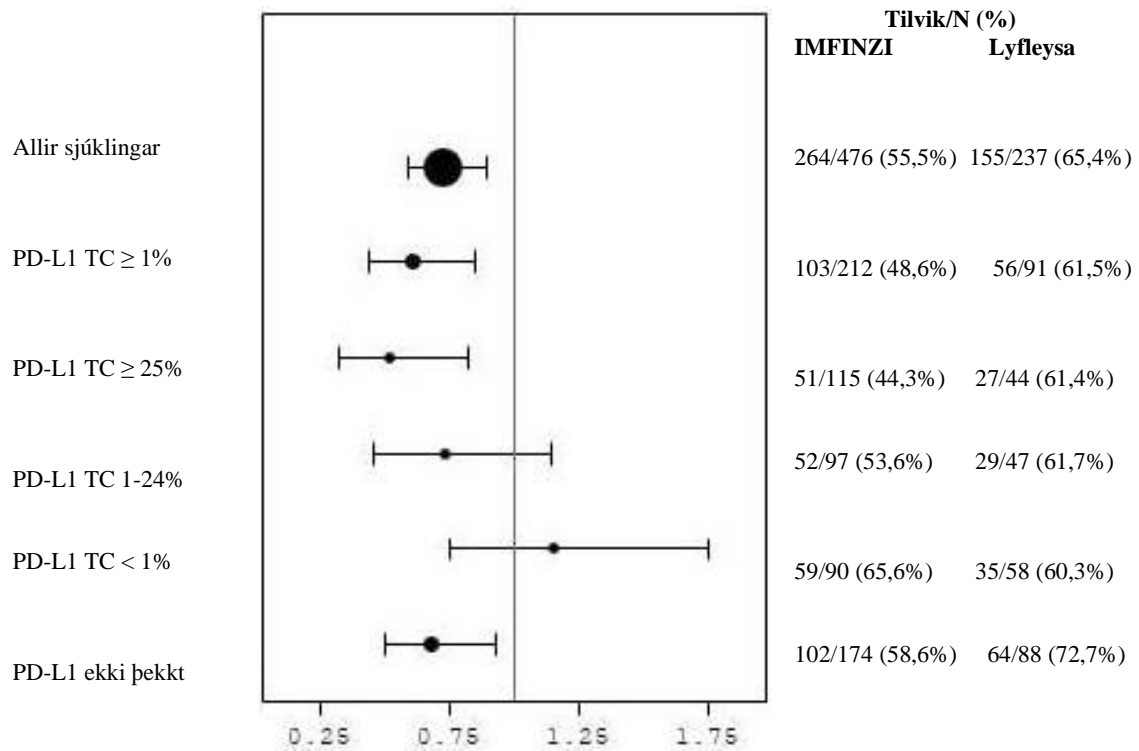
Fjöldi sjúklinga í hættu		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI		212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0
Lyfleysa		91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

Mynd 4. Kaplan-Meier graf fyrir PFS m.t.t. PD-L1 TC $\geq 1\%$

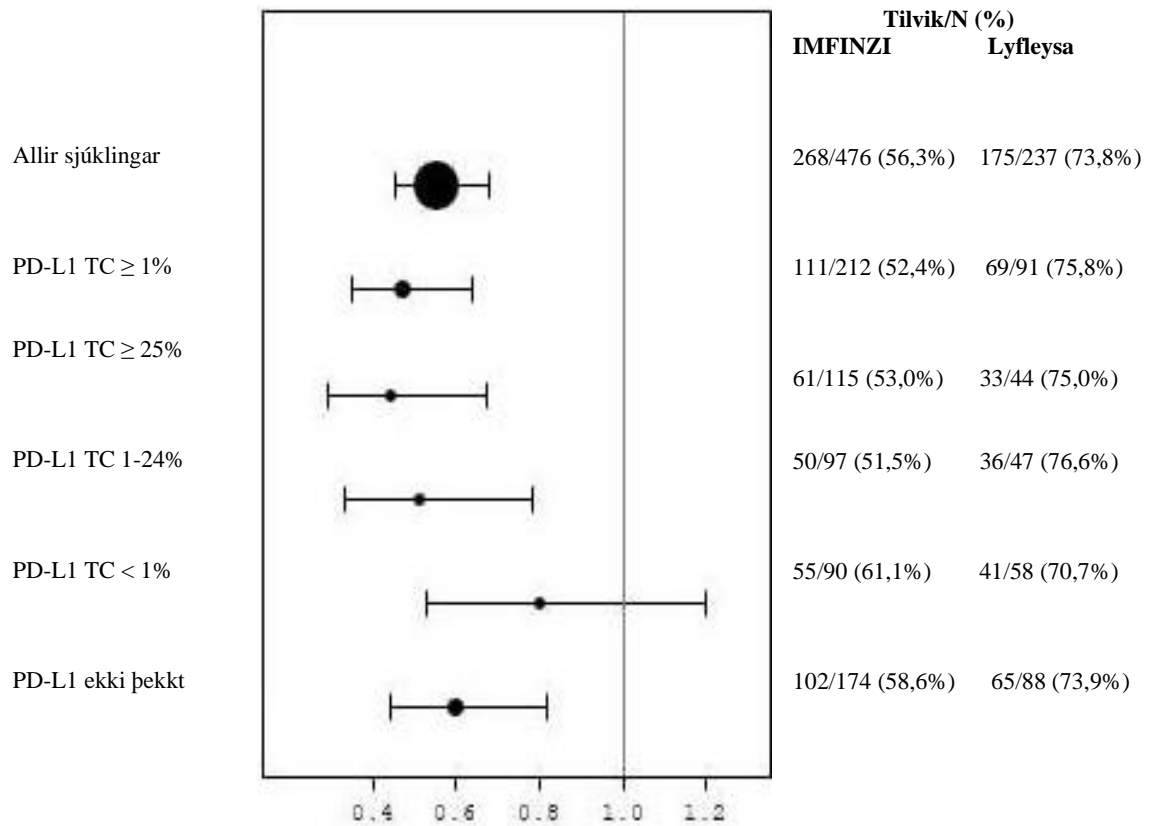


Fjöldi sjúklinga í hættu		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI		212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0
Lyfleysa		91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	9	9	8	8	7	2	1	1	0

Mynd 5. Forest graf fyrir OS m.t.t. PD-L1 tjáningar



Mynd 6. Forest graf fyrir PFS m.t.t. PD-L1 tjáningar



Heildaröryggi durvalumabs hjá undirhóp með PD-L1 TC \geq 1% var í samræmi við það sem var hjá þeim sem til stóð að meðhöndla (intent to treat population), einnig hjá undirhóp með PD-L1 TC < 1%.

Niðurstöður tilkynninga sjúklinga

Einkennum sem sjúklingar greindu frá, virkni og heilsutengd lífsgæði (HRQoL) var safnað með því að nota EORTC QLQ-C30 og hluta þess fyrir lungnakrabbamein (EORTC QLQ-LC13). LC13 og C30 var metið í upphafi, á 4 vikna fresti fyrstu 8 vikurnar og síðan á 8 vikna fresti þar til meðferðartímanum lauk eða notkun IMFINZI var hætt vegna eiturrhifa eða versunar sjúkdóms. Meðferðarhaldni var svipuð hjá hópunum sem fengu IMFINZI og lyfleysu (83% samanborið við 85,1% í heildina af útfylltum matsblöðum).

Í upphafi var enginn munur á einkennum sem sjúklingar greindu frá, virkni og heilsutengdum lífsgæðum hjá IMFINZI og lyfleysuhópunum. Allan rannsóknartímann og fram að viku 48 var enginn klínískur munur sem skipti máli á IMFINZI og lyfleysuhópunum hvað varðar einkenni, virkni og heilsutengd lífsgæði (metið eftir mismun sem var meiri en eða jafn 10 punktum).

NSCLC – POSEIDON rannsókn

POSEIDON var rannsókn sem var hönnuð til að meta verkun IMFINZI með eða án tremelimumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu. POSEIDON var slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn sem gerð var hjá 1.013 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum og án EGFR (vaxtarþáttarviðtaki í húðþekju) næmissökkbreytinga og ALK (anaplastic lymphoma kinase) erfðafraðilega litningagalla í æxli. Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum, staðfest með vefjasýni eða frumugreiningu, máttu taka þátt í rannsókninni. Sjúklingar höfðu áður hvorki fengið krabbameinslyfjameðferð né einhverja aðra altæka meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum. Fyrir slembiröðun, var staða PD-L1 í æxli staðfest með Ventana PD-L1 (SP263) prófi. Sjúklingar voru með WHO/ECOG (World Health Organization/Eastern Cooperative Oncology Group) færnis skor sem nam 0 eða 1 við skráningu í rannsóknina.

Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um virkan eða áður staðfestan sjálfsnæmissjúkdóm, virk og/eða ómeðhöndluð meinvörp í heila, sögu um ónæmisbrest, notkun altækra ónæmisbælandi lyfja innan 14 daga fyrir upphaf meðferðar með IMFINZI eða tremelimumabi, að undanskildum uppbótarskömmtum af altækum barksterum, virka berkla eða lifrabólgu B eða C eða HIV-sýkingu, og sjúklinga sem fengu lifandi veikluð bólu efni innan við 30 daga fyrir eða eftir upphaf á gjöf IMFINZI og/eða tremelimumabs (sjá kafla 4.4).

Slembiröðun var lagskipt m.t.t. PD-L1 tjáningar æxlisfruma (TC) ($TC \geq 50\%$ samanborið við $TC < 50\%$), sjúkdómsstigi (Stig IVA samanborið við Stig IVB, samkvæmt 8. útgáfu American Joint Committee on Cancer) og vefjafræði (ekki flöguþekjukrabbamein samanborið við flöguþekjukrabbamein).

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá:

- Hópur 1: IMFINZI 1.500 mg ásamt 75 mg af tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotur, fylgt eftir með IMFINZI 1.500 mg á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð. Fimmti skammturinn af 75 mg af tremelimumabi var gefinn í viku 16 með 6. skammtinum af IMFINZI.
- Hópur 2: IMFINZI 1.500 mg og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotur, fylgt eftir með IMFINZI 1.500 mg á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð.
- Hópur 3: Krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotur. Sjúklingar gátu fengið 2 meðferðarlotur til viðbótar (samþals 6 lotur eftir slembiröðun), samkvæmt klínísku mati rannsakanda.

Í hópunum þremur fengu sjúklingar eina af eftirfarandi krabbameinslyfjameðferðum sem byggðist á vefjafræði:

- Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem er ekki flöguþekjukrabbamein
 - Pemetrexed 500 mg/m² ásamt carboplatini sem nam AUC 5-6 eða cisplatini sem nam 75 mg/m² á 3 vikna fresti. Gefa mátti viðhaldsmeðferð með pemetrexedi, nema rannsakandi væri mótfallinn því.
- Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem er flöguþekjukrabbamein

- Gemcitabin sem nam 1.000 eða 1.250 mg/m² á dögum 1 og 8 ásamt cisplatíni sem nam 75 mg/m² eða carboplatíni sem nam AUC 5-6 á degi 1 á 3 vikna fresti.
- Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumgerð, sem er annaðhvort flöguþekjukrabbamein eða ekki
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² á dögum 1, 8, og 15 ásamt carboplatíni sem nam AUC 5-6 á degi 1 á 3 vikna fresti.

Gefnir voru allt að 5 skammtar af tremelimumabi nema ef sjúkdómur versnaði eða eiturrhif voru óásættanleg. Haldið var áfram með IMFINZI og pemetrexed viðhaldsmeðferð byggða á vefjafræði (þegar það átti við) þar til sjúkdómur versnaði eða eiturrhif voru óásættanleg.

