

IMFINZI[®]
(durvalumabe)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável para infusão intravenosa

50 mg/mL

IMFINZI[®]
durvalumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

IMFINZI[®]
durvalumabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável para infusão intravenosa de 500 mg/10 mL (50 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 10 mL da solução.

Solução injetável para infusão intravenosa de 120 mg/2,4 mL (50 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,4 mL da solução.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 50 mg de **IMFINZI**.

Cada frasco-ampola de 2,4 mL contém 120 mg de durvalumabe.

Cada frasco-ampola de 10 mL contém 500 mg de durvalumabe.

Excipientes: L-histidina, cloridrato mono-hidratado de L-histidina, α,α -trealose desidratada, polissorbato 80, água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Carcinoma Urotelial

IMFINZI (durvalumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que:

- tiveram progressão da doença durante ou após quimioterapia à base de platina;
- tiveram progressão da doença em até 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia contendo platina.

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)

IMFINZI (durvalumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Carcinoma Urotelial

A autorização de registro para o tratamento de segunda linha para carcinoma urotelial com **IMFINZI** foi baseada na taxa de resposta objetiva e durabilidade da resposta do Estudo 1108, um estudo de Fase I/II ainda em andamento. A melhora na sobrevida ou nos sintomas relacionados à doença ainda não foram estabelecidas.

A eficácia de **IMFINZI** foi avaliada na coorte de carcinoma urotelial do Estudo 1108 (NCT01693562), um estudo clínico multicêntrico, multi-coorte, aberto. No Estudo 1108, 182 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático foram inscritos no estudo. Os pacientes tiveram progressão durante ou depois de uma terapia à base de platina, incluindo aqueles pacientes que progrediram dentro dos 12 meses em que receberam terapia na condição neoadjuvante ou adjuvante. Esses pacientes iniciaram a terapia com **IMFINZI** pelo menos 13 semanas antes da data de corte (DCO). O estudo excluiu pacientes com história de imunodeficiência; condições clínicas que necessitavam de imunossupressão sistêmica (não exceder 10 mg/dia de prednisona ou equivalente); história de reações adversas imunomediadas graves; metástases no Sistema

Nervoso Central não tratadas; HIV; tuberculose ativa, ou infecção pelo vírus da hepatite B ou C. Todos os pacientes receberam **IMFINZI** 10 mg/kg através de infusão intravenosa a cada duas semanas por até 12 meses ou até o aparecimento de toxicidade inaceitável ou confirmação de progressão da doença. As avaliações do tumor foram realizadas nas Semanas 6, 12 e 16, e então a cada 8 semanas no primeiro ano e a cada 12 semanas a partir de então. Os principais desfechos de eficácia considerados foram a Taxa de Resposta Objetiva (ORR) de acordo com o RECIST v1.1, avaliado pela Revisão Central Cega Independente (BICR) e a Duração da Resposta (DoR).

A mediana da idade foi 67 anos (limites: 34 a 88), 72% eram homens, 64% eram brancos. Sessenta e seis por cento (66%) apresentavam metástase visceral (ossos, fígado ou pulmão), incluindo 34% com metástase hepática. Metástase apenas em linfonodos estava presente em 13% dos pacientes. Sessenta e seis por cento (66%) dos pacientes apresentaram status de desempenho ECOG de 1 e 41% dos pacientes apresentaram depuração basal da creatinina <60 mL/min. O escore de risco de Bellmunt (que inclui o status de desempenho ECOG, hemoglobina basal e metástases hepáticas) foi de 0 em 23%, 1 em 38%, 2 em 29% e 3 em 9% dos pacientes. Vinte por cento (20%) dos pacientes apresentaram progressão da doença após a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante contendo platina, como única linha de terapia prévia. Setenta por cento (70%) dos pacientes receberam cisplatina anterior, 30% apresentaram carboplatina prévia e 35% receberam 2 ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica.

As amostras do tumor foram avaliadas para a expressão de PD-L1 nas células tumorais (TC) e células imunes (IC) utilizando o teste PD-L1 da Ventana (clone SP263). Todos os testes foram realizados prospectivamente em um laboratório central. Dos 182 pacientes, 52% foram classificados como PD-L1 alto (se ICs envolvem > 1% da área do tumor, $TC \geq 25\%$ ou $IC \geq 25\%$; se ICs envolvem $\leq 1\%$ da área do tumor, $TC \geq 25\%$ ou $IC = 100\%$), 40% como PD-L1 baixo/negativo (não atenderam os critérios para PD-L1 alto) e as amostras de 8% foram inadequadas para avaliação.

A Tabela 1 resume os resultados na coorte de carcinoma urotelial do Estudo 1108. A mediana da duração do acompanhamento para esta coorte foi de 5,6 meses. Dos 37 pacientes que receberam apenas terapia neoadjuvante ou adjuvante antes da entrada no estudo, nove pacientes (24%) responderam.

Do total de 31 pacientes respondedores, 45% tinham respostas em andamento de 6 meses ou mais e 16% tinham resposta em andamento de 12 meses ou mais.

Tabela 1. Resultados de Eficácia na coorte de carcinoma urotelial do Estudo 1108

Parâmetro de Eficácia ¹	Todos os Pacientes (N=182)	PD-L1 Alto (N=95)	PD-L1 Baixo/negativo (N=73)	PD-L1 NE (N=14)
Taxa de Resposta Objetiva pela BICR, n (%) (IC 95%)	31 (17%) (11,9, 23,3)	25 (26%) (17,8, 36,4)	3 (4%) (0,9, 11,5)	3 (21%) (4,7, 50,8)
Resposta Completa, n	5	3	1	1
Resposta Parcial, n	26	22	2	2
Mediana da Duração da Resposta, meses, limites	NA (0,9+, 19,9+)	NA (0,9+, 19,9+)	12,3 (1,9+, 12,3)	NA (2,3+, 2,6+)
BICR = Revisão Central Cega e Independente NE = Não Estimado NA = Não Atingido + = Denota um valor censurado				

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)

A eficácia de **IMFINZI** foi avaliada no estudo PACIFIC (NCT02125461), um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo em pacientes com CPNPC estágio III irresssecável. Neste estudo que suportou o registro desta indicação, **IMFINZI** foi administrado em pacientes que apresentaram um status de desempenho ECOG de 0 ou 1 após terem sido tratados por no mínimo 2 ciclos de quimioterapia à base de platina concomitante à radioterapia, que deveriam ter sido concluídos dentro de 42 dias antes da administração da primeira dose de **IMFINZI**. O ciclo final de quimioterapia deveria ter terminado antes ou concomitantemente à dose final de radioterapia. A consolidação da quimioterapia após radioterapia não foi permitida, mas a administração de quimioterapia antes da radioterapia foi aceitável.

O estudo excluiu os pacientes que tiveram progressão após a terapia de quimiorradiação concomitante, pacientes com doença autoimune ativa ou previamente documentada dentro de 2 anos após o início do estudo ou pacientes com condições médicas que requereram imunossupressão sistêmica. A randomização foi estratificada por gênero, idade (<65 anos *versus* ≥ 65 anos) e tabagismo (fumante *versus* não fumante). Os pacientes foram randomizados na proporção 2: 1 para receber **IMFINZI** 10 mg/kg ou placebo por infusão intravenosa a cada 2 semanas por até 12 meses ou até toxicidade inaceitável ou progressão confirmada da doença por RECIST v1.1. As avaliações dos status tumorais foram realizadas a cada 8 semanas. Os desfechos

primários do estudo foram a PFS conforme avaliado por BICR de acordo com critério RECIST 1.1 e OS. Os desfechos de eficácia secundários incluíram a ORR DoR avaliadas por BICR.

Um total de 713 pacientes foram randomizados: 476 pacientes para o braço de **IMFINZI** e 237 para o braço do placebo. As características da população do estudo foram: idade mediana de 64 anos (faixa de 23 a 90); 70% homens; 69% brancos e 27% asiáticos; 16% atualmente fumantes, 75% ex-fumantes e 9% nunca fumantes; 51% com status de desempenho WHO de 1; 53% com Estágio IIIA e 45% foram Estágio IIIB; 46% com histologia escamosa e 54% com histologia não escamosa. Todos os pacientes receberam radioterapia definitiva conforme o protocolo, dos quais 92% receberam uma dose de radiação total de 54 Gy a 66 Gy; 99% dos pacientes receberam quimioterapia concomitante à base de platina (55% quimioterapia baseada em cisplatina, 42% em carboplatina e 2% alternada entre cisplatina e carboplatina).

Em uma análise pré-especificada para OS com base em 299 eventos (61% do total de eventos planejados), o estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na OS em pacientes randomizados para o **IMFINZI** comparado ao placebo. A análise pré-especificada da PFS com base em 371 eventos (81% do total de eventos planejados) demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS em pacientes randomizados para **IMFINZI** em comparação com placebo. Os resultados são apresentados na Tabela 2 e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 2. Resultados de Eficácia para o Estudo PACIFIC

Desfecho	IMFINZI (N=476)1	Placebo (N=237)1
Sobrevida global (OS)²		
Número de óbitos	183 (38%)	116 (49%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (34,7; NA)	28,7 (22,9; NA)
Razão de Risco (HR) (IC 95%) ³	0,68 (0,53; 0,87)	
Valor-p bicaudal ^{3,4}	0,00251	
Sobrevida livre de progressão (PFS)^{5,6}		
Número (%) de pacientes com evento	214 (45%)	157 (66%)
Mediana em meses (IC 95%)	16,8 (13; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
Razão de Risco (HR) (IC 95%) ^{3,7}	0,52 (0,42; 0,65)	
Valor de p (log-rank) ^{3,8}	<0.0001	
Taxa de Resposta Objetiva (ORR)^{2,5}		
ORR (IC 95%)	28% (24; 32)	16% (12; 21)
Resposta Completa	2%	0,4%
Resposta Parcial	26%	16%
Duração da Resposta (DoR)^{2,5}		
Mediana em meses (IC 95%)	NA	18,4

Desfecho	IMFINZI (N=476) ¹	Placebo (N=237) ¹
	(27,4; NA)	(6,7; 24,5)

¹ Entre a população com intenção de tratamento (ITT), 7% no braço **IMFINZI** e 10% no grupo placebo apresentaram doença não mensurável avaliada por BICR de acordo com RECIST v1.1

² A data de *cut off* para análise da OS, ORR e DoR foi 22 de Março de 2018

³ Estratificados por gênero, idade e tabagismo

⁴ Comparado com α atribuído de 0,00274 (função de consumo de Lan DeMets aproximando o limite de O'Brien Fleming) para análise interina

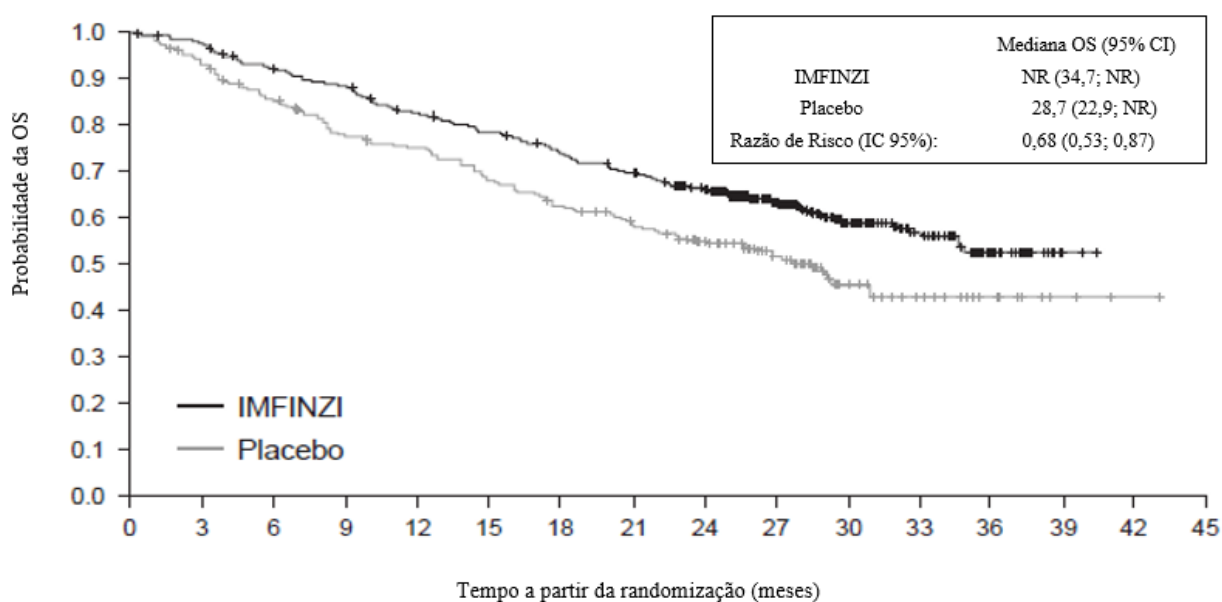
⁵ Conforme avaliado por BICR RECIST v1.1