Æxli voru metin í vikum 6 og 12 frá slembiröðun og eftir það á 8 vikna fresti þar til versnun sjúkdóms var staðfest. Mat á lifun fór fram á 2 mánaða fresti eftir að meðferð var hætt.

Tveir aðalendapunktur rannsóknarinnar voru PFS og OS fyrir IMFINZI + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu samanborið við eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu. Lykilaukaendapunktur voru PFS og OS fyrir IMFINZI + tremelimumab + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu og eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu. Aðrir aukaendapunktur voru hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) og lengd svörunar (DoR). PFS, ORR og DoR voru metin með því að nota BICR samkvæmt RECIST v1.1.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og sérkennum sjúkdóms hjá rannsóknarhópunum við upphaf. Lýðfræðiupplýsingar allra þátttakendanna við upphaf voru eftirfarandi: karlar (76,0%), aldur ≥ 65 ára (47,1%), aldur ≥ 75 ára (11,3%), miðgildi aldurs 64 ára (á bilinu 27 til 87 ára), hvítur kynstofn (55,9%), asískur kynstofn (34,6%), svartur kynstofn eða afrískur-amerískur kynstofn (2,0%), aðrir kynstofnar (7,6%), ekki af rómönskum kynstofni (84,2%), núverandi eða fyrrum reykingamenn (78,0%), WHO/ECOG færnis skor 0 (33,4%), WHO/ECOG færnis skor 1 (66,5%). Sérkenni sjúkdóms voru eftirfarandi: Stig IVA (50,0%), stig IVB (49,6%), vefjafræðilegir undirflokkar flöguþekjukrabbameins (36,9%), ekki flöguþekjukrabbameins (62,9%), meinvörp í heila (10,5%), PD-L1 tjáning TC ≥ 50% (28,8%), PD-L1 tjáning TC < 50% (71,1%).

Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktæka framför á OS fyrir IMFINZI + tremelimumab + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu samanborið við eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu. IMFINZI + tremelimumab + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu sýndi tölfræðilega marktæka framför á PFS samanborið við eingöngu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu. Niðurstöður eru teknar saman hér á eftir.

Tafla 6. Niðurstöður verkunar í POSEIDON rannsókninni

	Hópur 1: IMFINZI+tremelimumab + krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (n = 338)	Hópur 3: Krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu (n = 337)
OS^a		
Fjöldi dauðsfalla (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Miðgildi OS (mánuðir) (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-gildi ^c	0,00304	
PFS^a		
Fjöldi tilvika (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Miðgildi PFS (mánuðir) (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-gildi ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Algjör svörun n (%)	2 (0,6)	0

Hlutasvörun n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Miðgildi DoR (mánuðir) (95% CI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Greining á PFS við lokadag gagnasöfnunar 24. júlí 2019 (miðgildi eftirfylgni 10,15 mánuðir). Greining á OS við lokadag 12. mars 2021 (miðgildi eftirfylgni 34,86 mánuðir). Mörkin fyrir verkun (hópur 1 samanborið við hópur 3: PFS: 0,00735, OS 0,00797; 2-hliða) voru ákvörðuð með Lan-DeMets „alpha spending function“ sem fer nærri O’Brien Fleming aðferðinni. PFS var metið með BICR samkvæmt RECIST v1.1.

^b HR er reiknað út með Cox pH líkani sem er lagskipt eftir PD-L1, vefjafraði og sjúkdómsstigi.

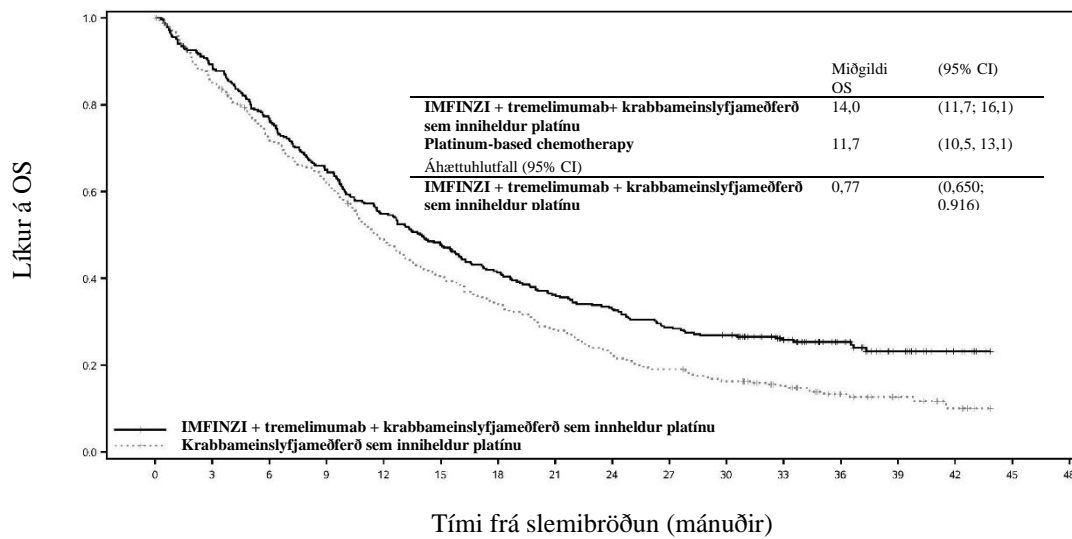
^c 2-hliða p-gildi byggt á log-rank prófi sem er lagskipt eftir PD-L1, vefjafraði og sjúkdómsstigi.

^d Staðfest hlutlæg svörun.

^e Eftirágreining.

NR = Ekki náð, CI = Öryggisbil

Mynd 7. Kaplan-Meier graf fyrir OS

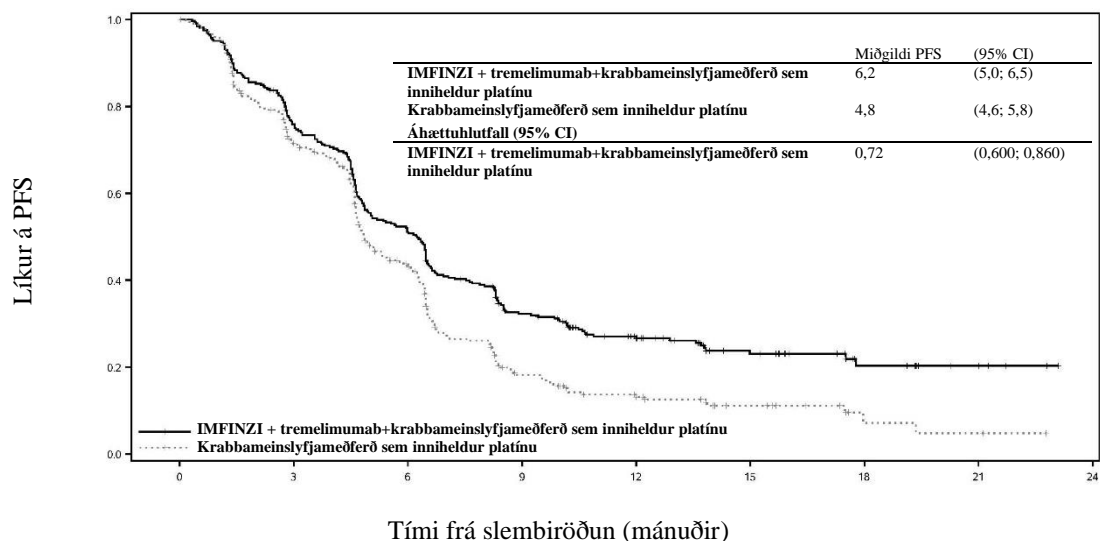


Fjöldi sjúklinga í hættu

Mánuðir

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

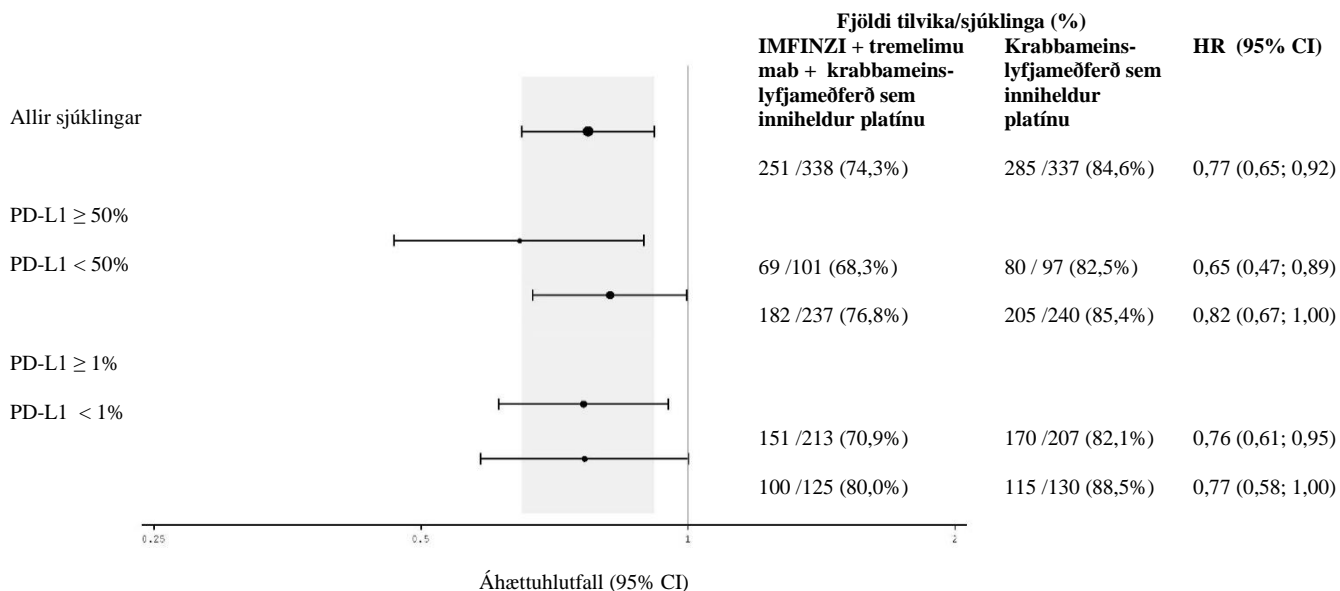
Mynd 8. Kaplan-Meier graf fyrir PFS



Fjöldi sjúklinga í hættu	Tími frá slembiröðun (mánuðir)								
Mánuðir	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Í mynd 9 eru teknar saman verkunarniðurstöður OS m.t.t. PD-L1 tjáningar í æxli í fyrirfram skilgreindum greiningum á undirhópum.

Mynd 9. Forest graf fyrir OS m.t.t. PD-L1 tjáningar fyrir IMFINZI + tremelimumab + krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu samanborið við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu



Aldraðir

Alls voru 75 sjúklingar 75 ára og eldri í hópnum sem fengu IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð (n=35) og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu eingöngu (n=40) í POSEIDON rannsókninni. Könnunaráhættuhlutfall 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) fyrir OS sást fyrir IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu samanborið við krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu hjá þessum undirhóp rannsóknarinnar. Vegna könnunareðlis þessarar undirhópagreiningar er ekki hægt að draga endanlegar ályktanir, en ráðlagt er að gæta varúðar þegar aldraðir sjúklingar fá þessa samsetningu.