⁶ A data de *cut off* para análise de PFS foi 13 de Fevereiro de 2017

⁷ Estimador Pike

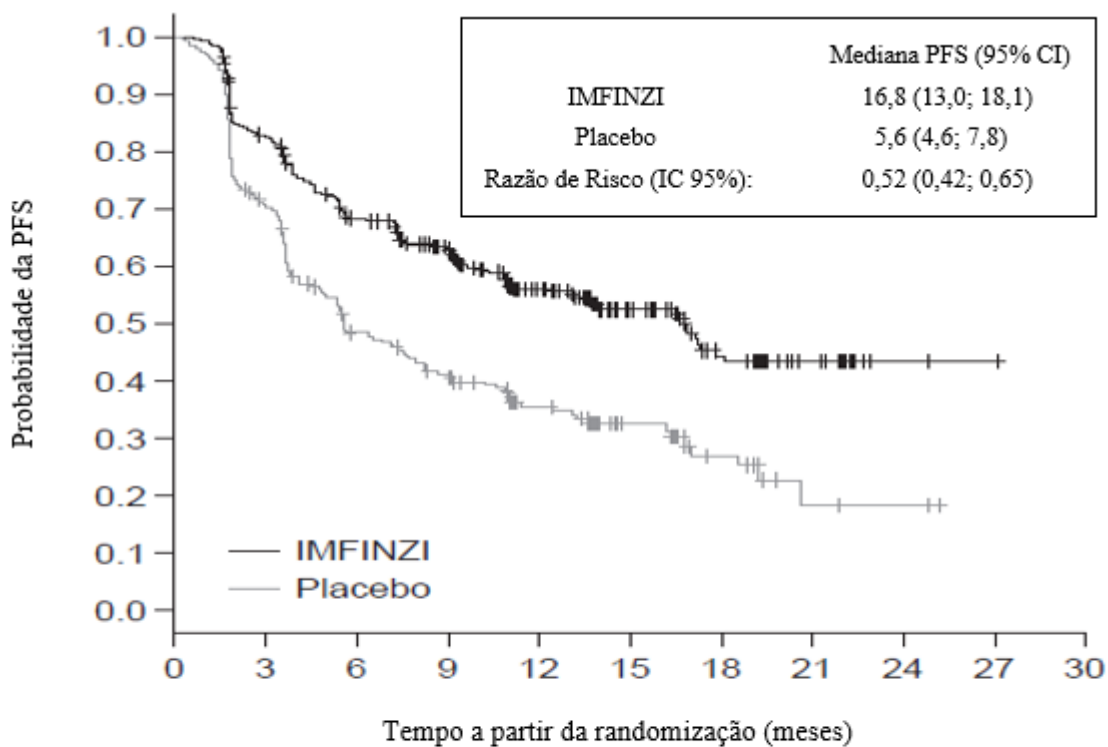
⁸ Comparado com α atribuído de 0,011035 (função de consumo de Lan DeMets aproximando o limite de O'Brien Fleming) para análise interina

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida global no estudo PACIFIC



Número de pacientes sob risco																
Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier das Sobrevidas livre de progressão no estudo PACIFIC



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

Referências Bibliográficas

Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a Phase I/II open-label study. *JAMA Oncol* 2017 Aug 17. Doi:10.1001/jamaoncol.2017.2411.

Scott J. Antonia, Augusto Villegas, Davey Daniel, David Vicente, Shuji Murakami, Rina Hui, Takayasu Kurata, Alberto Chiappori, Ki H. Lee, Maike de Wit, Byoung C. Cho, Maryam Bourhaba, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England Journal of Medicine* 2018 Sep 25. Doi: 10.1056/NEJMoa1809697.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A expressão da proteína do ligante-1 da morte celular programada (PD-L1) é uma resposta que ajuda os tumores a evitar sua detecção e eliminação pelo sistema imunológico. PD-L1 pode ser induzido por sinais inflamatórios (p.ex., IFN-gama) e pode ser expresso nas células tumorais e células imunes no microambiente tumoral. PD-L1 bloqueia a função citotóxica e a ativação da célula T através da interação com PD-1 e CD80 (B7.1). Ao se ligar aos seus receptores, PD-L1 reduz a atividade e a proliferação da célula T citotóxica, e a produção de citocinas inflamatórias.

IMFINZI é um anticorpo monoclonal 100% humano de alta afinidade (imunoglobulina G1 kappa [IgG1κ]) que bloqueia seletivamente a interação de PD-L1 com PD-1 e CD80 (B7.1) ao mesmo tempo em que deixa intacta a interação de PD-1/PD-L2. **IMFINZI** não induz citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (do inglês, ADCC). O bloqueio seletivo das interações PD-L1/PD-1 e PD-L1/CD80 aumenta a resposta imune antitumoral. Esta resposta antitumoral pode resultar na eliminação das células tumorais.

Em estudos pré-clínicos, o bloqueio de PD-L1 levou ao aumento da ativação da célula T e à diminuição do tamanho do tumor.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de **IMFINZI** foi estudada em 1902 pacientes com doses variando de 0,1 mg/kg (0,01 vezes a dose recomendada aprovada) a 20 mg/kg (2 vezes a dose recomendada aprovada), administradas uma vez, a cada duas, três ou quatro semanas.

A exposição PK aumentou mais do que proporcionalmente à dose em doses menores que 3 mg/kg (0,3 vezes a dose recomendada aprovada) e proporcionalmente à dose em doses maiores ou iguais a 3 mg/kg a cada duas semanas. O estado de equilíbrio foi atingido em aproximadamente 16 semanas.

Distribuição

A média geométrica (% de coeficiente de variação [CV%]) do volume estacionário da distribuição foi de 5,6 (18%) L.

Eliminação

A depuração de durvalumabe diminui ao longo do tempo, com uma redução máxima média (CV%) dos valores basais de aproximadamente 23% (57%), resultando em uma média geométrica (CV%) no estado estacionário (CLss) de 8,2 mL / h (39%) no dia 365; a diminuição no CLss não é considerada clinicamente relevante. A média geométrica da meia-vida terminal (CV%), baseada no CL basal foi de aproximadamente 18 (24%) dias.

Populações Especiais

Nenhum efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de durvalumabe foi encontrado a depender da idade (19–96 anos), peso corporal (34-149 kg), gênero, níveis de albumina, níveis de LDH, níveis de creatinina, PD-L1 solúvel, tipo de tumor, raça, disfunção renal leve (depuração de creatinina (CLcr) 60 a 89 mL/min), disfunção renal moderada (depuração de creatinina (CLcr) 30 a 59 mL/min), disfunção hepática leve (bilirrubina menor ou igual ao limite superior da normalidade (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) maior ou igual ao LSN ou bilirrubina maior que 1,0 a 1,5 vezes o LSN e qualquer AST), ou status ECOG/WHO.

O efeito da disfunção renal grave (CLcr 15 a 29 mL/min) ou disfunção hepática moderada (bilirrubina maior que 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST) ou disfunção hepática grave (bilirrubina maior que 3,0 vezes o LSN e qualquer AST) sobre a farmacocinética de durvalumabe é desconhecida.

Idosos

Em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) não é necessário qualquer ajuste de dose.

Nenhuma diferença global clinicamente significativa na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes com ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens.

Dados pré-clínicos de segurança

Carcinogênese, mutagênese e redução da fertilidade

O potencial carcinogênico e genotóxico de durvalumabe não foi avaliado.

Estudos de fertilidade animal não foram realizados com **IMFINZI**. Em estudos de toxicologia de dose repetida com **IMFINZI** em macacos cynomolgus sexualmente maduros de até 3 meses de duração, não houve efeitos notáveis sobre os órgãos reprodutores masculinos e femininos.

Toxicologia Reprodutiva

Conforme descrito na literatura, a via PD-1/PD-L1 desempenha um papel central na preservação da gravidez ao manter a tolerância imunológica materna ao feto, e em modelos de gravidez em camundongo alogênico a interrupção da sinalização PD-L1 mostrou resultar em um aumento na perda fetal (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez).

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Em modelos animais, a inibição da sinalização PD-L1/PD-1 aumentou a gravidade de algumas infecções e reforçou respostas inflamatórias. Os camundongos deficientes em PD-1 infectados com *M. tuberculosis* exibiram uma diminuição acentuada da sobrevida em comparação com controles de tipo selvagem, o que se correlaciona com o aumento da proliferação bacteriana e respostas inflamatórias nesses animais. Os camundongos deficientes em PD-L1 e PD-1 também mostraram diminuição da sobrevida após a infecção pelo vírus da coriomeningite linfocítica.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade. A imunogenicidade de **IMFINZI** em monoterapia é baseada em dados agrupados em 2280 pacientes tratados com **IMFINZI** 10 mg / kg a cada 2 semanas ou 20 mg / kg a cada 4 semanas como agente único e avaliável quanto à presença de anticorpos antidrogas (ADA). Sessenta e nove pacientes (3,0%) apresentaram resultado positivo para ADA emergente de alimentos. Anticorpos neutralizantes contra durvalumabe foram detectados em 0,5% (12/2280) dos pacientes. A presença de ADAs não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética ou na segurança.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações para **IMFINZI**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Tabela 3 para recomendações de modificações do tratamento no caso de reações adversas imunomediadas.

Pneumonite Imunomediada

Pneumonite imunomediada ou doença intersticial pulmonar, definidas pela necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreram em pacientes recebendo IMFINZI (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sinais e sintomas de pneumonite. Pacientes com suspeita de pneumonite devem ser avaliados com imagem radiográfica e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Pneumonite por radiação é frequentemente observada em pacientes recebendo terapia radioativa para o pulmão e a manifestação clínica de pneumonite e pneumonite por radiação é muito similar. No estudo PACIFIC, em pacientes que concluíram o tratamento com quimiorradiação simultânea entre 1 e 42 dias antes do início do estudo, pneumonite, incluindo pneumonite imunomediada e pneumonite por radiação, ocorreu em pacientes que receberam IMFINZI. Pneumonite ou radiação por pneumonite ocorreu em 161 (33,9%) pacientes no grupo tratado com IMFINZI e em 58 (24,8%) pacientes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 16 (3,4%) pacientes do grupo tratado com IMFINZI *versus* 7 (3%) pacientes do grupo placebo e Grau 5 em 5 (1,1%) pacientes tratados com IMFINZI *versus* 7 (1,7%) pacientes com placebo. O tempo mediano para início da pneumonite no grupo tratado com IMFINZI foi de 55 dias (intervalo: 1 dia a 406 dias) *versus* 55 dias (intervalo: 1 dia a 255 dias) no grupo placebo.

Hepatite Imunomediada

Hepatite imunomediada, definida pela necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes recebendo IMFINZI (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto aos testes hepáticos antes e periodicamente durante o tratamento com IMFINZI. Os pacientes com hepatite imunomediada devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Colite Imunomediada

Colite ou diarreia imunomediada, definida pela necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes recebendo IMFINZI (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quando a sinais e sintomas de diarreia e colite imunomediada e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Endocrinopatias Imunomediadas

Hipotireoidismo/hipertireoidismo/tireoidite imunomediados

Hipotireoidismo, hipertireoidismo ou tireoidite imunomediados ocorreu em pacientes recebendo IMFINZI (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ter a função tireoidiana monitorada antes e periodicamente durante o tratamento com IMFINZI e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Insuficiência Adrenal

Insuficiência adrenal imunomediada ocorreu em pacientes recebendo IMFINZI (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sinais e sintomas de insuficiência adrenal. Os pacientes com insuficiência adrenal sintomática devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Diabetes Mellitus Tipo 1 imunomediada

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada ocorreu em pacientes recebendo IMFINZI (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sinais clínicos e sintomas clínicos de diabetes mellitus tipo 1. Os pacientes com diabetes mellitus tipo 1 sintomática devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediados

Hipofisite ou hipopituitarismo imunomediados ocorreram em pacientes recebendo IMFINZI (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sinais clínicos e sintomas de

hipofisite ou hipopituitarismo. Os pacientes com hipofisite ou hipopituitarismo sintomáticos devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Nefrite Imunomediada

Nefrite imunomediada, definida pela necessidade de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes recebendo IMFINZI (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ter a função renal acompanhada antes e periodicamente durante o tratamento com IMFINZI e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Reações dermatológicas imunomediadas

Erupção cutânea ou dermatite, incluindo penfigóide, definida pela necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes recebendo IMFINZI (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de erupção cutânea ou dermatite e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Outras Reações Adversas Imunomediadas

Devido ao mecanismo de ação de IMFINZI, outras reações adversas imunomediadas podem ocorrer. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Outras reações adversas imunomediadas são: miocardite, miosite e polimiosite.

Infecção

IMFINZI pode causar infecções graves, incluindo casos fatais.

Os pacientes devem ser acompanhados quanto aos sinais e sintomas de infecção. No caso de infecções de Grau 3 ou superiores, os pacientes devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Reações Relacionadas à Infusão

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão. Reações graves relacionadas à infusão foram reportadas em pacientes recebendo IMFINZI (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Efeitos sobre a capacidade para dirigir e usar máquinas:

Com base em suas propriedades farmacodinâmicas, é pouco provável que **IMFINZI** afete a capacidade para dirigir e usar máquinas. No entanto, se os pacientes apresentarem reações adversas que afetem sua capacidade de concentração e reação, eles devem ser aconselhados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Gravidez

Não há dados sobre o uso de IMFINZI em mulheres grávidas. Com base no seu mecanismo de ação, **IMFINZI** tem o potencial de afetar a manutenção da gravidez e pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida.

Nos estudos de reprodução em animais, a administração de **IMFINZI** em macacas cynomolgus prenhes a partir da confirmação da gestação até o parto resultou em aumento do parto prematuro, perda fetal e morte neonatal prematura (vide Dados em animais). A imunoglobulina humana G1 (IgG1) é conhecida por atravessar a barreira placentária; portanto, durvalumabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o risco potencial para um feto.