SCLC – CASPIAN rannsókn

CASPIAN var rannsókn sem var hönnuð til að meta verkun IMFINZI með eða án tremelimumabs ásamt etoposídi og annaðhvort carboplatíni eða cisplatíni. CASPIAN var slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn sem gerð var hjá 805 sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, með ES-SCLC, WHO/ECOG færnis skor 0 eða 1, líkamsþyngd > 30 kg, voru hæfir til að fá krabbameinsmeðferð sem innihélt platínu sem fyrstavals meðferð við SCLC, með lífslíkur ≥ 12 vikur, með að minnsta kosti eina mælda vefjaskemmd (target lesion) samkvæmt RECIST 1.1 og nægilega starfsemi líffæra og beinmergs. Sjúklingar með meinvörp í heila án einkenna eða meðhönduð meinvörp í heila gátu tekið þátt. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um geislameðferð á brjósthol, sögu um virkan, frumkominn ónæmisbrest, sjálfsnæmissjúkdóm þ.m.t. hjákenni (paraneoplastic syndrome, PNS), virkan eða áður staðfestan sjálfsnæmis- eða bólgusjúkdóm, notkun altækra ónæmisbælandi lyfja innan 14 daga fyrir fyrsta meðferðarskammt að undanskildum uppbótar (physiological) skömmtum af altækum barksterum, virka berkla eða lifrabólgu B eða C eða HIV-sýkingu, og sjúklinga sem fengu lifandi veikluð bóluefni innan við 30 daga fyrir eða eftir upphaf á gjöf IMFINZI.

Slembiröðun var lagskipt m.t.t. fyrirhugaðrar platínumeðferðar (carboplatin eða cisplatin) í meðferðarlotu 1.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá:

- Hópur 1: IMFINZI 1.500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposid og annaðhvort carboplatin eða cisplatin.
- Hópur 2: IMFINZI 1.500 mg + etoposid og annaðhvort carboplatin eða cisplatin.
- Hópur 3: Annaðhvort carboplatin (AUC 5 eða 6 mg/ml/mín.) eða cisplatin (75-80 mg/m²) á degi 1 og etoposid (80-100 mg/m²) í bláæð á dögum 1, 2 og 3 í hverri 21-dags meðferðarlotu í 4 – 6 meðferðarlotur.

Fyrir sjúklinga sem var slembiraðað í hóp 1 og 2, var etoposid og annaðhvort cisplatin eða carboplatin takmarkað við 4 meðferðarlotur á 3 vikna fresti í kjölfar slembiröðunar. Haldið var áfram með IMFINZI einlyfjameðferð á 4 vikna fresti þar til sjúkdómur versnaði eða eiturrhif voru óásættanleg. Leyft var að halda áfram með IMFINZI einlyfjameðferð eftir að sjúkdómur versnaði ef sjúklingur var klínískt stöðugur og klínískur ávinningur var til staðar samkvæmt mati rannsakanda.

Sjúklingum sem var slembiraðað í hóp 3 máttu fá allt að 6 meðferðarlotur af etoposídi og annaðhvort carboplatíni eða cisplatíni. Eftir að meðferð með etoposídi + platínu var lokið, var PCI eingöngu leyft í hópi 3 samkvæmt ákvörðun rannsakanda.

Mat á æxlum fór fram í viku 6 og viku 12 frá slembiröðun og eftir það á 8 vikna fresti þar til versnun sjúkdóms var staðfest. Mat á lifun fór fram á 2 mánaða fresti eftir að meðferð var hætt.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar voru OS IMFINZI + etoposid + platína (hópur 2) samanborið við etoposid + platína eingöngu (hópur 3) og IMFINZI + tremelimumab + etoposid + platína (hópur 1) samanborið við etoposid + platínu eingöngu (hópur 3). Lykilaukaendapunktur var PFS. Aðrir aukaendapunktur voru ORR, OS og PFS markgildi og niðurstöður tilkynninga sjúklinga (PRO). PFS og ORR var metið með því að nota mat rannsakanda sem byggðist á RECIST v1.1.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og sérkennum sjúkdóms við upphaf hjá rannsóknarhópunum tveimur (268 sjúklingar í hópi 2 og 269 sjúklingar í hópi 3). Lýðfræðiupplýsingar allra þátttakendanna við upphaf var eftirfarandi: karlar (69,6%), aldur ≥ 65 ára (39,6%), miðgildi aldurs 63 ára (á bilinu 28 til 82 ára), hvítur kynstofn (83,8%), asískur kynstofn (14,5%), svartur kynstofn eða afrískur-amerískur kynstofn (0,9%), aðrir kynstofnar (0,6%), ekki af rómönskum kynstofni (96,1%), núverandi eða fyrrum reykingamenn (93,1%), þeir sem höfðu aldrei reykt (6,9%), WHO/ECOG færnis skor 0 (35,2%), WHO/ECOG færnis skor 1 (64,8%), stig IV 90,3%, 24,6% sjúklinga fengu cisplatin og 74,1% sjúklinga fengu carboplatin. Í hópi 3 fengu 56,8% sjúklinga 6 meðferðarlotur af etoposídi + platínu og 7,8% sjúklingu fengu PCI.

Í fyrirfram ákveðinni milligreiningu (frumgreining) sýndi rannsóknin tölfræðilega marktæka bætingu á OS fyrir IMFINZI + etoposid + platínu (hópur 2) samanborið við etoposid + platínu eingöngu (hópur 3) [HR=0,73 (95% CI: 0,591; 0,909), p=0,0047]. Þó að það hafi ekki verið formlega prófað fyrir marktækni sýndi IMFINZI + etoposid + platína fram á bætingu á PFS samanborið við etoposid + platína eingöngu [HR=0,78 (95% CI: 0,645; 0,936)].

Niðurstöður með tilliti til PFS, ORR og DoR úr fyrirfram ákveðinni lokagreiningu (lokadagur gagnasöfnunar: 27. janúar 2020) eru teknar saman í töflu 7. Kaplan-Meier graf fyrir PFS er sýnt á mynd 11.

Niðurstöður með tilliti til OS úr fyrirfram ákveðinni langtíma eftirfylgnigreiningu á OS (lokadagur gagnasöfnunar: 22. mars 2021) (miðgildi eftirfylgni: 39,3 mánuðir) eru sýndar í töflu 7. IMFINZI + etoposid + platína (hópur 2) samanborið við etoposid + platína (hópur 3) sýndi áfram fram á viðvarandi framfarir með tilliti til OS. Kaplan-Meier graf fyrir OS er sýnt á mynd 10.

Tafla 7. Niðurstöður verkunar í CASPIAN rannsókninni

	Lokagreining ^a		Langtíma eftirfylgnigreining ^b	
	Hópur 2: IMFINZI + etoposid og annaðhvort carboplatin eða cisplatin (n=268)	Hópur 3: etoposid + og annaðhvort carboplatin eða cisplatin (n=269)	Hópur 2: IMFINZI + etoposid og annaðhvort carboplatin eða cisplatin (n=268)	Hópur 3: etoposid + og annaðhvort carboplatin eða cisplatin (n=269)
OS				
Fjöldi dauðsfalla (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Miðgildi OS (mánuðir) (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-gildi ^d	0,0032		0,0003	
OS eftir 18 mánuði (%) (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 eftir 36 mánuði (%) (95% CI)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Fjöldi tilvika (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Miðgildi PFS (mánuðir) (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95% CI) ^e	0,80 (0,665; 0,959)			
PFS eftir 6 mánuði (%) (95% CI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
PFS eftir 12 mánuði (%) (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)		
Algjör svörun n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Hlutasvörun n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Miðgildi DoR (mánuðir) (95% CI)^{e,f}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

^a Lokagreining PFS, ORR og DoR við lokadag gagnasöfnunar 27. janúar 2020.

^b Langtíma eftirfylgnigreining á OS við lokadag gagnasöfnunar 22. mars 2021.

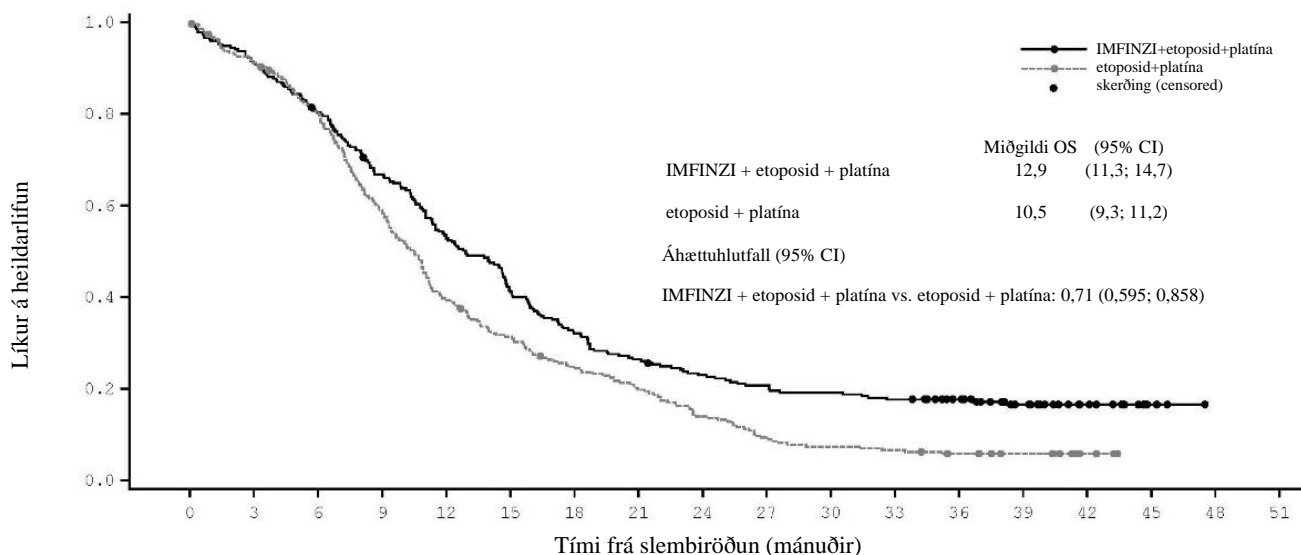
^c Greiningin var gerð með lagskiptu log-rank prófi, aðlagð að fyrirhugaðri platínumeðferð í meðferðarlotu 1 (carboplatin eða cisplatin), og með rank-prófi fyrir tengslaáðferð (association approach).

^d Við milligreiningu (lokadagur gagnasöfnunar 11 mars 2019) var OS p-gildi 0,0047, sem nær mörkum fyrir tölfraðilega marktækni 0,0178 fyrir 4% heildar 2 hliða alpha, byggt á Lan-DeMeths „alpha spending function“ með O'Brien Fleming afmörkun með raunverulegum fjölda tilvika.

^e Staðfest hlutlæg svörun.