Dados em animais

Conforme relatado na literatura, a via PD-1/PD-L1 desempenha um papel central na preservação da gravidez, mantendo a tolerância imune materna ao feto. Nos modelos de gravidez alogênica em ratos, a interrupção da sinalização de PD-L1 mostrou resultar no aumento de perda fetal. Os efeitos de **IMFINZI** no desenvolvimento pré-natal e pós-natal foram avaliados em estudos de reprodução em macacos cynomolgus. **IMFINZI** foi administrado a partir da confirmação da gravidez até o parto em níveis de exposição aproximadamente 6 a 20 vezes superiores aos observados na dose clínica recomendada de 10 mg/kg de durvalumabe (com base na AUC).

A administração de **IMFINZI** resultou em partos prematuros, perdas fetais (abortos e natimortos) e aumento das mortes neonatais. Durvalumabe foi detectado no soro infantil no Dia 1 pós-parto, indicando a presença de transferência placentária de durvalumabe. Com base no seu mecanismo de ação, a exposição fetal ao durvalumabe pode aumentar o risco de desenvolver distúrbios imunomediados ou alterar a resposta imune normal. Distúrbios imunomediados foram relatados em camundongos deficientes em PD-1.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação

Resumo do risco

Não existem informações referentes à presença de durvalumabe no leite humano, a absorção e os efeitos sobre o lactente, ou os efeitos na produção do leite. A IgG humana é excretada no leite humano. Durvalumabe esteve presente no leite de macacas cynomolgus em lactação e foi associado à morte neonatal prematura (vide Dados). Em função do potencial risco para os lactentes, aconselha-se que a mulher lactante não amamente durante o tratamento com **IMFINZI** e por pelo menos 3 meses após a última dose.

Dados

Em macacos cynomolgus em lactação, durvalumabe esteve presente no leite materno em cerca de 0,15% das concentrações séricas maternas após a administração de **IMFINZI** a partir da confirmação da gravidez até o parto, em níveis de exposição aproximadamente 6 a 20 vezes superiores aos observados na dose clínica recomendada de 10 mg/kg de **IMFINZI** (com base na AUC). A administração de **IMFINZI** resultou em morte neonatal prematura.

Fertilidade

Mulheres

Com base no seu mecanismo de ação e em dados de estudos em animais, **IMFINZI** pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida (vide seção Gravidez). As mulheres com potencial reprodutivo

devem ser aconselhadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento com **IMFINZI** e durante pelo menos 3 meses após a última dose de **IMFINZI**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O durvalumabe é uma imunoglobulina e suas principais vias de eliminação são o catabolismo protéico através do sistema retículo-endotelial ou disposição mediada por alvo, portanto, não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa, uma vez que interações metabólicas medicamentosas não são esperadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

IMFINZI deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem original para proteger da luz.

IMFINZI tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

IMFINZI apresenta-se como um frasco de dose única que não contém conservante e não deve ser armazenado depois que o lacre do frasco for perfurado ou depois que o frasco for aberto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo da solução para infusão

IMFINZI não contém conservante. Administre a solução para infusão imediatamente após a preparação. Se a solução para infusão não for administrada imediatamente, e ela precisar ser armazenada, o tempo total desde a punção do frasco até o início da administração não deve exceder 24 horas em 2°C a 8°C ou 4 horas em temperatura ambiente (15 a 30°).

IMFINZI é uma solução estéril, livre de conservantes, clara a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partícula solúveis.

IMFINZI 10 mL é um concentrado em um frasco de vidro Tipo 1 de 10 mL com uma tampa de borracha (elastomérica) e um lacre de alumínio branco destacável que contém 500 mg de durvalumabe. Embalagem contendo 1 frasco.

IMFINZI 2,4 mL é um concentrado em um frasco de vidro Tipo 1 de 10 mL com uma tampa de borracha (elastomérica) e lacre de alumínio cinza destacável que contém 120 mg de durvalumabe. Embalagem contendo 1 frasco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Administração por via intravenosa.

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, consulte a seção sobre INSTRUÇÕES PARA USO, MANUSEIO E DESCARTE.

Posologia

As dosagens recomendadas para **IMFINZI** dependem da indicação e são apresentadas na Tabela 3.

IMFINZI é administrado como uma infusão intravenosa durante 1 hora.

Tabela 3. Dosagens recomendadas de IMFINZI

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração do tratamento
Carcinoma urotelial	10 mg/kg a cada 2 semanas	Enquanto for observado benefício clínico ou até toxicidade inaceitável.

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração do tratamento
Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)	10 mg/kg a cada 2 semanas	Por um ano ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável ^a .

^a Para maiores detalhes sobre a administração de **IMFINZI** no estudo clínico que dá suporte ao registro, vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.

O escalonamento ou redução da dose não é recomendado. A suspensão ou descontinuação da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individual.

As orientações de suspensão ou descontinuação da dose de **IMFINZI** no caso de reações adversas imunomediadas estão descritas na Tabela 4.

Consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para mais informações de acompanhamento e avaliação.

Tabela 4. Modificações de dose recomendadas para reações adversas imunomediadas

Reações Adversas (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	Gravidade^a	Modificação no tratamento com IMFINZI	Tratamento com corticosteróide, salvo indicação em contrário
Pneumonite imunomediada/doença pulmonar intersticial	Grau 2	Suspender a dose até Grau ≤ 1 ou resolução e até que a dose de corticoide seja menor ou igual à prednisona 10 mg por dia (ou equivalente)	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	1 a 4 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual

Hepatite imunomediada	Para ALT ou AST maior que 3 mas menor ou igual à 8 vezes o LSN ou bilirrubina total maior que 1,5 mas menor ou igual à 5 vezes o LSN	Suspender a dose até Grau ≤ 1 ou resolução e até que a dose de corticoide seja menor ou igual à prednisona 10 mg por dia (ou equivalente)	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	ALT ou AST maior que 8 vezes o LSN ou bilirrubina total maior que 5 vezes o LSN ou ALT ou AST concomitante maior que 3 vezes o LSN e bilirrubina total maior que 2 vezes o LSN sem outra causa	Descontinuar permanentemente	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
Colite ou diarreia imunomediada	Grau 2	Suspender a dose até Grau ≤ 1 ou resolução e até que a dose de corticoide seja menor ou igual à prednisona 10 mg por dia (ou equivalente)	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
Endocrinopatias imunomediadas: Hipertireoidismo	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável	Gerenciamento sintomático
Endocrinopatias imunomediadas Hipotireoidismo	Grau 2-4	Sem mudanças	Iniciar a reposição hormonal, conforme indicado clinicamente

Endocrinopatias imunomediadas: Insuficiência Adrenal ou Hipofisite/Hipopituitarismo	Grau 2-4	Suspender a dose até cl clinicamente estável	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual e iniciar a reposição hormonal, conforme indicado cl clinicamente
Endocrinopatias imunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grau 2-4	Suspender a dose até cl clinicamente estável	Iniciar o tratamento com insulina, conforme indicado cl clinicamente
Nefrite imunomediada	Quando Creatinina sérica maior que 1,5 até 3 vezes o LSN	Suspender a dose até Grau \leq 1 ou resolução e até que a dose de corticoide seja menor ou igual à prednisona 10 mg por dia (ou equivalente)	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Quando Creatinina sérica maior que 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
Erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigóide)	Grau 2 por mais de 1 semana ou Grau 3	Suspender a dose até Grau \leq 1 ou resolução e até que a dose de corticoide seja menor ou igual à prednisona 10 mg por dia (ou equivalente)	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 4	Descontinuar permanentemente	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
Infecção	Grau 3 ou 4	Suspender a dose até cl clinicamente estável	
Reações relacionadas à infusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou reduzir a velocidade de infusão	Pode considerar pré-medicação para profilaxia de reações subsequentes à infusão
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	

^a Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos, versão 4.03. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; LSN: limite superior da normalidade

^b Considere aumentar a dose de corticosteroides e/ou usar imunossupressor sistêmico adicional se tiver piora ou não tiver melhora. Em caso de melhora para \leq Grau 1, a redução de corticosteroide deve ser iniciada e continuada por pelo menos 1 mês.

Após a suspensão, IMFINZI pode ser retomado, se os eventos adversos melhorarem para \leq Grau 1 e a dose de corticosteroide deve ser reduzida para \leq 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. IMFINZI deve ser descontinuado permanentemente em caso de reações de Grau 3 ou 4 (grave ou com risco de vida) recorrentes.

Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve ser feita uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir etiologias alternativas. Para outras reações adversas imunomediadas não incluídas na Tabela 5, **IMFINZI** deve ser descontinuado para as reações adversas de Grau 4. A suspensão de **IMFINZI** deve ser considerada para as reações adversas imunomediadas de Grau 3, a menos que o julgamento clínico indique a descontinuação. Corticoides sistêmicos devem ser considerados.

Populações especiais de pacientes

Considerando a análise da farmacocinética na população, nenhum ajuste de dose é recomendado para **IMFINZI** com base na idade do paciente, peso corporal, gênero e raça (ver seção PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Pediatria e adolescentes

A segurança e a eficácia de **IMFINZI** não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Idosos (≥ 65 anos)

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver seções PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS e PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Disfunção renal

Com base na análise da farmacocinética na população, nenhum ajuste de dose é recomendado para **IMFINZI** em pacientes com disfunção renal (ver seção PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Disfunção hepática

Com base na análise da farmacocinética na população, nenhum ajuste de dose é recomendado para **IMFINZI** em pacientes com disfunção hepática leve. **IMFINZI** não foi estudado em pacientes com disfunção hepática moderada ou grave (ver seção PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Instruções para uso, manuseio e descarte

Preparação da solução

IMFINZI é fornecido como um frasco de dose única e não contém conservantes. A técnica asséptica deve ser observada.

- Inspeção o medicamento visualmente para presença de materiais particulados e descoloração. **IMFINZI** é uma solução clara a opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Descartar o frasco se a solução estiver turva, descolorida ou se forem observadas partículas visíveis. Não agite o frasco.
- Retire o volume necessário do(s) frasco(s) de **IMFINZI** e transfira para uma bolsa intravenosa (IV) que contenha Cloreto de Sódio a 0,9% para Injeção, ou Dextrose a 5% para Injeção. Misture a solução diluída por inversão suave. A concentração final da solução diluída deve estar entre 1 mg/mL e 15 mg/mL. Não congele ou agite a solução.
- Deve-se ter cuidado para garantir a esterilidade das soluções preparadas.
- Não reintroduza o frasco após a retirada do medicamento; administrar apenas uma dose por frasco.
- Descartar qualquer parte não utilizada deixada no frasco.

Administração

- Administrar a solução para infusão por via intravenosa durante 60 minutos, através de um acesso intravenoso que contenha um filtro em linha estéril, com baixa ligação à proteína, de 0,2 ou 0,22 micra.
- Não co-administrar outros medicamentos através do mesmo acesso para infusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Incompatibilidades

Nenhuma incompatibilidade foi observada entre **IMFINZI** e cloreto de sódio 9 g/L (0,9%) ou dextrose 50 g/L (5%) em bolsas IV de policloreto de vinila ou poliolefina.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto aqueles mencionados na seção INSTRUÇÕES PARA USO, MANUSEIO E DESCARTE.

Não co-administrar com outros medicamentos através do mesmo acesso intravenoso.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança do IMFINZI como monoterapia é baseada em dados agrupados em 3006 pacientes de 9 estudos em vários tipos de tumores.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 5 lista a incidência das reações adversas no conjunto de dados combinados de segurança em monoterapia. As reações adversas a medicamentos (RAM) são listadas de acordo com o grupo sistêmico do MedDRA. Dentro de cada grupo sistêmico, as reações adversas são apresentadas em frequência decrescente. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada RAM é baseada na convenção CIOMS III e é definida como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10000$); não determinada (não pôde ser estimada pelos dados disponíveis).

Tabela 5. Reações adversas a medicamentos em pacientes tratados com IMFINZI 10 mg/kg

Grupo sistêmico	Termo preferido	Frequência de qualquer grau		Frequência de grau 3-4	
Distúrbio do sistema nervoso	Miastenia gravis	Não determinada ^f		Não determinada ^f	
Distúrbios respiratórias, torácicas e mediastinais	Tosse/Tosse produtiva	Muito comum	646 (21,5%)	Incomum	11 (0,4%)
	Pneumonite ^a	Comum	114 (3,8%)	Incomum	26 (0,9%)
	Doença	Incomum	18 (0,6%)	Incomum	4 (0,1%)

	intersticial pulmonar				
	Disfonia	Comum	93 (3,1%)	Rara	2 (<0,1%)
Distúrbios hepatobiliares	Aspartato aminotransferase aumentada ou Alanina aminotransferase aumentada ^{a,b}	Comum	244 (8,1%)	Comum	69 (2,3%)
	Hepatite ^{a,c}	Incomum	25 (0,8%)	Incomum	12 (0,4%)
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal ^d	Muito comum	383 (12,7%)	Comum	53 (1,8%)
	Diarreia	Muito comum	491 (16,3%)	Incomum	19 (0,6%)
	Colite ^e	Incomum	28 (0,9%)	Incomum	10 (0,3%)
Distúrbios endócrinos	Hipotireoidismo ^f	Muito comum	305 (9,5%)	Incomum	5 (0,2%)
	Hipertireoidismo ^g	Comum	137 (4,6%)		0
	Tireoidite ^h	Incomum	23 (0,8%)	Rara	2 (0,1)
	Insuficiência adrenal	Incomum	18 (0,6%)	Rara	3 (<0,1%)
	Hipofisite/hipopituitarismo	Rara	2 (<0,1%)	Rara	2 (<0,1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (<0,1%)	Rara	1 (<0,1%)
	Diabetes insipidus	Rara	1 (<0,1%)	Rara	1 (<0,1%)
Distúrbios renais e urinários	Creatinina sanguínea aumentada	Comum	105 (3,5%)	Rara	3 (<0,1%)
	Disúria	Comum	39 (1,3%)		0
	Nefrite ⁱ	Incomum	9 (0,3%)	Rara	2 (<0,1%)
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Rash ^j	Muito comum	480 (16,0%)	Incomum	18 (0,6%)
	Prurido ^k	Muito comum	325 (10,8%)	Rara	1 (<0,1%)
	Sudorese noturna	Comum	47 (1,6%)	Rara	1 (<0,1%)
	Dermatite	Incomum	22 (0,7%)	Rara	2 (<0,1%)