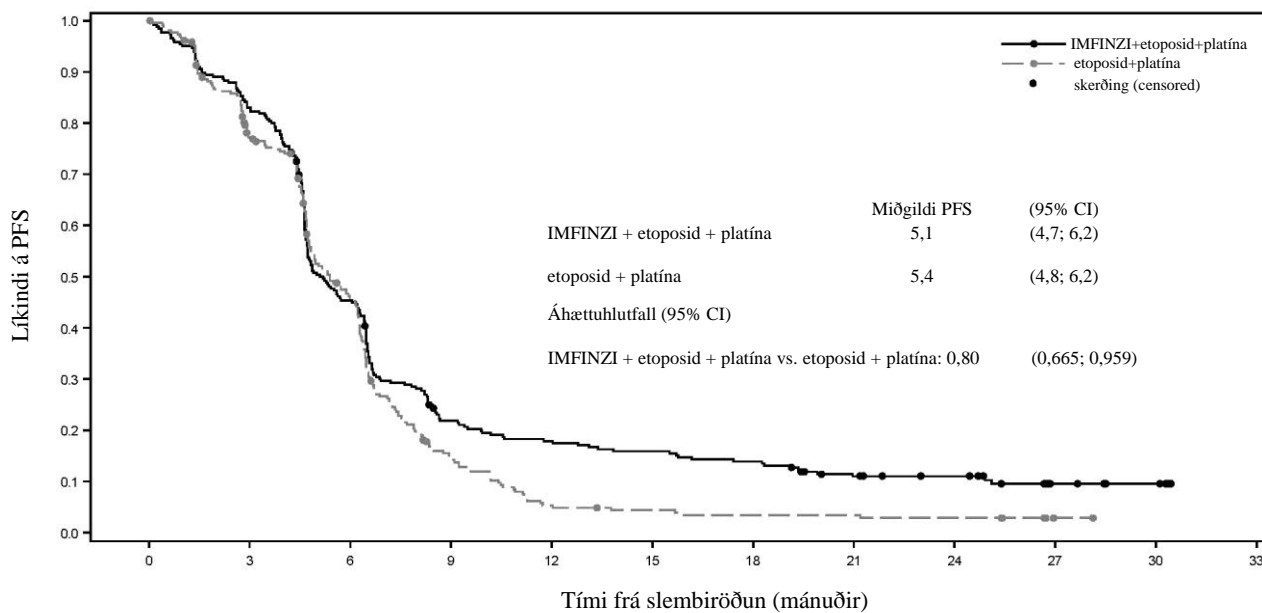
^f Eftirágreining.

Mynd 10. Kaplan-Meier graf fyrir OS



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

Mynd 11. Kaplan-Meier graf fyrir PFS



Fjöldi sjúklinga í hættu	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposid + platína	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposid + platína	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Greining undirhópa

Bætingar á heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI + etoposid + platínu í hag samanborið við þá sem fengu etoposid + platínu eingöngu, sáust stöðugt í fyrirframskilgreindu undirhópunum, sem byggðust á lýðfræðiupplýsingum, landfræðilegri staðsetningu, notkun carboplatins eða cisplatins og sérkennum sjúkdóms.

Krabbamein í gallvegi – TOPAZ-1 rannsóknin

TOPAZ-1 var rannsókn sem var hönnuð til að meta verkun IMFINZI með gemcitabini og cisplatini. TOPAZ-1 var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá 685 sjúklingum með krabbamein í gallvegi sem er óskurðtækt eða með meinvörpum (þ.m.t. gallrásakrabbamein innan og utan lifrar og krabbamein í gallblöðru) og ECOG færnis skor 0 eða 1. Sjúklingar höfðu ekki áður fengið meðferð við krabbameini sem var óskurðtækt eða með meinvörpum. Sjúklingar þar sem sjúkdómur kom aftur fram > 6 mánuðum eftir aðgerð og/eða eftir að viðbótarmeðferð var lokið voru með í rannsókninni. Sjúklingar þurftu að vera með nægilega starfsemi líffæra og beinmergs, og ásættanleg gildi bilirúbíns í sermi ($\leq 2,0$ x efri eðlileg mörk (ULN)), og ráða þurfti bót á klínískt marktækri gallteppu fyrir slembiröðun ef hún var til staðar.

Rannsóknin útilokaði sjúklinga með krabbamein í lifrar- og brisrásarbiðu (ampullary), með meinvörp í heila, virkan eða áður staðfestan sjálfsnæmis- eða bólgusjúkdóm, HIV-sýkingu eða virkar sýkingar, þ.m.t. berkla eða lifrabólgu C og sjúklinga sem höfðu notað eða notuðu ónæmisbælandi lyf innan 14 daga fyrir fyrsta skammtinn af IMFINZI. Sjúklingar með lifrabólgu B máttu taka þátt í rannsókninni ef þeir voru á meðferð með veirulyfjum.

Slembiröðun var lagskipt m.t.t. sjúkdómsstöðu (óskurðtækt samanborið við endurkomu) og staðsetningar frumæxlis (gallrásakrabbamein innan lifrar samanborið við gallrásakrabbamein utan lifrar samanborið við krabbamein í gallblöðru).

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá:

- Hópur 1: IMFINZI 1.500 mg gefið á degi 1 + gemcitabin 1.000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² (hvort um sig gefið á dögum 1 og 8) á 3 vikna fresti (21 dags fresti) í allt að 8 meðferðarlotur, fylgt eftir með IMFINZI 1.500 mg á 4 vikna fresti þar til sjúkdómur versnar eða óásættanleg eiturhrif koma fram, eða
- Hópur 2: Lyfleysa gefin á degi 1 + gemcitabin 1.000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² (hvort um sig gefið á dögum 1 og 8) á 3 vikna fresti (21 dags fresti) í allt að 8 meðferðarlotur, fylgt eftir með lyfleysu á 4 vikna fresti þar til sjúkdómur versnar eða óásættanleg eiturhrif koma fram.

Mat á æxlum fór fram á 6 vikna fresti á fyrstu 24 vikunum frá slembiröðun og eftir það á 8 vikna fresti þar til versnun sjúkdóms var staðfest.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar voru heildarlifun (OS), lykilaukaendapunktur var PFS. Aðrir aukaendapunktur voru ORR, DoR og niðurstöður tilkynninga sjúklinga (PRO). PFS, ORR og DoR voru metin með því að nota mat rannsakanda sem byggðist á RECIST v1.1.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og sérkennum sjúkdóms við upphaf hjá rannsóknarhópunum tveimur (341 sjúklingur í hópi 1 og 344 sjúklingar í hópi 2). Lýðfræðiupplýsingar allra þátttakendanna við upphaf voru eftirfarandi: karlar (50,4%), aldur < 65 ára (53,3%), hvítur kynstofn (37,2%), asískur kynstofn (56,4%), svartur kynstofn eða afrískur-amerískur kynstofn (2,0%), aðrir kynstofnar (4,2%), ekki af rómönskum kynstofni (93,1%), ECOG færnis skor 0 (49,1%) samanborið við færnis skor 1 (50,9%), staðsetning frumæxlis (gallrás innan lifrar 55,9%, gallrás utan lifrar 19,1% og gallblaðra 25,0%), sjúkdómsstaða [endurkoma (19,1%) samanborið við óskurðtækt (80,7%), með meinvörpum (86,0%) samanborið við staðbundið langt gengið (13,9%)]. PD-L1 tjáning var metin í æxlis- og ónæmisfrumum með Ventana PD-L1 (SP263) greiningu og TAP (tumour area positivity) algóritma, 58,7% sjúklinga voru með TAP $\geq 1\%$ og 30,1% TAP < 1%.

OS og PFS voru formlega prófuð í fyrirfram ákveðinni milligreiningu (lokadagur gagnasöfnunar 11. ágúst 2021) með miðgildi eftirfylgni 9,8 mánuði. Niðurstöður verkunar eru í töflu 8 og á mynd 13. Fullnusta OS var 62% og fullnusta PFS var 84%. IMFINZI + krabbameinslyfjameðferð (hópur 1) sýndi tölfræðilega marktæka framför samanborið við lyfleysu + krabbameinslyfjameðferð (hópur 2) hvað varðar OS og PFS.

Tafla 8. Niðurstöður verkunar í TOPAZ-1 rannsókninni^a

	IMFINZI + gemcitabin og cisplatin (n=341)	Lyfleysa + gemcitabin og cisplatin (n=344)
OS		
Fjöldi dauðsfalla (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Miðgildi OS (mánuðir) (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-gildi ^{c,d}	0,021	
Miðgildi eftirfylgni hjá öllum sjúklingum (mánuðir)	10,2	9,5
PFS		
Fjöldi tilvika (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Miðgildi PFS (mánuðir) (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-gildi ^{c,e}	0,001	
Miðgildi eftirfylgni hjá öllum sjúklingum (mánuðir)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Algjör svörun n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Hlutasvörun n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Miðgildi DoR (mánuðir) (95% CI)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Greining við lokadag gagnasöfnunar 11. ágúst 2021.

^b Reiknað út með Kaplan-Meier tækni. CI fyrir miðgildi byggt á Brookmeyer-Crowley aðferð.

^c Greining á HR var gerð með lagskiptu Cox hlutfallslegu áhættulíkani og 2-hliða p-gildi er byggt á lagskiptu log-rank prófi, eru aðlöguð að sjúkdómsstöðu og staðsetningu frumæxlis.

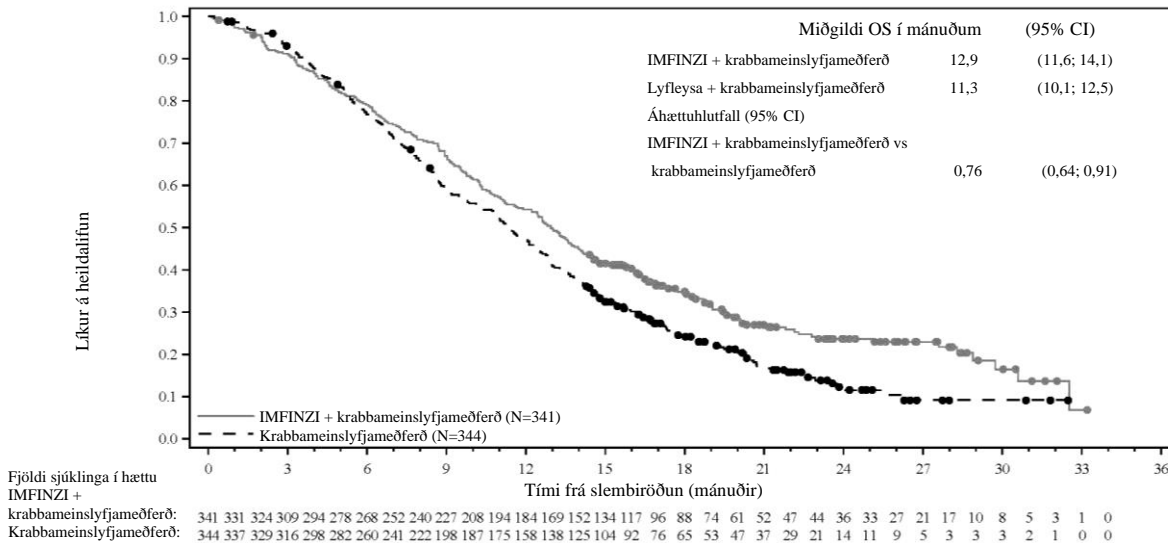
^d Við milligreiningu (lokadagur gagnasöfnunar 11. ágúst 2021) var OS p-gildi 0,021, sem nær mörkum fyrir tölfræðilega marktækni 0,03 fyrir 4,9% heildar 2-hliða alpha, byggt á Lan-DeMeths „alpha spending function“ með O'Brien Fleming afmörkun með raunverulegum fjölda tilvika.

^e Við milligreiningu (lokadagur gagnasöfnunar 11. ágúst 2021) var PFS p-gildi 0,001, sem nær mörkum fyrir tölfræðilega marktækni 0,0481 fyrir 4,9% heildar 2-hliða alpha, byggt á Lan-DeMeths „alpha spending function“ með Pocock afmörkun með raunverulegum fjölda tilvika.

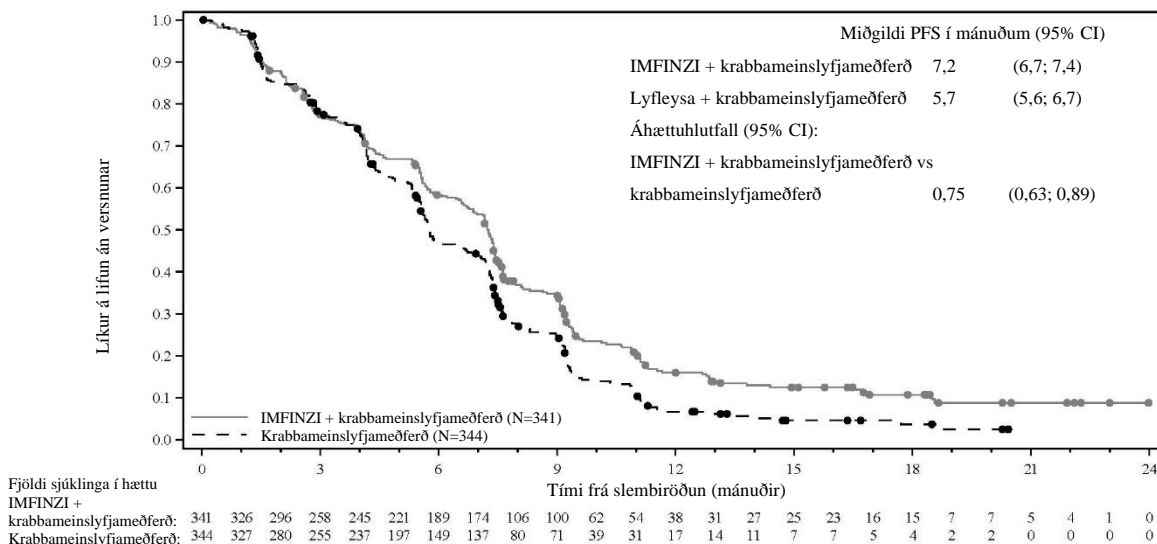
^f Staðfest hlutlæg svörun.

Fyrirfram ákveðin viðbótareftirfylnigreining á OS (lokadagur gagnasöfnunar 25. febrúar 2022) var gerð 6,5 mánuðum eftir milligreininguna og þar var fullnusta OS 77%. IMFINZI + krabbameinslyfjameðferð hélt áfram að sýna bætingu á OS samanborið við krabbameinslyfjameðferð eingöngu [HR=0,76; (95% CI: 0,64; 0,91)] og miðgildi eftirfylgni hækkaði í 12 mánuði.

Mynd 12: Kaplan-Meier graf fyrir OS, eftirfylgnigreining á OS við lokadag gagnasöfnunar 25. febrúar 2022



Mynd 13: Kaplan-Meier graf fyrir PFS, ályktunar (frum) greining við lokadag gagnasöfnunar 11. ágúst 2021



Lifrarfrumkrabbamein - HIMALAYA rannsóknin

Verkun IMFINZI sem einlyfjameðferð og þegar það er gefið ásamt stökum 300 mg skammti af tremelimumabi var metin í HIMALAYA rannsókninni sem var slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn hjá sjúklingum með staðfest, óskurðtækt lifrarfrumkrabbamein sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð við lifrarfrumkrabbameini. Í rannsókninni voru sjúklingar með BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) af stigi C eða B (gátu ekki undirgengist staðbundnar meðferðir) og af Child-Pugh flokki A.

Rannsóknin útilokaði sjúklinga með meinvörp í heila eða sögu um meinvörp í heila, samhliðasýkingu af völdum lifrabólguveiru B eða C; virka eða áður staðfesta blæðingu í meltingarvegi á síðustu 12 mánuðum; vökvasöfnun í kviðarholi (ascites) sem þarfnadist inngripa annarra en lyfja á síðustu 6 mánuðum; lifrarheilakvilla á síðustu 12 mánuðum áður en meðferð hófst; virka eða áður staðfesta sjálfsnæmis- eða bólgusjúkdóma.

Sjúklingar með vélindaæðahnúta tóku þátt að undanskildum þeim sem voru með virka eða áður staðfesta blæðingu í meltingarvegi á síðustu 12 mánuðum áður en þátttaka í rannsókninni hófst.

Slembiröðun var lagskipt eftir íferð í stórar æðar (macrovascular invasion, MVI) (já samanborið við nei), uppruna lifrarsjúkdóms (staðfest lifrabólguveira B samanborið við staðfesta lifrabólguveiru C samanborið við annað) og ECOG færnis skor (0 samanborið við 1). Í HIMALAYA rannsókninni var 1.171 sjúklingi slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá:

- IMFINZI: durvalumab 1500 mg á 4 vikna fresti.
- Stakan 300 mg skammt af tremelimumabi + IMFINZI 1500 mg; fylgt eftir með IMFINZI 1500 mg á 4 vikna fresti.
- Sorafenib 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Mat á æxlum var gert á 8 vikna fresti fyrstu 12 mánuðina og síðan á 12 vikna fresti eftir það. Mat á lifun fór fram í hverjum mánuði fyrstu 3 mánuðina eftir að meðferð var hætt og síðan á 2 mánaða fresti eftir það.

Aðalendapunkturinn var yfirburðir fyrir heildarlifun við samanburð á IMFINZI gefnu ásamt stökum skammti af tremelimumabi samanborið við sorafenib. Aðalaukaendapunktur voru ekki lakari heildarlifun fylgt eftir með betri heildarlifun fyrir samanburðinn á IMFINZI og sorafenibi. Aðrir aukaendapunktur voru PFS, ORR og DoR samkvæmt mati rannsakanda sem byggðist á RECIST v1.1.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og sérkennum sjúkdóms við upphaf hjá rannsóknarhópunum. Lýðfræðiupplýsingar allra þátttakendanna við upphaf voru eftirfarandi: karlar (83,7%), aldur < 65 ára (50,4%), hvítur kynstofn (44,6%), asískur kynstofn (50,7%), svartur kynstofn eða afrískur-amerískur kynstofn (1,7%), aðrir kynstofnar (2,3%), ECOG færnis skor 0 (62,6%); Child-Pugh flokkur A (99,5%), íferð í stórar æðar (25,2%), dreifing krabbameins út fyrir lifur (53,4%), upphafsgildi AFP < 400 ng/ml (63,7%), upphafsgildi AFP ≥ 400 ng/ml (34,5%), uppruni veirusýkingar; lifrabólga B (30,6%), lifrabólga C (27,2%), engin sýking (42,2%), hægt að meta gögn um PD-L1 (86,3%), PD-L1 TAP ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263) greining].

Niðurstöður eru teknar saman í töflu 9, á mynd 14 og mynd 15.

Tafla 9. Niðurstöður verkunar í HIMALAYA rannsókninni fyrir IMFINZI ásamt stökum 300 mg skammti af tremelimumabi og IMFINZI sem einlyfjameðferð samanborið við sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Tímalengd eftirfylgni			
Miðgildi eftirfylgni (mánuðir) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Fjöldi dauðsfalla (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Miðgildi OS (mánuðir) (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-gildi ^d	0,0035		-
HR (95% CI) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Fjöldi tilvika (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Miðgildi PFS (mánuðir) (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)

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Algjör svörun n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Hlutasvörun n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Miðgildi DoR (mánuðir)	22,3	18,4	16,8

^a Reiknað út með víxlaðri Kaplan-Meier tækni (þar sem mæling á skerðingu er víxlað).

^b Byggt á lagskiptu Cox líkani, aðlagð fyrir meðferð, uppruna lifrarsjúkdóms (HBV samanborið við HCV samanborið við annað), ECOG (0 samanborið við 1).

^c Framkvæmt með lagskiptu log-rank prófi, aðlagð fyrir meðferð, uppruna lifrarsjúkdóms (HBV samanborið við HCV samanborið við annað), ECOG (0 samanborið við 1) og íferð í stórar æðar (já eða nei).

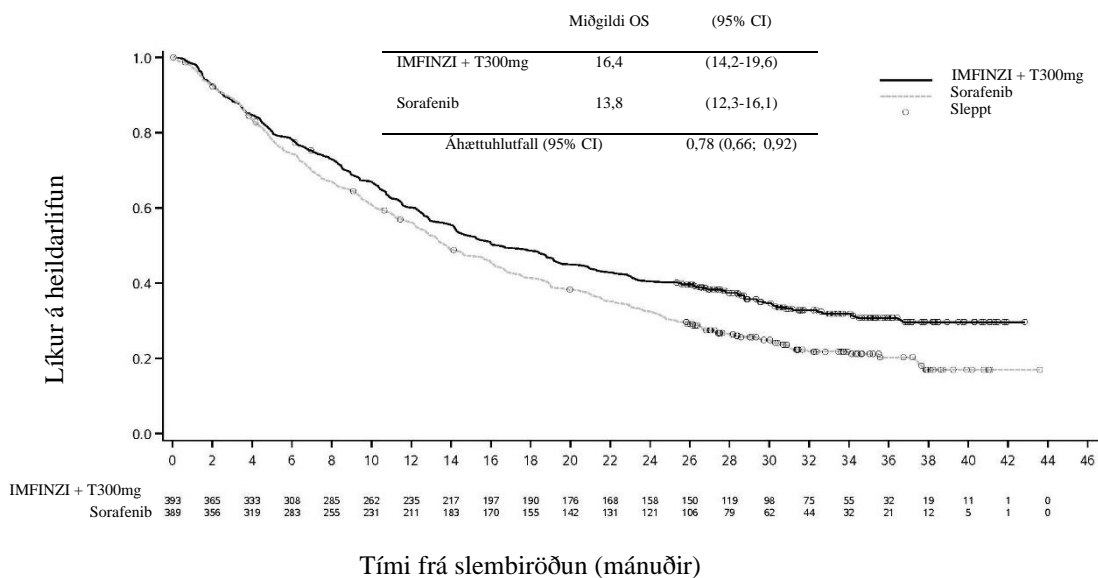
^d Byggt á Lan-DeMets alfa eyðslufalli (alpha spending function) með mörkum af O'Brien Fleming gerð og raunverulegum fjölda tilvika sem sáust, mörkin fyrir tölfraðilega marktækni fyrir IMFINZI + tremelimumab 300 mg samanborið við sorafenib voru 0,0398 (Lan^oand^oDeMets 1983).

^e Mörk fyrir ekki lakara HR (IMFINZI samanborið við sorafenib) eru 1,08 með 95,67% öryggisbili byggt á Lan-DeMets alfa eyðslufalli (alpha spending function) með mörkum af O'Brien Fleming gerð og raunverulegum fjölda tilvika sem sáust (Lan^oand^oDeMets 1983). P-gildi byggt á prófun á yfirburðum IMFINZI samanborið við sorafenib var 0,0674 og náði ekki tölfraðilegri marktækni.

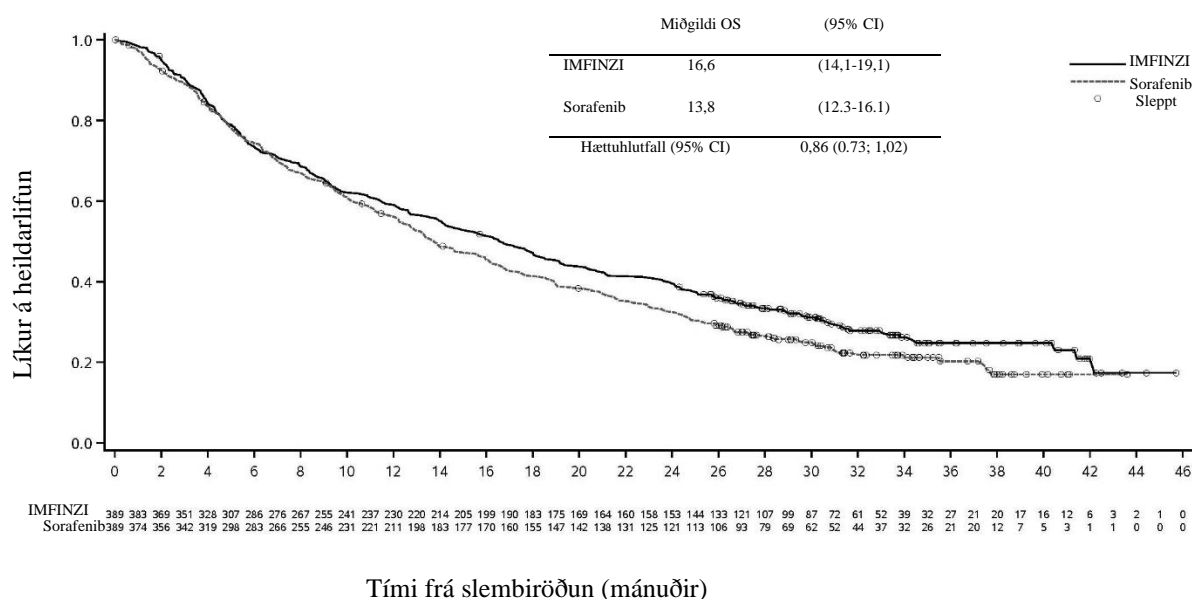
^f Staðfest hlutlæg svörun

CI=Öryggisbil

Mynd 14. Kaplan-Meier graf fyrir OS fyrir IMFINZI þegar það er gefið ásamt stökum skammti af tremelimumabi 300 mg



Mynd 15. Kaplan-Meier graf fyrir OS fyrir IMFINZI einlyfjameðferð



Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IMFINZI ásamt tremelimumabi hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Rannsókn D419EC00001 var fjölsetra, opin rannsókn á skömmtum og stækkun skammta þar sem lagt var mat á öryggi, grunnverkun og lyfjahvörf IMFINZI ásamt tremelimumabi fylgt eftir með IMFINZI einlyfjameðferð, hjá sjúklingum á barnsaldri með langt gengin illkynja föst æxli (nema frumkomin æxli í miðtaugakerfi) þar sem sjúkdómur hafði versnað og engin hefðbundin meðferð er til. Í rannsókninni tóku þátt 50 sjúklingar á aldrinum 1 til 17 ára með frumkomin æxli af eftirfarandi gerðum: taugakímsæxli, föst æxli og sarkmein. Sjúklingar fengu annaðhvort IMFINZI 20 mg/kg ásamt trememilumabi 1 mg/kg eða IMFINZI 30 mg/kg ásamt trememilumabi 1 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, fylgt eftir með IMFINZI einlyfjameðferð á 4 vikna fresti. Í fasanum þar sem skammtur var ákvarðaður var ein lota af IMFINZI einlyfjameðferð gefin fyrir samsetta meðferð með IMFINZI og trememilumabi. Átta sjúklingar í þessum fasa hættu hins vegar meðferð áður en þeir fengu trememilumab. Af 50 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni fengu því 42 sjúklingar IMFINZI ásamt trememilumabi og 8 sjúklingar fengu eingöngu IMFINZI. Í fasanum þegar skammtur var stækkaður var ORR 5,0% (1/20 sjúklingum) þegar hægt var að greina svörum. Engin ný öryggisboð komu fram miðað við þekkt öryggi IMFINZI ásamt tremelimumabi hjá fullorðnum. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf durvalumabs voru metin fyrir IMFINZI eitt og sér, ásamt krabbameinslyfjameðferð, ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu og ásamt tremelimumabi.

Lyfjahvörf durvalumabs voru rannsökuð hjá 2.903 sjúklingum með föst æxli með skömmtum á bilinu frá 0,1 til 20 mg/kg, gefið í bláæð einu sinni á tveggja, þriggja eða fjögurra vikna fresti sem einlyfjameðferð. Lyfjahvarfaúsetning jókst meira en skammtahlutfall (ólínuleg lyfjahvörf) við skammta < 3 mg/kg og í hlutfalli við skammta (línuleg lyfjahvörf) við skammta ≥ 3 mg/kg. Jafnvægi var náð eftir um það bil 16 vikur. Á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum sem tók til 1.878 sjúklinga sem fengu durvalumab sem einlyfjameðferð á skammtabilinu ≥ 10 mg/kg á 2 vikna fresti var margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi (V_{ss}) 5,64 l. Úthreinsun durvalumabs (CL) minnkaði með tímanum sem leiddi til að margfeldismeðaltal úthreinsunar við jafnvægi (CL_{ss}) var 8,16 ml/klst. á degi 365; minnkun í CL_{ss} var ekki talin skipta klínísku máli. Lokahelmingunartíminn ($t_{1/2}$), á grundvelli CL í upphafi, var um það bil 18 dagar. Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahvörfum durvalumabs sem einlyfjameðferð, ásamt krabbameinslyfjameðferð, ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínu og ásamt tremelimumabi. Aðal

brothvarfsleiðir durvalumabs eru próteinniðurbrot innan áfrumukerfis eða marksækin dreifing og brothvarf.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur (19-96 ára), líkamsþyngd (31-149 kg), kyn, lyfjamótefni til staðar, albúmín gildi, LDH gildi, kreatínín gildi, leysanlegt PD-L1, gerð æxlis, kynþáttur eða ECOG skor höfðu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf durvalumabs.

Skert nýrnastarfsemi

Væg (kreatínín úthreinsun (CrCl) 60 til 89 ml/mín.) og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun (CrCl) 30 til 59 ml/mín.) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf durvalumabs. Áhrif verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi (CrCl 15 til 29 ml/mín.) á lyfjahvörf durvalumabs eru ekki þekkt, en þar sem úthreinsun IgG einstofna mótefna er ekki fyrst og fremst um nýru er ekki gert ráð fyrir að breyting á nýrnastarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir durvalumabi.

Skert lifrarstarfsemi

Væg skerðing á lifrarstarfsemi (bilirúbín \leq ULN og ASAT $>$ ULN eða bilirúbín $>$ 1,0 til $1,5 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er) eða miðlungsmikil skerðing á lifrarstarfsemi (bilirúbín $>$ 1,5 til $3 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf durvalumabs. Áhrif verulegrar skerðingar á lifrarstarfsemi (bilirúbín $>$ 3,0 \times ULN og hvað ASAT sem er) á lyfjahvörf durvalumabs eru ekki þekkt en þar sem úthreinsun IgG einstofna mótefna er ekki fyrst og fremst um lifur er ekki gert ráð fyrir að breyting á lifrarstarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir durvalumabi.

Börn

Lyfjahvörf durvalumabs ásamt tremelimumabi voru metin í rannsókn með 50 sjúklingum á aldrinum 1 til 17 ára í rannsókn D419EC00001. Sjúklingar fengu annaðhvort durvalumab 20 mg/kg ásamt trememilumabi 1 mg/kg eða durvalumab 30 mg/kg ásamt trememilumabi 1 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, fylgt eftir með durvalumab einlyfjameðferð á 4 vikna fresti. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var altæk útsetning fyrir durvalumabi hjá börnum \geq 35 kg sem fengu durvalumab 20 mg/kg á 4 vikna fresti svipuð útsetningu hjá fullorðnum sem fá durvalumab 20 mg/kg á 4 vikna fresti, en hjá börnum (\geq 35 kg) sem fengu durvalumab 30 mg/kg á 4 vikna fresti var útsetning u.þ.b. 1,5-falt hærri en útsetning hjá fullorðnum sem fá durvalumab 20 mg/kg á 4 vikna fresti. Hjá sjúklingum á barnsaldri $<$ 35 kg sem fengu durvalumab 30 mg/kg á 4 vikna fresti var altæk útsetning svipuð og útsetning hjá fullorðnum sem fá durvalumab 20 mg/kg á 4 vikna fresti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi- og stökkbreytandi áhrif

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif durvalumabs og eituráhrif á erfðaeefni hafa ekki verið metin.

Eiturverkun á æxlun

Eins og greint hefur verið frá í birtum greinum gegnir PD-1/PD-L1 ferlið lykilhlutverki við að viðhalda meðgöngu með því að viðhalda ónæmisþoli móður gagnvart fóstri og í ósamgena meðgöngulíkönnum hjá músum var sýnt fram á að rof á boðum frá PD-L1 leiddi til aukningar á missi fangs. Í rannsóknum á æxlun hjá dýrum komu fram tengsl við flutning yfir fylgju, en án eiturverkunar á móðurdýrið eða áhrifa á þroska fóstursvísis, niðurstöður meðgöngu eða þroska eftir burð, þegar durvalumab var gefið cynomolgus öpum með fang, allt frá því að meðganga var staðfest og framyfir burð, með útsetningargildi sem var um það bil 18 falt hærri en sem kemur fram við 10 mg/kg klínískan skammt af durvalumabi (á grundvelli AUC). Óverulegt magn durvalumabs fannst í móðurmjólk hjá cynomolgus öpum á degi 28 eftir burð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidin

Histidin hýdróklóríð einhýdrat
Trehalosi tvíhýdrat
Polysorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í allt að 30 daga við 2 °C til 8 °C og í allt að 24 klst. við stofuhita (allt að 25 °C) frá því að undirbúningur hefst.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota þynntu lausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax er geymslutími eftir þynningu og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru yfirleitt ekki umfram 24 klst. við 2 °C til 8 °C eða 12 klst. við stofuhita (allt að 25 °C) nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tvær pakkningastærðir af IMFINZI eru fáanlegar:

2,4 ml (alls 120 mg af durvalumabi) af þykkni í hettuglasi úr gleri, gerð 1, með mjúkum gúmmítappa og gráu álinnsigli sem fletta má af. Pakkningastærð er 1 hettuglas.

10 ml (alls 500 mg af durvalumabi) af þykkni í hettuglasi úr gleri, gerð 1, með mjúkum gúmmítappa og hvítu álinnsigli sem fletta má af. Pakkningastærð er 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur lausnar

IMFINZI er afgreitt sem stakskammta hettuglas og inniheldur ekki nein rotvarnarefni, viðhafa skal smitgát.

- Skoðið lyfið til að athuga hvort það innihaldi agnir eða hvort litur hefur breyst. IMFINZI er tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gul lausn. Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, er mislit eða ef agnir eru sjáanlegar. Ekki má hrista hettuglasið.

- Dragið upp það rúmmál af IMFINZI sem þarf úr hettuglasinu/hettuglösunum og færið í innrennslispoka fyrir bláæð (i.v.) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar eða glúkósa 50 mg/ml (5%) lausn til inndælingar. Blandið þynnta lausnina með því að hvolfa henni varlega nokkrum sinnum. Endanlegur styrkleiki blönduðu lausnarinnar á að vera á milli 1 mg/ml og 15 mg/ml. Má ekki frjósa og ekki má hrista lausnina.
- Fargið öllum leifum sem eftir eru í hettuglasinu.

Lyfjagjöf

- Gefið innrennslislausnina í bláæð á 1 klukkustund. með bláæðaslöngu með sæfðri 0,2 eða 0,22 míkron slöngusíu sem bindur prótein lítið.
- Ekki gefa önnur lyf samhliða með sömu innrennslisslöngunni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. september 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. apríl 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Suður-Kórea

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

IMFINZI 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
durvalumab

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af þykkni inniheldur 50 mg durvalumab.
Eitt 2,4 ml hettuglas af þykkni inniheldur 120 mg durvalumab.
Eitt 10 ml hettuglas af þykkni inniheldur 500 mg durvalumab.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: histidin, histidin hýdróklóríð einhýdrat, trehalosi tvíhýdrat, polysorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í æð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

IMFINZI 50 mg/ml sæft þykkni
durvalumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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

6. ANNAD

AstraZeneca AB

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

IMFINZI 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn durvalumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IMFINZI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IMFINZI
3. Hvernig þér er gefið IMFINZI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IMFINZI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um IMFINZI og við hverju það er notað

IMFINZI inniheldur virka efnið durvalumab sem er einstofna mótefni, tegund af próteini sem hannað er til að greina sérstakt merkefni í líkamanum. IMFINZI verkar með því að hjálpa ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameininu.

IMFINZI er notað til að meðhöndla fullorðna með tegund lungnakrabbameins sem kallast lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC). Það er notað eitt og sér þegar lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð:

- hefur dreift sér innan lungna og ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð og
- hefur svarað meðferð eða er orðið stöðugt eftir upphaflega meðferð með krabbameinslyfjum og geislum.

Það er notað ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð þegar lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð:

- hefur dreift sér innan beggja lungna (og/eða annars staðar í líkamanum), ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð og
- ekki hafa komið fram breytingar (stökkbreytingar) í genum sem kallast EGFR (vaxtarþáttarviðtaki í húðþekju) eða ALK (eitilæxliskínasi).

IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð er notað til að meðhöndla fullorðna með tegund lungnakrabbameins sem kallast útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC). Það er notað þegar lungnakrabbamein af smáfrumugerð:

- hefur dreift sér innan lungna (eða annars staðar í líkamann) og
- hefur ekki áður verið meðhöndlað.

IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð er notað til að meðhöndla fullorðna með tegund krabbameins í gallrásum og gallblöðru sem nefnast einu nafni krabbamein í gallvegi. Það er notað þegar krabbamein í gallvegi:

- hefur dreift sér innan gallrása og gallblöðru (eða annars staðar í líkamann).

IMFINZI er notað eitt og sér eða ásamt tremelimumabi til að meðhöndla fullorðna með tegund lifrarkrabbameins sem kallast langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein (HCC). Það er notað þegar lifrarfrumukrabbamein:

- er ekki hægt að fjarlægja með skurðaðgerð (óskurðtækt), og
- gæti hafa dreifst innan lifrar eða til annarra hluta líkamans.

Ef þú ert með spurningar um hvernig IMFINZI verkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað lyfinu skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing.

Þegar IMFINZI er notað ásamt öðrum krabbameinslyfjum er mikilvægt að lesa einnig fylgiseðla þeirra lyfja. Ef þú ert með spurningar um þau lyf skaltu spyrja lækinn.

2. Áður en byrjað er að nota IMFINZI

Ekki má nota IMFINZI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir durvalumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“). Talaðu við lækinn ef þú ert í vafa.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en þú færð IMFINZI ef:

- þú ert með sjálfsnæmissjúkdóm (sjúkdómur þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst á eigin frumur).
- þú hefur fengið líffæraígræðslu.
- þú ert með lungnavandamál eða öndunarvandamál.
- þú ert með lifrарvandamál.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu tala við lækinn áður en þú færð IMFINZI.

Þegar þú færð IMFINZI getur þú fengið alvarlegar aukaverkanir.

Ef þú færð eitthvað af eftirtöldu skaltu tafarlaust hringja í eða leita til læknisins. Læknirinn gæti gefið þér önnur lyf sem fyrirbyggja alvarlegri fylgikvilla og til að draga úr einkennunum. Læknirinn gæti seinkað næsta skammti af IMFINZI eða stöðvað meðferðina með IMFINZI ef þú ert með:

- **bólgu í lungum:** einkenni geta meðal annars verið nýr eða versnandi hósti, mæði eða brjóstverkir.
- **bólgu í lifur:** einkenni geta meðal annars verið ógleði eða uppköst, minni matarlyst, verkur í hægri hluta kviðar, gulnun húðar og hvítu augnanna, syfja, dökkt þvag eða að blæðing verður eða marblettir koma auðveldar en eðlilegt er.
- **bólgu í þörmum:** einkenni geta meðal annars verið niðurgangur eða hægðapörf oftast en venjulega eða hægðir sem eru svartar, tjörulíkar eða klísturkenndar með blóði eða slími, miklir kviðverkir eða eymsli, rof í þörmum.
- **bólgu í kirtlum** (sérstaklega í skjaldkirtli, nýrnahettum, heiladingli og briskirtli): einkenni geta meðal annars verið hraður hjartsláttur, mjög mikil þreyta, þyngdaraukning eða þyngdartap, sundl eða yfirlíð, hárlós, kuldatilfinning, hægðatregða, höfuðverkir sem hverfa ekki eða óvenjulegir höfuðverkir, kviðverkur, ógleði og uppköst.
- **sykursýki af tegund 1:** einkenni geta meðal annars verið há gildi blóðsykurs, meiri svengdartilfinning eða þorsti en venjulega, tíðari þvaglát en venjulega, hröð og djúp öndun, ringlun, eða sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita.
- **bólgu í nýrum:** einkenni geta meðal annars verið minnkun í magni þvags við þvaglát.
- **bólgu í húð:** einkenni geta meðal annars verið útbrot, kláði, blöðrur á húð eða sár í munni eða öðrum slímhimnum.
- **bólgu í hjartavöðva:** einkenni geta meðal annars verið brjóstverkur, mæði eða óreglulegur hjartsláttur.
- **bólgu í vöðvum eða vöðvakvilla:** einkenni geta meðal annars verið vöðvaverkir, eða máttleysi eða skyndileg vöðvapreyta.

- **bólgu í mænu** (þverrofsmænubólga): einkenni geta meðal annars verið verkur, dofi, stingir eða máttleysi í hand- og fótleggjum; vandamál með þvagblöðru og þarma þ.m.t. þörf fyrir tíðari þvaglát, þvagleki, vandamál við þvaglát og hægðatregða.
- **innrennslistengd viðbrögð**: einkenni geta meðal annars verið kuldahrollur eða skjálfti, kláði eða útbrot, andlitsroði, mæði eða blísturshljóð við öndun, sundl eða hiti.
- **bólgu í heila** (heilabólga) **eða bólgu í himnu utan um mænu og heila** (heilahimnubólga): einkenni geta meðal annars verið flog, stífur háls, höfuðverkur, hiti, kuldahrollur, uppköst, ljósnæmi í auga, ringlun og syfja.
- **bólgu í taugum**: einkenni geta meðal annars verið verkur, máttleysi og lömun í útlimum (Guillain-Barré heilkenni).
- **bólga í liðum**: einkenni geta meðal annars verið liðverkur, bólga og/eða stífleiki (ónæmismiðluð liðbólga).
- **bólga í augum**: einkenni geta meðal annars verið roði og verkur í augum, ljósnæmi og/eða breytingar á sjón (æðahjúpsbólga).
- **lítill fjöldi blóðflagna**: einkenni geta m.a. verið blæðingar (úr nefi eða gómi) og/eða mar.

Ef þú færð eitthvert af ofangreindum einkennum skaltu hringja í eða leita til læknisins tafarlaust.

IMFINZI verkar á miðtaugakerfið. Það getur valdið bólgum í líkamanum. Hættan á þessum aukaverkunum gæti verið meiri hjá þér ef þú ert þegar með sjálfsnæmissjúkdóm (sjúkdómar þar sem líkaminn ræðst á eigin frumur). Þú gætir einnig fundið fyrir því að sjálfsnæmissjúkdómurinn blossar oftast upp, en oftast er um að ræða væg tilfalli.

Börn og unglingar

Ekki má nota IMFINZI hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða IMFINZI

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga

- Notkun lyfsins er ekki ráðlögð á meðgöngu.
- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með IMFINZI stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Brjóstgjöf

- Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti.
- Þú skalt spyrja lækninn hvort þú megir hafa barn á brjósti þegar þú ert á meðferð með IMFINZI og eftir að henni er lokið.
- Ekki er vitað hvort IMFINZI berst í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að IMFINZI hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þó skaltu sýna varkárni við akstur og notkun véla ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á einbeitingu og viðbragðsflyti.

3. Hvernig þér er gefið IMFINZI

Þér verður gefið IMFINZI á sjúkrahúsi eða á læknastöð undir eftirliti reynds læknis.

- Ráðlagður skammtur af IMFINZI er 10 mg fyrir hvert kg líkamspýngdar þinnar á 2 vikna fresti eða 1.500 mg á 3 eða 4 vikna fresti.
- Læknirinn mun gefa þér IMFINZI með innrennsli (dreypi) í bláæð í um það bil 1 klukkustund.

- Læknirinn ákveður hve margar meðferðir þú þarft.
- IMFINZI er hugsanlega gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum, það fer eftir tegund krabbameinsins.
- Þegar IMFINZI er gefið ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð við lungakrabbameini færðu fyrst tremelimumab, síðan IMFINZI og þar á eftir krabbameinslyfjameðferð.
- Þegar IMFINZI er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð við lungnakrabbameini færðu fyrst IMFINZI og síðan krabbameinslyfjameðferð.
- Þegar IMFINZI er gefið ásamt tremelimumabi við lifrarkrabbameini færðu fyrst tremelimumab og síðan IMFINZI.
- Lesið fylgiseðla hinna krabbameinslyfjanna til að skilja notkun þeirra lyfja. Ef þú ert með spurningar um lyfin skaltu spyrja lækninn.

Ef þú gleymir að fá IMFINZI

- Hringdu strax í lækninn og fáðu nýjan tíma.
 - Það er mjög mikilvægt að þú gleymir ekki neinum skammti af þessu lyfi.
- Spurðu lækninn ef þú hefur frekari spurningar um meðferðina.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú færð IMFINZI getur þú fengið alvarlegar aukaverkanir (sjá kafla 2).

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú færð einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum, sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI eingöngu:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í efri öndunarvegi
- vanvirkur skjaldkirtill sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- hósti
- niðurgangur
- kviðverkir
- útbrot eða kláði
- hiti
- liðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- alvarlegar sýkingar í lungum (lungnabólga)
- sveppasýking í munni
- tannskýkingar og sýkingar í mjúkvef munnhols
- flensulík veikindi
- ofvirkur skjaldkirtill sem getur valdið hröðum hjartslætti eða þyngdartapi
- bólga í lungum (millivefslungnabólga)
- hás rödd (raddtruflun)
- óeðlileg lifrarpóf (aukinn aspartat amínótransferasi; aukinn alanín amínótransferasi)
- nætursviti
- vöðvaverkir
- óeðlileg nýrnapróf (aukið kreatínín í blóði)
- sársaukafull þvaglát (þvaglátstregða)
- þroti í fótleggjum (bjúgur í útlimum)
- viðbrögð við innrennsli lyfsins sem getur valdið hita eða andlitsroða
- bólga í lifur sem getur valdið ógleði eða minni svengdartilfinningu (lifrarbólga)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga í skjaldkirtli (skjaldkirtilsbólga)
- minni seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum sem getur valdið þreytu
- örmyndun í lungnavef
- blöðrumyndun í húð
- bólga í görn eða þörmum (ristilbólga)
- bólga í vöðva (vöðvabólga)
- bólga í hjarta (hjartavöðvabólga)
- bólga í nýrum (nýrnabólga) sem getur dregið úr þvagmagni
- bólga í brisi (brisebólga)
- þykkir húðfletir með roða, kláða, þurrki og flögnun (sóri)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ástand sem veldur háu gildi blóðsykurs (sykursýki af tegund 1)
- vanstarfsemi heiladinguls (þar með talin þvaghlaupssýki) sem getur valdið þreytu og auknu þvagmagni
- ástand sem einkennist af vöðvamáttleysi og skyndilegri vöðvaþreytu (vöðvaslensfár)
- bólga í himnu sem liggur utan um mænu og heila (heilahimnubólga)
- lítill fjöldi blóðflagna af völdum ofnæmisviðbragða (ónæmisblóðflagnafæð)
- blöðrubólga. Einkenni geta verið tíð og/eða sársaukafull þvaglát, knýjandi þvaglátapörf, blóð í þvagi, verkur eða þrýstingur í neðra kviðarholi
- bólga í augum (æðahjúpsbólga)
- bólga í liðum (ónæmismiðluð liðbólga)

Aðrar aukaverkanir sem hefur verið greint frá af óþekkttri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- bólga í taugum: (Guillain-Barré heilkenni)

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð (tíðni og alvarleiki aukaverkana getur verið mismunandi eftir þeim krabbameinslyfjum sem eru notuð):

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fá hvít blóðkorn
- fá rauð blóðkorn
- fáar blóðflögur
- ógleði, uppköst, hægðatregða, kviðverkur, niðurgangur
- óeðlileg lifrarpróf (aukinn aspartat aminotransferasi; aukinn alanin aminotransferasi)
- hárlas
- útbrot, rauð upphleypt útbrot, þurr húð eða kláði í húð, bólga í húð
- hiti
- minnkuð matarlyst
- þreyta eða þróttleysi
- hósti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fá hvít blóðkorn ásamt hita
- vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólga
- orkuleysi, almenn óþægindi eða lasleiki
- bólga í taugum sem veldur dofa, slappleika, náladofa eða sviðaverk í handleggjum og fótleggjum (útlægur taugakvilli)
- mæði
- alvarleg sýkingar í lungum (lungnabólga)
- tannsykingar og sýkingar í mjúkvef munnhols
- bólga (bjúgur)

- bólga í fótleggjum (bjúgur í útlimum)
- bólga í munni eða vörum
- vöðvaverkur
- bólga í lungum (millivefslungnabólga)
- blóðtappi í lunga (lungnasegarek)
- sýkingar í efri öndunarvegi
- fá rauð blóðkorn, hvít blóðkorn og blóðflögur (blóðfrumnafæð)
- minni seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum sem getur valdið þreytu
- bólga í lifur sem getur valdið ógleði eða minni svengdartilfinningu (lifrabólga)
- óeðlileg nýrnapróf (aukið kreatínín í blóði)
- sársaukafull þvaglát (þvaglátstregða)
- viðbrögð við innrennsli lyfsins sem getur valdið hita eða andlitsroða
- sveppasýking í munni
- liðverkur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- flensulík veikindi
- sykursýki af tegund 1
- hás rödd (raddtruflun)
- örmyndun í lungnavef
- bólga í görn eða þörmum (ristilbólga)
- nætursviti
- þykkir húðfletir með roða, kláða, þurrki og flögnun (sóri)
- bólga í brisi (brisebólga)
- blöðrur í húð
- bólga í liðum (ónæmismiðluð liðbólga)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- bólga í augum (æðahjúpsbólga)

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu (tíðni og alvarleiki aukaverkana geta verið mismunandi eftir þeim krabbameinslyfjum sem eru notuð):

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í efri öndunarvegi
- sýking í lungum (lungnabólga)
- fá rauð blóðkorn
- fá hvít blóðkorn
- fáar blóðflögur
- vanvirkur skjaldkirtill sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- minnkuð matarlyst
- hósti
- ógleði
- niðurgangur
- uppköst
- hægðatregða
- óeðlileg lifrapróf (aukinn aspartat amínótransferasi; aukinn alanín amínótransferasi)
- hárlos
- útbrot
- kláði
- liðverkir
- þreyta eða þróttleysi
- hiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- flensulík veikindi
- sveppasýking í munni
- fá hvít blóðkorn ásamt hita
- fá rauð blóðkorn, hvít blóðkorn og blóðflögur (blóðfrumnafæð)
- ofvirkur skjaldkirtill sem getur valdið hröðum hjartslætti eða þyngdartapi
- minni seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum sem getur valdið þreytu
- vanstarfsemi heiladinguls, bólga í heiladingli
- bólga í skjaldkirtli (skjaldkirtilsbólga)
- bólga í taugum sem veldur dofa, máttleysi, náladofa eða sviða í hand- og fótleggjum (útlægur taugakvilli)
- bólga í lungum (millivefslungnabólga)
- hás rödd (raddtruflun)
- bólga í munni eða vörum
- óeðlilegar niðurstöður úr prófum á starfsemi briskirtils
- kviðverkur
- bólga í görn eða þörmum (ristilbólga)
- bólga í brisi (brislbólga)
- bólga í lifur sem getur valdið ógleði eða minni svengdartilfinningu (lifrabólga)
- vöðvaverkir
- óeðlileg nýrnapróf (aukið kreatínín í blóði)
- sársaukafull þvaglát (þvaglátstregða)
- þroti í fótleggjum (bjúgur í útlimum)
- viðbrögð við innrennsli lyfsins sem getur valdið hita eða andlitsroða

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- tannskýkingar og sýkingar í mjúkvef munnhols
- fáar blóðflögur með einkennum mikillar blæðingar og mar (ónæmisblóðflagnafæð)
- flóðmiga
- sykursýki af tegund 1
- heilabólga
- bólga í hjarta (hjartavöðvabólga)
- örmyndun í lungnavef
- blöðrumyndun í húð
- nætursviti
- bólga í húð
- vöðvabólga
- bólga í vöðvum og æðum
- nýrnabólga, getur dregið úr þvagmagni
- blöðrubólga. Einkenni geta verið tíð og/eða sársaukafull þvaglát, knýjandi þvaglátaþörf, blóð í þvagi, verkur eða þrýstingur í neðra kviðarholi
- bólga í augum (æðahjúpsbólga)
- bólga í liðum (ónæmismiðluð liðbólga)

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- ástand sem einkennist af vöðvamáttleysi og skyndilegri vöðvaþreytu (vöðvaslensfár)
- bólga í taugum (Guillain-Barré heilkenni)
- bólga í himnu sem liggur utan um mænu og heila (heilahimnubólga)
- rof í þörmum

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI ásamt tremelimumabi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- vanvirkur skjaldkirtill sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- hósti
- niðurgangur
- kviðverkur
- óeðlileg lifrarpróf (aukinn aspartat amínótransferasi; aukinn alanín amínótransferasi)
- útbrot
- kláði
- hiti
- þroti í fótleggjum (bjúgur í útlimum)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í efri hluta öndunarvegjar
- sýking í lungum (lungnabólga)
- flensulík veikindi
- tannskýkingar og sýkingar í mjúkvef munnhols
- ofvirkur skjaldkirtill sem getur valdið hröðum hjartslætti eða þyngdartapi
- skjaldkirtilsbólga
- minni seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum sem getur valdið þreytu
- bólga í lungum (millivefslungnabólga)
- óeðlilegar niðurstöður úr prófum á starfsemi brisckirtils
- bólga í görn eða þörmum (ristilbólga)
- brisbólga
- lifrabólga
- bólga í húð
- nætursviti
- vöðvaverkir
- óeðlileg nýrnapróf (aukið kreatínín í blóði)
- sársaukafull þvaglát (þvaglátstregða)
- viðbrögð við innrennsli lyfsins sem getur valdið hita eða andlitsroða

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- sveppasýking í munni
- vanstarfsemi heiladinguls; bólga í heiladingli
- ástand sem einkennist af vöðvamáttleysi og skyndilegri vöðvaþreytu (vöðvaslensfár)
- bólga í himnu sem liggur utan um mænu og heila (heilahimnubólga)
- bólga í hjarta (hjartavöðvabólga)
- hás rödd (raddtruflun)
- örmyndun í lungnavef
- blöðrumyndun í húð
- vöðvabólga
- bólga í vöðvum og æðum
- nýrnabólga, getur dregið úr þvagmagni
- bólga í liðum (ónæmismiðluð liðbólga)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- bólga í augum (æðahjúpsbólga)

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- fáar blóðflögur með einkennum mikillar blæðingar og mars (ónæmisblóðflagnafæð)
- flóðmiga
- sykursýki af tegund 1

- bólga í taugum (Guillain-Barré heilkenni)
- heilabólga
- rof í þörmum
- blöðrubólga. Einkenni geta verið tíð og/eða sársaukafull þvaglát, knýjandi þvaglátaþörf, blóð í þvagi, verkur eða þrýstingur í neðri hluta kviðarholis

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einhverjar aukaverkananna sem taldar eru upp hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á IMFINZI

IMFINZI verður gefið á sjúkrahúsi eða á læknastofu og heilbrigðisstarfsmaður ber ábyrgð á geymslu þess. Upplýsingar um geymslu eru eftirfarandi:
Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má nota lyfið ef það er skýjað, hefur mislitast eða inniheldur sjáanlegar agnir.

Ekki má geyma ónotaðan skammt af innrennslislausninni til nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

IMFINZI inniheldur

Virka innihaldsefnið er durvalumab.

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 50 mg durvalumab.

Hvert hettuglas inniheldur annaðhvort 500 mg durvalumab í 10 ml af þykkni eða 120 mg durvalumab í 2,4 ml af þykkni.

Önnur innihaldsefni eru: histidin, histidin hýdróklóríð einhýdrat, trehalosi tvíhýdrat, polysorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti IMFINZI og pakkningastærðir

IMFINZI innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni), er rotvarnarlaus, tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gul lausn, án sjáanlegra agna.

Lyfið er fánlegt í pakkningum sem innihalda annaðhvort 1 hettuglas úr gleri með 2,4 ml af þykkni eða 1 hettuglas úr gleri með 10 ml af þykkni.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Blöndun og gjöf innrennslisins

- Innrennslislyf skal skoða fyrir gjöf til að athuga hvort það innihaldi agnir eða hvort litur hefur breyst. Þykknið er tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gul lausn, laus við sjáanlegar agnir. Fargið hettuglasinu ef lausn er skýjuð, hefur mislitast eða ef agnir eru sjáanlegar.
- Ekki má hrista hettuglasið.
- Dragið upp það rúmmál af þykkni sem þarf úr hettuglasinu/hettuglösunum og færið í innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar eða glúkósa 50 mg/ml (5%) lausn til inndælingar til að búa til þynnta lausn með endanlegan styrkleika á milli 1 mg/ml og 15 mg/ml. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa innrennslispokanum varlega nokkrum sinnum.
- Þegar búið er að þynna lyfið skal nota það strax. Þynnta lausnin má ekki frjósa. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í allt að 30 daga við 2 °C til 8 °C og í allt að 24 klst. við stofuhita (allt að 25 °C) frá því að undirbúningur hefst.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota þynntu lausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax er geymslutími eftir þynningu og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru yfirleitt ekki umfram 24 klst. við 2°C til 8°C eða 12 klst. við stofuhita (allt að 25 °C) nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát.
- Ef lausnin er sett í kæli verður innrennslispokinn að ná stofuhita fyrir notkun. Gefið innrennslislausnina í bláæð á 1 klukkustund um sæfða 0,2 eða 0,22 míkron slöngusíu með litla próteinbindingu.
- Ekki má gefa önnur lyf samtímis um sömu innrennslisslönguna.
- IMFINZI inniheldur stakan skammt. Fargið ónotuðum skammti sem eftir er í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.