	Penfigóide ^l	Rara	1 (< 0,1%)	Rara	1 (< 0,1%)
Distúrbios gerais e condição do local de administração	Pirexia	Muito comum	414 (13,8%)	Incomum	10 (0,3%)
	Edema periférico ^m	Comum	291 (9,7%)	Incomum	9 (0,3%)
Infecções e infestações	Infecções do trato respiratório superior ⁿ	Muito comum	407 (13,5%)	Incomum	6 (0,2%)
	Pneumonia ^{a,o}	Comum	269 (8,9%)	Comum	106 (3,5%)
	Candidíase oral	Comum	64 (2,1%)		0
	Infecções dentárias e orais de tecidos moles ^p	Comum	50 (1,7%)	Rara	1 (< 0,1%)
	Influenza	Comum	47 (1,6%)	Rara	2 (< 0,1%)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Comum	178 (5,9%)	Rara	2 (<0,1%)
Lesões, envenenamento e complicações processuais	Reação relacionada à infusão ^q	Comum	27 (1,4%)	Incomum	5 (0,3%)

^a incluindo resultado fatal.

^b inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas.

^c inclui hepatite, hepatite autoimune, hepatite tóxica, lesão hepatocelular, hepatite aguda, hepatotoxicidade e hepatite imunomediada.

^d inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor no flanco.

^e inclui colite, enterite, enterocolite e proctite.

^f inclui hipotireoidismo autoimune e hipotireoidismo.

^g inclui hipertireoidismo e doença de Basedow.

^h inclui tireoidite autoimune, tireoidite e tireoidite subaguda.

ⁱ inclui nefrite autoimune, nefrite tubulointersticial, nefrite, glomerulonefrite e glomerulonefrite membranosa.

^j inclui erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea, eritema, eczema e erupção cutânea.

^k inclui prurido generalizado e prurido.

^l inclui penfigóide, dermatite bolhosa e pênfigo. A frequência relatada de ensaios concluídos e em andamento é incomum.

^m inclui edema periférico e edema periférico.

ⁿ inclui laringite, nasofaringite, abscesso peritonsilar, faringite, rinite, sinusite, tonsilite, traqueobronquite, e infecção do trato respiratório superior.

^o inclui infecção pulmonar, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia por cândida, pneumonia por leionella, pneumonia adenoviral, pneumonia bacteriana, pneumonia citomegaloviral, pneumonia por *haemophilus*, pneumonia pneumocócica e pneumonia estreptocócica.

^p inclui gengivite, infecção oral, periodontite, púlpito dental, abscesso dentário e infecção dentária.

^q inclui reação relacionada com infusão e urticária com início no dia da dose ou 1 dia após a dose.

^r a frequência relatada dos estudos clínicos patrocinados pela AstraZeneca fora do conjunto de dados é rara, sem eventos > Grau 2.

A Tabela 6 lista da incidência das anormalidades laboratoriais reportadas no conjunto dos dados de segurança de IMFINZI monoterapia.

Tabela 6. Anormalidades laboratoriais que pioraram em pacientes tratados com IMFINZI em monoterapia

Anormalidades laboratoriais	n	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Alanina aminotransferase aumentada	2866	813 (28,4%)	69 (2,4%)
Aspartato aminotransferase aumentada	2858	891 (31,2%)	102 (3,6%)
Creatinina aumentada no sangue	2804	642(22,9%)	13 (0,5%)
TSH elevada > LSN e ≤ LIN no basal	3006	566 (18,8%)	NA
TSH diminuída < LSN e ≥ LIN no basal	3006	545(18,1%)	NA

LSN = limite superior ao normal; LIN = limite inferior ao normal

Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem informações de reações adversas significativas para IMFINZI como monoterapia no conjunto de dados de segurança combinados entre os tipos de tumor (n = 3006).

As diretrizes de gerenciamento para essas reações adversas estão descritas nas seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Pneumonite imunomediada

Nos pacientes que receberam IMFINZI em monoterapia, ocorreu pneumonite imunomediada em 92 (3,1%) pacientes, incluindo grau 3 em 25 (0,8%), grau 4 em 2 (<0,1%) e grau 5 em 6 (0,2%) pacientes. O tempo médio de início foi de 55 dias (intervalo: 2-785 dias). Sessenta e nove dos 92 pacientes receberam altas doses de corticosteróide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia), 2 pacientes também receberam infliximabe e 1 paciente também recebeu ciclosporina. IMFINZI foi descontinuado em 38 pacientes. A resolução ocorreu em 53 pacientes. A pneumonite imunomediada ocorreu com mais frequência nos pacientes do Estudo PACIFIC que concluíram o tratamento com quimiorradiação simultânea dentro de 1 a 42 dias antes do início do estudo (9,9%), em comparação com os outros pacientes no banco de dados combinado de segurança (1,8%).

No Estudo PACIFIC, em pacientes com CPNPC localmente avançado irressecável (n= 475 no braço IMFINZI e n= 234 no braço placebo) que completaram o tratamento com quimiorradiação concomitante dentro de 1 a 42 dias antes do início do estudo, ocorreu pneumonite imunomediada em 47 (9,9%) pacientes do grupo tratado com IMFINZI e em 14 (6,0%) pacientes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 9 (1,9%) pacientes com IMFINZI *versus* 6 (2,6%) pacientes com placebo e Grau 5 em 4 (0,8%) pacientes com IMFINZI *versus* 3 (1,3%) pacientes com placebo. O tempo médio de início no grupo tratado com IMFINZI foi 46 dias (intervalo de 2-342 dias) *versus* 57 dias (intervalo de 26-253 dias) no grupo placebo. No grupo tratado com IMFINZI, 30 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e 2 pacientes também receberam infliximabe. No grupo placebo, 12 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e um paciente também recebeu ciclofosfamida e tacrolimo. A resolução ocorreu em 29 pacientes do grupo tratado com IMFINZI *versus* 6 do placebo.

Hepatite imunomediada

Em pacientes recebendo IMFINZI em monoterapia, hepatite imunomediada ocorreu em 67 (2,2%) pacientes, incluindo Grau 3 em 35 (1,2%) pacientes, Grau 4 em 6 (0,2%) e Grau 5 em 4 (0,1%) pacientes. O tempo médio para início foi 36 dias (intervalo entre 3-333 dias). Quarenta e quatro dos 67 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Três pacientes também foram tratados com micofenolato. IMFINZI foi descontinuado em 9 pacientes. Ocorreu resolução em 29 pacientes.

Colite imunomediada

Em pacientes recebendo IMFINZI monoterapia, colite imunomediada ou diarreia ocorreu em 58 (1,9%) pacientes, incluindo Grau 3 em 9 (0,3%) pacientes e Grau 4 em 2 (< 0,1%) pacientes. O tempo médio para início foi 70 dias (intervalo de 1-394 dias). Trinta e oito dos 58 pacientes receberam tratamento com alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um paciente também foi tratado com infliximabe e um paciente também foi tratado com micofenolato. IMFINZI foi descontinuado em 9 pacientes. Ocorreu resolução em 43 pacientes.

Endocrinopatias imunomediada

Hipotireoidismo

Em paciente recebendo IMFINZI em monoterapia, hipotireoidismo imunomediado ocorreu em 245 (8,2%) pacientes, incluindo Grau 3 em 4 (0,1%) paciente. O tempo médio de início foi 85 dias (intervalo 1-562 dias). Dos 2425 pacientes, 240 receberam terapia de reposição hormonal, 6 pacientes receberam altas doses de corticosteróides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) para hipotireoidismo imunomediado, seguido de reposição hormonal. Nenhum paciente descontinuou IMFINZI devido ao hipotireoidismo imunomediado. O hipotireoidismo imunomediado foi precedido por hipertireoidismo imunomediado em 20 pacientes ou tireoidite imunomediada em 3 pacientes.

Hipertireoidismo imunomediado

Em pacientes recebendo IMFINZI em monoterapia, ocorreu hipertireoidismo imunomediado em 50 (1,7%) pacientes, mas não houveram casos de Graus 3 e 4. O tempo médio de início foi de 43 dias (intervalo de 1-253 dias). Quarenta e seis dos 50 pacientes receberam terapia médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracila ou betabloqueador), 11 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 4 dos 11 pacientes receberam tratamento com alta dose de corticosteroide sistêmico (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um paciente descontinuou o uso de IMFINZI devido a hipertireoidismo imunomediado. Ocorreu resolução em 39 pacientes.

Tireoidite imunomediada

Em pacientes recebendo IMFINZI em monoterapia, a tireodite imunomediada ocorreu em 12 (0,4%) pacientes, incluindo Grau 3 em 2 (<0,1%) pacientes. O tempo médio de início foi de 49 dias (intervalo: 14-106 dias). Dos 12 pacientes, 10 receberam terapia de reposição hormonal, 1 paciente recebeu altas doses de corticosteróides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um paciente interrompeu IMFINZI devido a tireoidite imunomediada.

Insuficiência adrenal imunomediada

Em pacientes recebendo IMFINZI em monoterapia, insuficiência adrenal imediata ocorreu em 14 (0,5%) pacientes, incluindo Grau 3 em 3 (< 0,1%) pacientes. O tempo médio para início foi 146 dias (intervalo: 20-547 dias). Todos os 14 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos; 4 dos 14 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Nenhum paciente descontinuou o uso de IMFINZI devido insuficiência adrenal imediata. Ocorreu resolução em 3 pacientes.

Diabete mellitus tipo 1 imunomediada

Em pacientes que receberam IMFINZI em monoterapia, o diabetes mellitus tipo 1 imunomediado ocorreu em 16 (0,5%) pacientes, incluindo grau 3 em 6 (0,2%) pacientes. O tempo médio de início foi de 43 dias (intervalo: 9 a 196). Quatorze dos 16 pacientes receberam terapia endócrina e 3 de 16 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um paciente descontinuou IMFINZI devido ao diabetes mellitus tipo 1 imunomediado. Resolução ocorreu em 11 pacientes.

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediado

Em pacientes recebendo IMFINZI em monoterapia, hipofisite/hipopituitarismo imunomediado ocorreu em 2 (< 0,1%) pacientes (ambos Grau 3). O tempo de início dos eventos foi de 44 e 50 dias. Ambos pacientes receberam tratamento com alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e não descontinuou o uso de IMFINZI devido a hipofisite/hipopituitarismo imunomediado.

Nefrite imunomediada

Em pacientes recebendo IMFINZI em monoterapia, nefrite imunomediada ocorreu em 14 (0,5%) pacientes, incluindo Grau 3 em 2 (<0,1%) pacientes. O tempo médio para o início foi de 71 dias (intervalo: 4-393 dias). Nove pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e um paciente também recebeu micofenolato. IMFINZI foi descontinuado em 5 pacientes. Resolução ocorreu em 8 pacientes.

Erupção cutânea imunomediada

Nos pacientes que receberam IMFINZI em monoterapia, ocorreram erupções cutâneas ou dermatites imunomediadas (incluindo penfigóide) em 50 (1,7%) pacientes, incluindo Grau 3 em 12 (0,4%) pacientes. O tempo médio de início foi de 43 dias (intervalo: 4-333 dias). Vinte e quatro dos 50 pacientes foram tratados com corticosteroide em altas doses (24 pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia).

IMFINZI foi descontinuado em 3 pacientes. Resolução ocorreu em 31 pacientes

Reações relacionadas com infusão

Em pacientes recebendo IMFINZI em monoterapia, reações relacionadas com infusão ocorreram em 49 (1,6%) pacientes, incluindo Grau 3 em 5 (0,2%) pacientes. Não houveram eventos de Grau 4 ou 5.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manuseio de amostras, tempo de coleta de amostras, medicamentos concomitantes e doenças de base. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para durvalumabe com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser equivocada.

Atenção: Este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico em caso de superdose de durvalumabe, e os sintomas da superdose não estão estabelecidos. Em caso de uma superdose, os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e devem tratar sintomaticamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0266

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: Catalent Indiana, LLC - Indiana – Estados Unidos da América

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000



CNPJ 60.318.797/0001-00

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são de Propriedade do grupo de companhias AstraZeneca.

IMF014

Este texto de bula foi aprovado pela ANVISA em 11/12/2019.



SAC

@ASTRAZENECA.COM

0800 014 5578

AstraZeneca 

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/05/2018	0377514/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2017	0334139/17-5	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	26/12/2018	Bula Inicial	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
			11/05/2018	0377514/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2018	Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/07/2018	0561954/18-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2017	1859539/17-1	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	02/07/2018	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Posologia e Modo de usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
04/09/2018	0866362/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2018	0866362/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2018	Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Posologia e Modo de usar	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/12/2018	1155175/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/12/2018	1155175/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/12/2018	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
10/10/2019	2420151/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2018	1201096/18-1	11343 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	25/09/2019	Resultados de Eficácia	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
			10/10/2019	2420151/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2019	Advertências e Precauções Posologia e Modo de usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/12/2019	3425569/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2019	3425569/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2019	Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
-----	-----	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL