

APPROVED

21 September 2018

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMFINZI 50 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg durvalumab.

Eén injectieflacon van 2,4 ml concentraat bevat 120 mg durvalumab.

Eén injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 500 mg durvalumab.

Durvalumab wordt geproduceerd in zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) door DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes. De oplossing heeft een pH van ongeveer 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 400 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IMFINZI als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderde, irresectabele niet-kleincellig longkanker (*non-small-cell lung cancer* - NSCLC) in volwassenen bij wie de tumoren PD-L1 tot expressie brengen op $\geq 1\%$ van de tumorcellen en bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinumbevattende chemotherapie met radiotherapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van kanker.

PD-L1-onderzoek voor patiënten met lokaal gevorderde NSCLC

Patiënten met lokaal gevorderde NSCLC moeten geëvalueerd worden voor behandeling op basis van de tumorexpressie van PD-L1 bevestigd door een gevalideerde test (rubriek 5.1).

Dosering

De aanbevolen dosis IMFINZI is 10 mg/kg toegediend als intraveneuze infusie gedurende 60 minuten elke twee weken, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, of een maximum van 12 maanden.

Het wordt aanbevolen om de behandeling voor klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs van ziekteprogressie voort te zetten tot de ziekteprogressie is bevestigd.

Dosisescalatie of -vermindering wordt niet aanbevolen. Tijdelijk of permanent stoppen met de dosis kan vereist zijn op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid.

Richtlijnen voor de behandeling van immuungemedieerde bijwerkingen worden beschreven in tabel 1 (zie rubriek 4.4).

Tabel 1. Aanbevolen behandelingswijzigingen voor IMFINZI en behandelingsaanbevelingen

Bijwerkingen	Ernst ^a	IMFINZI behandelingswijziging	Corticosteroïdebehandeling tenzij anders aangegeven
Immuungemedieerde pneumonitis/interstitiële longziekte	Graad 2	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 of 4	Stop permanent	1 tot 4 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
Immuungemedieerde hepatitis	Graad 2 met ALAT of ASAT > 3-5 x ULN en/of totaalbilirubine > 1,5-3 x ULN	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 met ASAT of ALAT > 5- ≤ 8 x ULN of totaalbilirubine > 3-5 x ULN		
	Graad 3 met ASAT of ALAT > 8 x ULN of totaalbilirubine > 5 x ULN	Stop permanent	
Gelijktijdig ALAT of ASAT > 3 x ULN en totaalbilirubine > 2 x ULN zonder andere oorzaak			
Immuungemedieerde colitis of diarree	Graad 2	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 of 4	Stop permanent	
Immuungemedieerde hyperthyreoïdie	Graad 2-4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiel	Symptomatische behandeling, zie rubriek 4.8

Bijwerkingen	Ernst^a	IMFINZI behandelingswijziging	Corticosteroïdebehandeling tenzij anders aangegeven
Immuungemedieerde hypothyreoïdie	Graad 2-4	Geen wijzigingen	Start schildklierhormoonvervanging zoals klinisch geïndiceerd
Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie of hypofysitis/hypopituitarisme	Graad 2-4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiel	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen en hormoonvervanging zoals klinisch geïndiceerd
Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1	Graad 2-4	Geen wijzigingen	Start behandeling met insuline zoals klinisch geïndiceerd
Immuungemedieerde nefritis	Graad 2 met serumcreatinine > 1,5-3 x (ULN of baseline)	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 met serumcreatinine > 3 x baseline of > 3-6 x ULN; graad 4 met serumcreatinine > 6 x ULN	Stop permanent	
Immuungemedieerde huiduitslag of dermatitis	Graad 2 gedurende > 1 week	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3		
	Graad 4	Stop permanent	
Immuungemedieerde myocarditis	Graad 2	Stop tijdelijk ^b	Start 2 tot 4 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 of 4, of willekeurige graad met positieve biopsie	Stop permanent	
Immuungemedieerde myositis/polymyositis	Graad 2 of 3	Stop tijdelijk	Start 1 tot 4 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 4	Stop permanent ^c	
Infusiegerelateerde reacties	Graad 1 of 2	Onderbreek of verlaag de infusiesnelheid	Overweeg eventueel premedicatie voor profylaxe van volgende infusiereacties
	Graad 3 of 4	Stop permanent	
Infectie	Graad 3 of 4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiel	
Andere immuungemedieerde bijwerkingen	Graad 3	Stop tijdelijk	Overweeg aanvangsdosis van 1 mg/kg/dag tot 4 mg/kg/dag

Bijwerkingen	Ernst ^a	IMFINZI behandelingswijziging	Corticosteroïdebehandeling tenzij anders aangegeven
	Graad 4	Stop permanent	prednison of equivalent gevolgd door afbouwen

^a Algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen, versie 4.03. ALAT: alanineaminotransferase; ASAT: aspartaataminotransferase; ULN: bovengrens van normaal.

^b Indien geen verbetering binnen 3 tot 5 dagen ondanks corticosteroïden, start direct met aanvullende immunosuppressieve behandeling. Bij verbetering (graad 0) moet afbouwen van het corticosteroïd worden gestart en voortgezet gedurende ten minste een maand, waarna op basis van klinische beoordeling weer met IMFINZI kan worden begonnen.

^c Stop permanent met IMFINZI indien de bijwerking niet binnen 30 dagen verbetert tot \leq graad 1 of als er tekenen zijn van respiratoire insufficiëntie.

Voor vermoede immuungemedieerde bijwerkingen moet adequate evaluatie worden uitgevoerd om de etiologie te bevestigen of andere etiologieën uit te sluiten. Overweeg het verhogen van de dosis corticosteroïden en/of het gebruik van aanvullende systemische immunosuppressiva als sprake is van verslechtering of geen verbetering. Bij verbetering tot \leq graad 1, moet afbouwen van het corticosteroïd worden gestart en voortgezet gedurende ten minste een maand. Na het tijdelijk stoppen kan binnen 12 weken weer met IMFINZI worden begonnen als de bijwerkingen zijn verbeterd tot \leq graad 1 en de dosis corticosteroïd is verlaagd tot \leq 10 mg prednison of equivalent per dag. IMFINZI moet permanent gestopt worden bij terugkerende immuungemedieerde bijwerkingen van graad 3 of 4 (ernstig of levensbedreigend).

Voor niet-immuungemedieerde bijwerkingen, overweeg IMFINZI tijdelijk te stoppen voor bijwerkingen van graad 2 en 3 tot \leq graad 1 of baseline. IMFINZI moet gestopt worden voor bijwerkingen van graad 4 (met de uitzondering van laboratoriumafwijkingen van graad 4, waarvoor het besluit om te stoppen gebaseerd moet worden op begeleidende klinische klachten/verschijnselen en klinische beoordeling).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van IMFINZI bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (\geq 65 jaar) (zie rubriek 5.1). De gegevens over patiënten ouder dan 75 jaar zijn beperkt.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing van IMFINZI wordt niet aanbevolen bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. De gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Gegevens van patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie zijn beperkt. Als gevolg van geringe betrokkenheid van hepatische processen bij de klaring van durvalumab wordt geen dosisaanpassing van IMFINZI aanbevolen voor patiënten met leverinsufficiëntie, omdat geen verschil in blootstelling wordt verwacht (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

IMFINZI is bestemd voor intraveneus gebruik. Het moet worden toegediend als intraveneuze infusie-oplossing gedurende 60 minuten (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de handelsnaam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk genoteerd worden.

Immuungemedieerde pneumonitis

Immuungemedieerde pneumonitis of interstitiële longziekte, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die IMFINZI kregen.

Bestralingspneumonitis wordt vaak waargenomen bij patiënten die bestralingstherapie krijgen van de long en de klinische presentatie van pneumonitis en bestralingspneumonitis is zeer soortgelijk. In het PACIFIC onderzoek, bij patiënten die behandeling hadden afgerond met ten minste 2 cycli van gelijktijdige chemoradiatie binnen 1 tot 42 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoek, trad pneumonitis of bestralingspneumonitis op bij 161 (33,9%) patiënten in de met IMFINZI behandelde groep en bij 58 (24,8%) in de placebogroep, inclusief graad 3 (3,4% vs. 3,0%) en graad 5 (1,1% vs. 1,7%) (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten gecontroleerd worden op klachten en verschijnselen van pneumonitis of bestralingspneumonitis. Patiënten met vermoede pneumonitis moeten worden beoordeeld met radiografische beeldvorming en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde hepatitis

Immuungemedieerde hepatitis, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die IMFINZI kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op abnormale uitslagen bij levertests voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling met IMFINZI en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling. Immuungemedieerde hepatitis moet worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde colitis

Immuungemedieerde colitis of diarree, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die IMFINZI kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van colitis of diarree en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde endocrienopathieën

Hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie

Immuungemedieerde hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie (inclusief thyreoïditis) trad op bij patiënten die IMFINZI kregen en hyperthyreoïdie kan volgen op hypothyreoïdie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op abnormale uitslagen bij schildklierfunctietests voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling. Immuungemedieerde hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie (inclusief thyreoïditis) moeten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Bijnierinsufficiëntie

Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie trad op bij patiënten die IMFINZI kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van bijnierinsufficiëntie. Voor symptomatische bijnierinsufficiëntie moeten patiënten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Diabetes mellitus type 1

Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1 trad op bij patiënten die IMFINZI kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van diabetes mellitus type 1. Voor symptomatische diabetes mellitus type 1 moeten patiënten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Hypofysitis/hypopituïtarisme

Immuungemedieerde hypofysitis of hypopituïtarisme trad op bij patiënten die IMFINZI kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van hypofysitis of hypopituïtarisme. Voor symptomatische hypofysitis of hypopituïtarisme moeten patiënten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde nefritis

Immuungemedieerde nefritis, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die IMFINZI kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op abnormale uitslagen bij nierfunctietests voorafgaand aan en periodiek tijdens behandeling met IMFINZI en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde huiduitslag

Immuungemedieerde huiduitslag of dermatitis, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die IMFINZI kregen (zie rubriek 4.8). Voorvallen van Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij patiënten behandeld met PD-1-remmers. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van huiduitslag of dermatitis en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Andere immuungemedieerde bijwerkingen

Op basis van het werkingsmechanisme van IMFINZI kunnen andere potentiële immuungemedieerde bijwerkingen optreden. De volgende immuungerelateerde bijwerkingen werden gerapporteerd bij minder dan 1% van de patiënten behandeld met IMFINZI als monotherapie in klinische onderzoeken (n = 1889): myocarditis, myositis, polymyositis. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Voorvallen van pancreatitis zijn gerapporteerd bij patiënten in het klinisch onderzoeksprogramma. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen en behandeld zoals aanbevolen voor andere immuungemedieerde bijwerkingen, zie rubriek 4.2.

Infusiegerelateerde reacties

Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties. Ernstige infusiegerelateerde reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die IMFINZI kregen (zie rubriek 4.8). Infusiegerelateerde reacties moeten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Patiënten uitgesloten van klinische onderzoeken

Patiënten met de volgende kenmerken werden uitgesloten van het PACIFIC-onderzoek: een baseline ECOG-prestatiescore ≥ 2 ; actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte binnen 2 jaar na de start van het onderzoek; een voorgeschiedenis van immunodeficiëntie; een voorgeschiedenis van ernstige immuungemedieerde bijwerkingen; medische aandoeningen die systemische immunosuppressiva vereisten, behalve een fysiologische dosis systemische corticosteroïden (≤ 10 mg/dag prednison of equivalent); actieve tuberculose of hepatitis B of C of HIV-infectie of patiënten die een verzwakt vaccin kregen binnen 30 dagen voorafgaand aan of na de start van IMFINZI. In afwezigheid van gegevens, moet durvalumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties, na zorgvuldige afweging van potentiële voordelen en risico's op individuele basis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van systemische corticosteroïden of immunosuppressiva voorafgaand aan de start van durvalumab, behalve een fysiologische dosis systemische corticosteroïden (≤ 10 mg/dag prednison of

equivalent) wordt niet aanbevolen vanwege hun mogelijke verstoring van de farmacodynamische activiteit en de werkzaamheid van durvalumab. Systemische corticosteroiden of andere immunosuppressiva kunnen echter worden gebruikt na het starten met durvalumab voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddel-geneesmiddelinteractie uitgevoerd met durvalumab. Omdat de primaire eliminatie van durvalumab plaatsvindt via eiwitkatabolisme via het reticulo-endotheliaal systeem of doelgedieerde dispositie, worden geen metabole geneesmiddel-geneesmiddelinteracties verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met durvalumab en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis durvalumab.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van durvalumab bij zwangere vrouwen. Op basis van het werkingsmechanisme kan durvalumab de handhaving van de zwangerschap beïnvloeden en in allogene zwangerschapsmodellen bij muizen werd aangetoond dat verstoring van PD-L1-signalering leidt tot een verhoging van het aantal foetusverliezen. Dieronderzoeken met durvalumab zijn niet indicatief voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Van humaan IgG1 is bekend dat het de placentabarière passeert en in dieronderzoek werd bevestigd dat durvalumab de placenta passeert. Wanneer durvalumab wordt toegediend aan een zwangere vrouw kan het schade toebrengen aan de foetus en daarom wordt het niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

Borstvoeding

Het is niet bekend of durvalumab wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Beschikbare toxicologische gegevens bij cynomolgusapen hebben lage niveaus van durvalumab in de moedermelk aangetoond op dag 28 na de geboorte (zie rubriek 5.3). Bij de mens kunnen antilichamen terechtkomen in de moedermelk, maar de mogelijkheid van absorptie en schade aan de pasgeborene is onbekend. Echter, een mogelijk risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt dan wel durvalumab niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten van durvalumab op de vruchtbaarheid bij mensen of dieren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Durvalumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van IMFINZI (10 mg/kg) is geëvalueerd in het PACIFIC-onderzoek (n = 475) bij patiënten met lokaal gevorderde irresectabele NSCLC die behandeling met ten minste 2 cycli van gelijktijdige chemoradiatie hadden voltooid binnen 1 tot 42 dagen voorafgaand aan het onderzoek. In deze patiëntpopulatie, waren de vaakst voorkomende bijwerkingen hoesten (40,2% vs. 30,3% bij placebo), bovensteluchtweginfecties (26,1% vs. 11,5% bij placebo) en huiduitslag (21,7% vs. 12,0% bij placebo). De vaakst voorkomende bijwerking van graad 3-4 was pneumonie (6,5% vs. 5,6% bij

placebo). De algehele incidentie van bijwerkingen van graad 3 of 4 was 12,8% in de IMFINZI-arm vs. 9,8% bij placebo.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Tabel 2 geeft een overzicht van de incidentie van bijwerkingen bij patiënten met lokaal gevorderde, irresectabele NSCLC in het PACIFIC-onderzoek, op basis van de frequentie van dat type bijwerking ongeacht de door de onderzoeker beoordeelde causaliteit. Bijwerkingen worden opgesomd volgens hun systeem/orgaanklasse in MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd naar afnemende frequentie. De overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2. Bijwerkingen bij patiënten met lokaal gevorderde, irresectabele NSCLC behandeld met IMFINZI 10 mg/kg

	Elke graad (%)		Graad 3-4 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Infecties van de bovenste luchtwegen ^a	Zeer vaak	26,1	0,4
Pneumonie ^{b,c}	Zeer vaak	17,1	6,5
Infecties van de tanden of weke delen van de mond ^d	Vaak	3,6	0
Orale candidiasis	Vaak	3,2	0
Influenza	Vaak	2,5	0
Endocriene aandoeningen			
Hypothyreoïdie ^e	Zeer vaak	11,6	0,2
Hyperthyreoïdie ^f	Vaak	8,2	0
Bijnierinsufficiëntie	Soms	0,2	0
Diabetes mellitus type 1	Soms	0,2	0,2
Hypofysitis/ Hypopituitarisme	Zelden ^g	<0,1	<0,1
Diabetes insipidus	Zelden ^g	<0,1	<0,1
Hartaandoeningen			
Myocarditis	Zelden ^g	<0,1	<0,1
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Hoest/Productieve hoest ^h	Zeer vaak	40,2	0,6
Pneumonitis ^b	Zeer vaak	12,6	1,7
Dysfonie	Vaak	3,8	0
Interstitiële longziekte	Soms	0,6	0
Maagdarmstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	18,3	0,6
Buikpijn ⁱ	Zeer vaak	10,1	0,4
Colitis ^j	Vaak	1,1	0,2
Lever- en galaandoeningen			
Aspartaataminotransferase verhoogd of alanineaminotransferase verhoogd ^k	Vaak	6,1	1,9
Hepatitis ^{c,l}	Soms	0,6	0
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Huiduitslag ^m	Zeer vaak	21,7	0,6
Pruritus ⁿ	Zeer vaak	12,4	0
Dermatitis	Vaak	1,5	0
Nachtzweeten	Vaak	2,3	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			

	Elke graad (%)		Graad 3-4 (%)
Myalgie	Vaak	8,0	0,2
Myositis	Soms	0,4	0
Polymyositis ^c	Zelden ^g	<0,1	<0,1
Nier- en urinewegaandoeningen			
Bloodcreatinine verhoogd	Vaak	4,6	0,2
Dysurie	Vaak	2,3	0
Nefritis ^o	Soms	0,4	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Pyrexie	Zeer vaak	14,7	0,2
Perifeer oedeem	Vaak	7,8	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Infusiegerelateerde reactie ^p	Vaak	1,9	0

^a omvat laryngitis, nasofaryngitis, peritonsillair abces, faryngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis en infectie van de bovenste luchtwegen.

^b omvat longinfectie, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonie, adenovirale pneumonie, bacteriële pneumonie, cytomegalovirale pneumonie, pneumonia haemophilus, pneumonia klebsiella, necrotiserende pneumonie, pneumokokkenpneumonie en streptokokkenpneumonie.

^c fatale pneumonitis en fatale pneumonie werden met een vergelijkbare frequentie gemeld in de met IMFINZI behandelde groep en de placebogroep in het PACIFIC-onderzoek; fatale hepatitis en fatale polymyositis werden in andere klinische studies gemeld.

^d omvat gingivitis, mondinfectie, periodontitis, dentale pulpitis, tandabces en tandinfectie.

^e omvat auto-immune hypothyreoïdie en hypothyreoïdie.

^f omvat hyperthyreoïdie, auto-immune thyreoïditis, thyreoïditis, subacute thyreoïditis en ziekte van Basedow.

^g Frequentie is gebaseerd op voorvallen die niet werden geobserveerd in het PACIFIC-onderzoek maar werden waargenomen in andere klinische studies (n=1889).

^h omvat hoest en productieve hoest.

ⁱ omvat buikpijn, pijn in de onderbuik, pijn in de bovenbuik en pijn in de zij.

^j omvat colitis, enteritis, enterocolitis en proctitis.

^k omvat alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, leverenzym verhoogd en transaminasen verhoogd.

^l omvat hepatitis, auto-immune hepatitis, toxische hepatitis, hepatocellulair letsel, acute hepatitis en hepatotoxiciteit.

^m omvat erythemateuze huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapuleuze huiduitslag, papuleuze huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustuleuze huiduitslag, erythem, eczeem en huiduitslag.

ⁿ omvat gegeneraliseerde pruritus en pruritus.

^o omvat auto-immune nefritis, tubulo-interstitiële nefritis, nefritis, glomerulonefritis en membraneuze glomerulonefritis.

^p omvat infusiegerelateerde reactie en urticaria met voor het eerst optreden op de dag van dosering of 1 dag na dosering.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

IMFINZI wordt het vaakst in verband gebracht met immuungemedieerde bijwerkingen. De meeste daarvan, waaronder ernstige reacties, verdwenen na de start van passende medische behandeling of terugtrekking van IMFINZI. De gegevens voor de volgende immuungemedieerde bijwerkingen komen uit de gecombineerde veiligheidsdatabase van 1889 patiënten, welke het PACIFIC-onderzoek en twee aanvullende onderzoeken (een multicohort, open-label klinisch onderzoek bij patiënten met gevorderde vaste tumoren en een open-labelonderzoek bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC) bevat. In alle onderzoeken werd IMFINZI toegediend in een dosis van 10 mg/kg elke 2 weken. De richtlijnen voor het onder controle brengen van deze bijwerkingen staan beschreven in rubriek 4.4.

Immuungemedieerde pneumonitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, (n = 1889 meerdere tumortypen), trad immuungemedieerde pneumonitis op bij 79 (4,2%) patiënten, waaronder graad 3 bij 12 (0,6%) patiënten, graad 4 bij 1 (< 0,1%) patiënt en graad 5 bij 5 (0,3%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 53 dagen (bereik: 1-341 dagen). Vijfenvestig van de 79 patiënten kregen een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag) en twee patiënten kregen ook infliximab. IMFINZI werd bij 26 patiënten gestaakt. Herstel trad op bij 42 patiënten.

Immuungemedieerde pneumonitis trad vaker op bij patiënten in het PACIFIC-onderzoek die de behandeling met gelijktijdige chemoradiatie hadden afgerond binnen 1 tot 42 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoek (10,7%) dan bij de andere patiënten in de gecombineerde veiligheidsdatabase (2,0%).

In het PACIFIC-onderzoek, (n = 475 in de IMFINZI-arm, en n = 234 in de placebo-arm) trad immuungemedieerde pneumonitis op bij 51 (10,7%) patiënten in de met IMFINZI behandelde groep en 16 (6,8%) patiënten in de placebogroep, waaronder graad 3 bij 8 (1,7%) patiënten op IMFINZI vs. 6 (2,6%) patiënten op placebo en graad 5 (fataal) bij 4 (0,8%) patiënten op IMFINZI vs. 3 (1,3%) patiënten op placebo. De mediane tijd tot aanvang in de met IMFINZI behandelde groep was 53 dagen (bereik: 1-341 dagen) vs. 55,5 dagen (bereik: 0-231 dagen) in de placebogroep. In de met IMFINZI behandelde groep kregen 44 van de 51 patiënten systemische corticosteroïden, waaronder 28 patiënten die een corticosteroïdebehandeling met hoge doses kregen (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag), en twee patiënten kregen ook infliximab. In de placebogroep kregen 11 van de 16 patiënten systemische corticosteroïden, waaronder 9 patiënten die een corticosteroïdebehandeling met hoge doses kregen (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). Herstel trad op bij 27 patiënten in de met IMFINZI behandelde groep vs. 6 in de placebogroep.

Immuungemedieerde hepatitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerde hepatitis op bij 19 (1,0%) patiënten, waaronder graad 3 bij 11 (0,6%) patiënten en graad 5 (fataal) bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 70 dagen (bereik: 15-312 dagen). Dertien van de 19 patiënten kregen een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). Eén patiënt kreeg ook behandeling met mycofenolaat. IMFINZI werd bij 4 patiënten gestaakt. Herstel trad op bij 13 patiënten.

Immuungemedieerde colitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerde colitis of diarree op bij 31 (1,6%) patiënten, waaronder graad 3 bij 6 (0,3%) patiënten en graad 4 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 74 dagen (bereik: 1-365 dagen). Zestien van de 31 patiënten kregen een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). Eén patiënt kreeg ook behandeling met infliximab. IMFINZI werd bij 8 patiënten gestaakt. Herstel trad op bij 23 patiënten.

Immuungemedieerde endocrienopathieën

Hypothyreoïdie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerde hypothyreoïdie op bij 137 (7,3%) patiënten, waaronder graad 3 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 85 dagen (bereik: 9-378 dagen). Van de 137 patiënten kregen 134 patiënten hormoonvervangings therapie en twee patiënten kregen een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag) voor hypothyreoïdie gevolgd door hormoonvervangning. IMFINZI werd bij geen enkele patiënt gestaakt als gevolg van hypothyreoïdie.

Hyperthyreoïdie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerde hyperthyreoïdie op bij 34 (1,8%) patiënten, er waren geen gevallen van graad 3 of 4. De mediane tijd tot aanvang was 41 dagen (bereik: 14-195 dagen). Zesentwintig van de 34 patiënten kregen medische behandeling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil of bètablokker), 12 patiënten kregen thyroxine

wanneer hyperthyreoïdie overging in hypothyreoïdie, 12 patiënten kregen systemische corticosteroiden en 3 van de 12 patiënten kregen een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). IMFINZI werd bij geen enkele patiënt gestaakt als gevolg van hyperthyreoïdie. Acht patiënten ervaarden hypothyreoïdie na hyperthyreoïdie.

Bijnierinsufficiëntie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie op bij 7 (0,4%) patiënten, waaronder graad 3 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 141 dagen (bereik: 70-265 dagen). Alle 7 patiënten kregen systemische corticosteroiden, 2 van de 7 kregen een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). IMFINZI werd bij geen enkele patiënt gestaakt als gevolg van bijnierinsufficiëntie. Herstel trad op bij 1 patiënt.

Diabetes mellitus type 1

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerde diabetes mellitus type 1 op bij 1 (< 0,1%) patiënt (graad 3). IMFINZI werd gestaakt als gevolg van diabetes mellitus type 1. De tijd tot optreden was 42 dagen. Deze ene patiënt kreeg insuline.

Hypofysitis/hypopituitarisme

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerd hypopituitarisme op bij 1 (< 0,1%) patiënt (graad 3). Deze ene patiënt kreeg een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag) en IMFINZI werd niet gestaakt.

Immuungemedieerde nefritis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerde nefritis op bij 3 (0,2%) patiënten, waaronder graad 3 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 95 dagen (bereik: 28-239 dagen). Twee (0,1%) patiënten kregen een hoge corticosteroïdebehandeling met hoge doses (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). IMFINZI werd bij alle 3 de patiënten gestaakt. Herstel trad op bij 2 patiënten.

Immuungemedieerde huiduitslag

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerde huiduitslag of dermatitis op bij 30 (1,6%) patiënten, waaronder graad 3 bij 7 (< 0,4%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 74 dagen (bereik: 1-365 dagen). Elf van de 30 patiënten kregen een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). IMFINZI werd bij 2 patiënten gestaakt. Herstel trad op bij 18 patiënten.

Infusiegerelateerde reacties

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, traden infusiegerelateerde reacties op bij 35 (1,9%) patiënten, waaronder graad 3 bij 5 (0,3%) patiënten.

Afwijkende laboratoriumwaarden

Bij patiënten behandeld met durvalumab in het PACIFIC-onderzoek, was de proportie patiënten met een verslechtering van de afwijkende laboratoriumwaarden vanaf de baseline als volgt: 38,5% (alle graden), 2,3% (graden 3-4) voor alanineaminotransferase verhoogd, 36,0% (alle graden), 2,8% (graad 3-4) voor aspartaataminotransferase verhoogd, 16,3% (alle graden) voor creatinine verhoogd, 26,5% (alle graden) voor TSH verhoogd > ULN en boven de baseline, 31,9% (alle graden) voor TSH verlaagd < LLN (*lower limit of normal*) en onder de baseline.

Immunogeniciteit

Van de 1570 patiënten die werden behandeld met IMFINZI 10 mg/kg elke 2 weken en beoordeelbaar waren op de aanwezigheid van anti-geneesmiddelantilichamen (*anti-drug antibodies* - ADAs), testte 2,9% (45/1570) van de patiënten positief op door de behandeling veroorzaakte ADAs. Neutraliserende antilichamen (nAbs) tegen durvalumab werden gedetecteerd bij 0,5% (8/1570) van de patiënten. De aanwezigheid van ADAs had geen klinisch relevant effect op de veiligheid. Het aantal patiënten is onvoldoende om de impact van ADA op de werkzaamheid te kunnen bepalen. Op basis van een

farmacokinetische populatie-analyse wordt echter een iets lagere blootstelling verwacht bij ADA-positieve patiënten, maar de vermindering van de farmacokinetische blootstelling is minder dan 30% vergeleken met een typerende patiënt en wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Ouderen

Er werden geen verschillen in veiligheid gerapporteerd tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere patiënten. De gegevens van NSCLC-patiënten van 75 jaar en ouder zijn beperkt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met durvalumab. In geval van overdosering moeten patiënten nauwgezet gemonitord worden op klachten en verschijnselen van bijwerkingen, en gepaste symptomatische behandeling moet onmiddellijk worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. ATC-code: L01XC28

Werkingsmechanisme

Expressie van het eiwit 'geprogrammeerde celdood ligand-1' (PD-L1) is een adaptieve immuunrespons die tumoren helpt te ontsnappen aan de detectie en eliminatie door het immuunsysteem. PD-L1 kan worden geïnduceerd door ontstekingsignalen (bijvoorbeeld IFN-gamma) en expressie kan plaatsvinden op zowel tumorcellen als met de tumor geassocieerde immuuncellen in een tumor micro-omgeving. PD-L1 blokkeert de T-celfunctie en -activatie door middel van interactie met PD-1 en CD80 (B7,1). Door te binden aan zijn receptoren vermindert PD-L1 de cytotoxische T-celactiviteit, de proliferatie en de productie van cytokine.

Durvalumab is een geheel humaan, immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) monoklonaal antilichaam dat selectief de interactie blokkeert van PD-L1 met PD-1 en CD80 (B7,1). Durvalumab induceert geen antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC). Selectieve blokkade van PD-L1/PD-1 en PD-L1/CD80 interacties verhogen de antitumor immuunresponsen en verhogen T-celactivatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van IMFINZI werd beoordeeld in het PACIFIC-onderzoek, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek bij 713 patiënten met lokaal gevorderde irresectabele NSCLC. De patiënten hadden ten minste twee kuren van definitieve op platina gebaseerde chemotherapie met bestralingstherapie ondergaan binnen 1 tot 42 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoek en hadden een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1. Tweeënnegentig procent van de patiënten had een totale dosis van 54 tot 66 Gy aan straling ontvangen. Het onderzoek excludeerde patiënten die progressie hadden vertoond na chemoradiatietherapie, patiënten met eerdere blootstelling aan een anti-PD-1- of anti-PD-L1-antilichaam, patiënten met actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte binnen twee jaar na de start van het onderzoek; voorgeschiedenis van immunodeficiëntie; voorgeschiedenis van ernstige immuungemedieerde bijwerkingen; medische aandoeningen die systemische immunosuppressiva vereisten, behalve een fysiologische dosis systemische corticosteroiden; actieve tuberculose of hepatitis B of C of HIV-infectie of patiënten die binnen 30 dagen voorafgaand aan of na de start van IMFINZI een verzwakt

vaccin kregen. De patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) of 10 mg/kg placebo (n = 237) via intraveneuze infusie elke 2 weken gedurende maximaal 12 maanden of tot onaanvaardbare toxiciteit of bevestigde ziekteprogressie. De randomisatie werd gestratificeerd naar geslacht, leeftijd (< 65 jaar vs. ≥ 65 jaar) en rookstatus (roker vs. niet-roker). Patiënten bij wie de ziekte na 12 maanden onder controle was, kregen de optie om bij ziekteprogressie opnieuw te worden behandeld. Tumorbeoordelingen werden elke 8 weken uitgevoerd gedurende de eerste 12 maanden en vervolgens elke 12 weken daarna.

Patiënten werden onafhankelijk van het PD-L1-expressieniveau van hun tumor ingesloten. Waar beschikbaar, werden gearchiveerde monsters van tumorweefsel, afgenomen voor chemoradiatietherapie, retrospectief getest op PD-L1-expressie op tumorcellen (TC) met de VENTANA PD-L1 (SP263) IHC analyse. Van de 713 gerandomiseerde patiënten, leverde 63% van de patiënten een weefselmonster van voldoende kwaliteit en hoeveelheid om PD-L1-expressie te bepalen en 37% was onbekend.

De demografische en baseline ziektekenmerken waren tussen de onderzoeksgroepen goed in balans. De baseline demografische gegevens van de totale onderzoekspopulatie waren als volgt: mannen (70%), leeftijd ≥ 65 jaar (45%), leeftijd ≥ 75 jaar (8%), blank (69%), Aziatisch (27%), overige (4%), rookt (16%), heeft in het verleden gerookt (75%), heeft nooit gerookt (9%), ECOG-prestatiestatus 0 (49%), ECOG-prestatiestatus 1 (51%). De ziektekenmerken waren als volgt: Stadium IIIA (53%), stadium IIIB (45%), histologische subgroepen van plaveiselcel (46%), niet-plaveiselcel (54%). Van de 451 patiënten met PD-L1-expressie beschikbaar, had 67% TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)] en 33% had TC < 1%.

De twee primaire eindpunten van het onderzoek waren progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) van IMFINZI vs. placebo. De secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten PFS na 12 maanden (PFS 12) en 18 maanden (PFS 18) vanaf randomisatie en tijd van randomisatie tot tweede progressie (PFS2). PFS werd beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke centrale toetsing (*Blinded Independent Central Review* - BICR) volgens RECIST v1.1.

Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering in PFS in de met IMFINZI behandelde groep vergeleken met de placebogroep [hazard ratio (HR) = 0,52 (95%-BI: 0,42, 0,65), p < 0,0001]. Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering in OS in de met IMFINZI behandelde groep vergeleken met de placebogroep [hazard ratio (HR) = 0,68 (95%-BI: 0,53, 0,87), p = 0,00251]. Zie tabel 3 en figuur 1 en 2.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten voor het PACIFIC-onderzoek^a

	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS		
Aantal sterfgevallen (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)
Mediaan (maanden) (95%-BI)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)
HR (95%-BI)	0,68 (0,53, 0,87)	
2-zijdige p-waarde	0,00251	
OS na 24 maanden (%) (95%-BI)	66,3% (61,7%, 70,4%)	55,6% (48,9%, 61,3%)
p-waarde	0,005	
PFS		
Aantal voorvallen (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)
HR (95%-BI)	0,52 (0,42, 0,65)	
p-waarde	p < 0,0001	
PFS na 12 maanden (%)	55,9%	35,3%

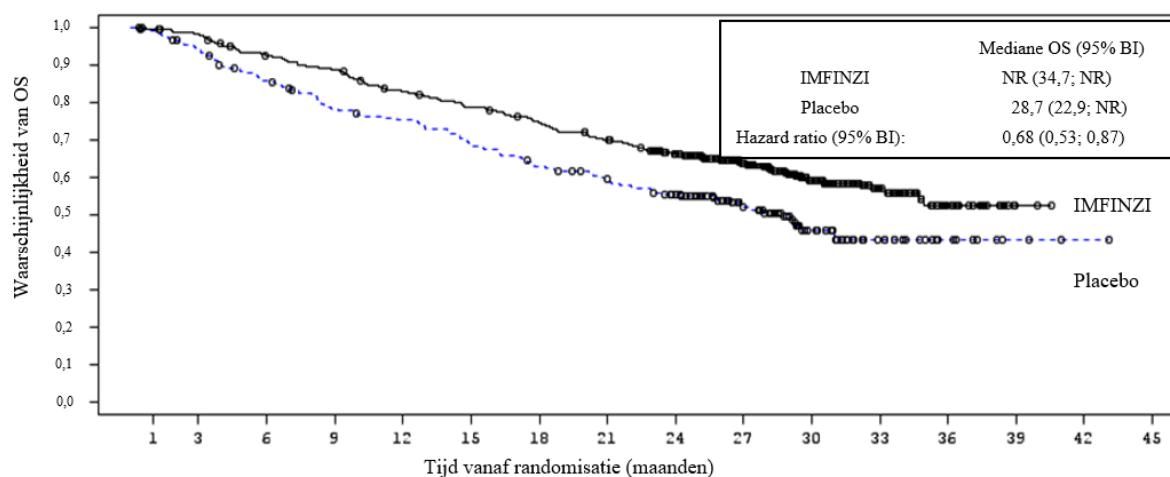
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
(95%-BI)	(51,0%, 60,4%)	(29,0%, 41,7%)
PFS na 18 maanden (%) (95%-BI)	44,2% (37,7%, 50,5%)	27,0% (19,9%, 34,5%)
PFS2		
Mediane PFS2^b (maanden) (95%-BI)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)
HR (95%-BI)	0,58 (0,46, 0,73)	
p-waarde	p < 0,0001	

^a De analyse van OS werd ongeveer 13 maanden na de primaire analyse van PFS uitgevoerd.

^b PFS2 wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van tweede progressie (gedefinieerd door lokale standaard klinische praktijk) of overlijden.

NR: Niet bereikt

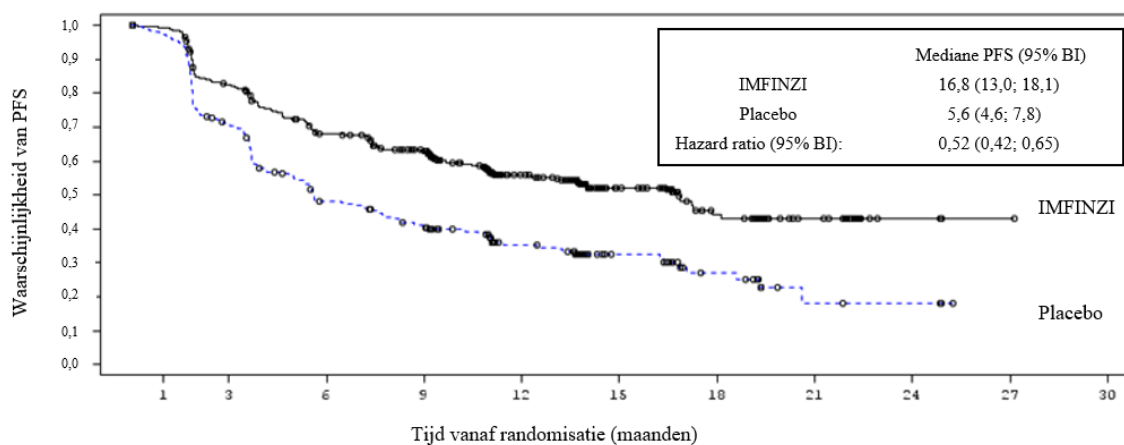
Figuur 1. Kaplan-Meier-curve van OS



Aantal patiënten die een risico lopen

Maand	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

Figuur 2. Kaplan-Meier-curve van PFS



Aantal patiënten die een risico lopen

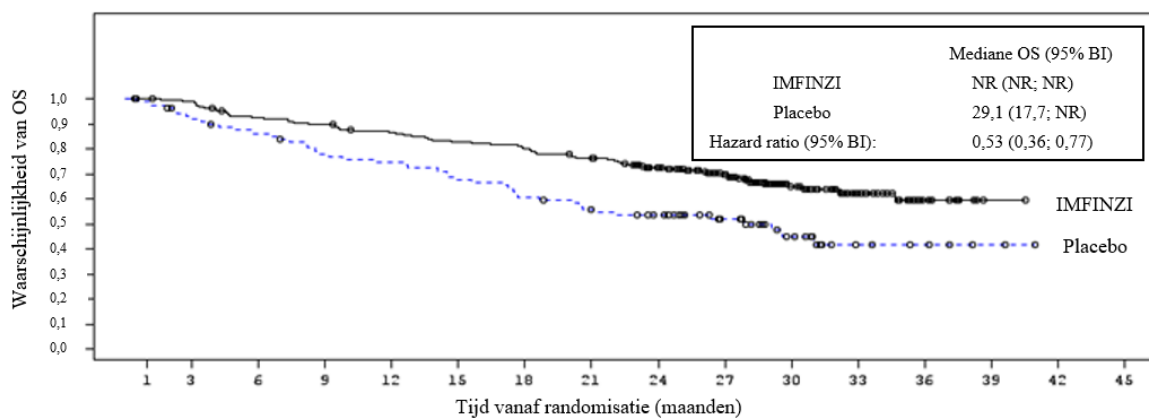
Maand	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

De verbeteringen in PFS en OS ten voordele van patiënten die IMFINZI krijgen vergeleken met diegenen die placebo krijgen, werden consistent waargenomen in alle geanalyseerde voorgedefinieerde subgroepen, inclusief etniciteit, leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis van roken, EGFR-mutatiestatus en histologie.

Post-hoc subgroepanalyse bij PD-L1-expressie

Er werden aanvullende subgroepanalyses uitgevoerd om de werkzaamheid van PD-L1-expressie per tumor ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) te evalueren en voor patiënten van wie de PD-L1-status niet bepaald kan worden (PD-L1 onbekend). PFS- en OS-resultaten zijn samengevat in figuur 3, 4, 5 en 6.

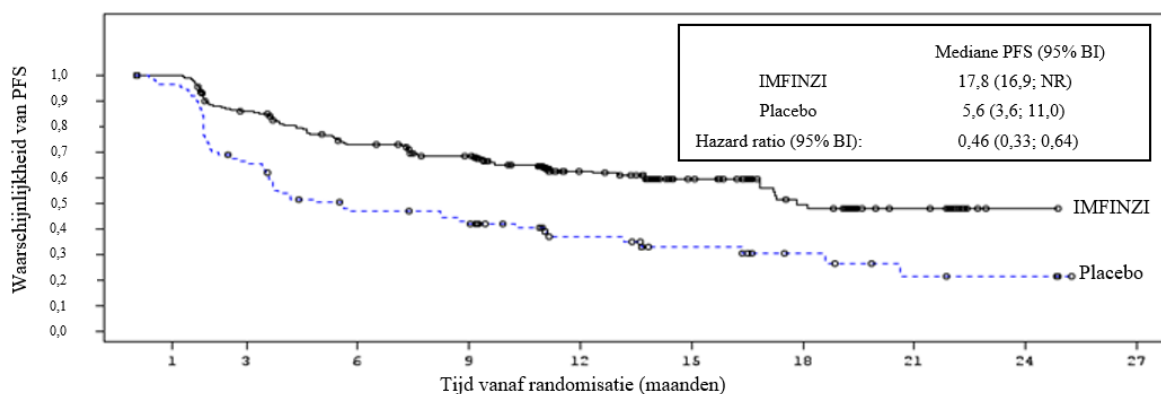
Figuur 3. Kaplan-Meier-curve van OS voor PD-L1 TC $\geq 1\%$



Aantal patiënten die een risico lopen

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

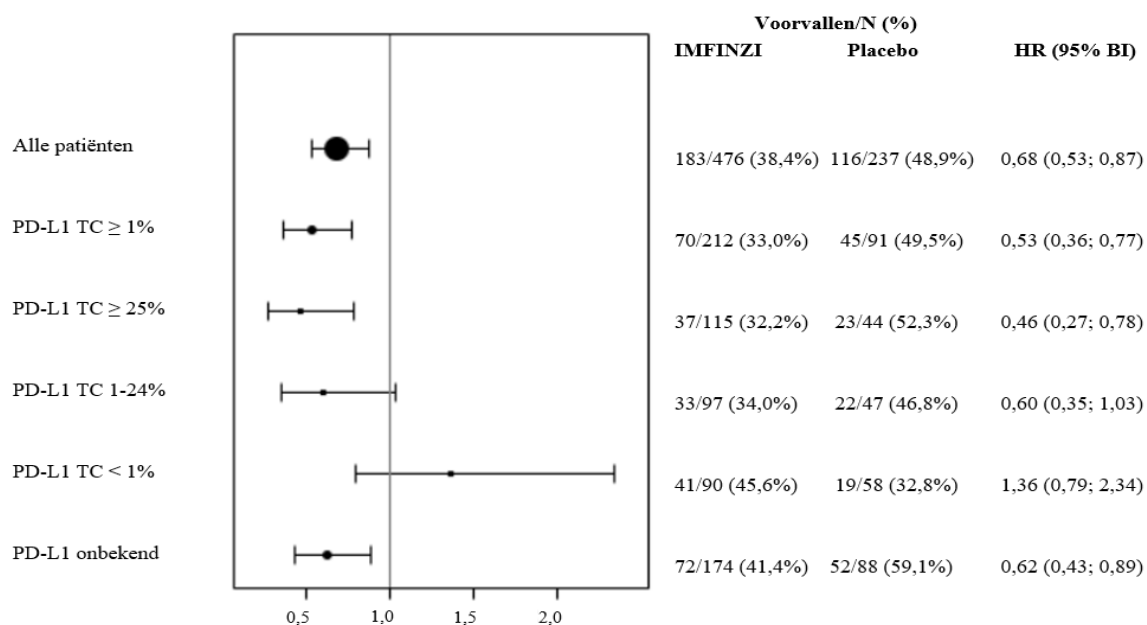
Figuur 4. Kaplan-Meier-curve van PFS voor PD-L1 TC $\geq 1\%$



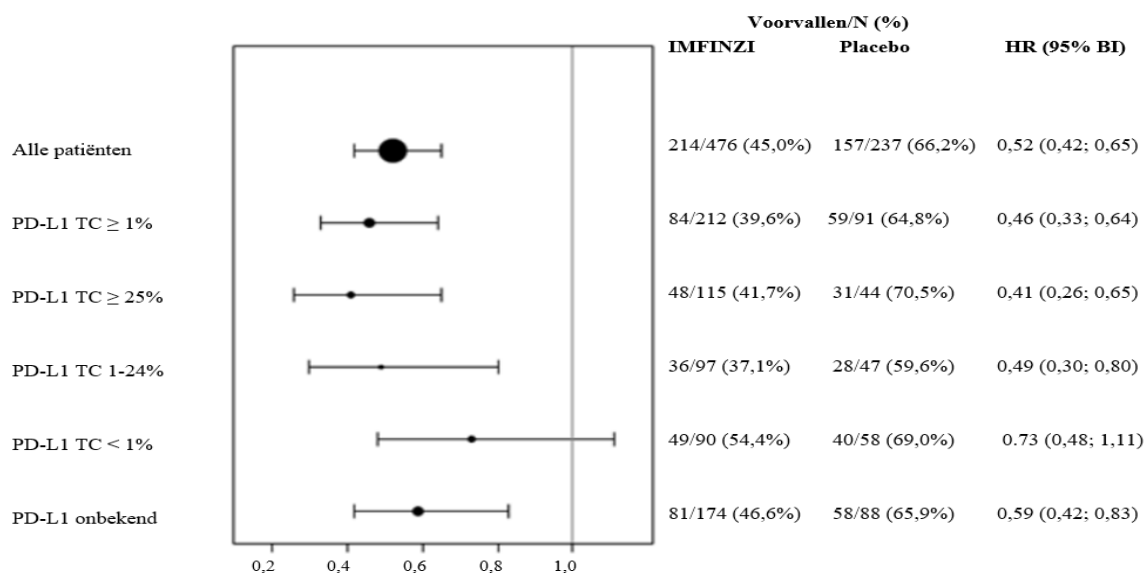
Aantal patiënten die een risico lopen

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

Figuur 5. Forest plot van OS per PD-L1 expressie



Figuur 6. Forest plot van PFS per PD-L1 expressie



Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van durvalumab in de subgroep met PD-L1 TC \geq 1% consistent met de ‘intent-to-treat’-populatie. Dit gold ook voor de subgroep met PD-L1 TC < 1% subgroep.

Door de patiënt gerapporteerde resultaten

Door de patiënt gerapporteerde symptomen, functie en gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) werden verzameld met gebruikmaking van de EORTC QLQ-C30 en de longkankermodule daarvan (EORTC QLQ-LC13). De LC13 en C30 werden beoordeeld op de baseline, elke 4 weken gedurende de eerste 8 weken, gevolgd door elke 8 weken tot afronding van de behandelingsperiode of staken van IMFINZI als gevolg van toxiciteit of ziekteprogressie. De therapietrouw was vergelijkbaar tussen de groep die IMFINZI kreeg en de groep die met placebo werd behandeld (83% vs. 85,1% van het totale aantal evalueerbare ingevulde formulieren).

Op de baseline werden geen verschillen in door de patiënt gerapporteerde symptomen, functie en HRQoL waargenomen tussen IMFINZI- en placebogroepen. Gedurende de duur van het onderzoek tot week 48 was er geen klinisch belangrijk verschil tussen IMFINZI en placebogroepen wat betreft symptomen, functioneren en HRQoL (zoals beoordeeld door een verschil groter dan of gelijk aan 10 punten).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IMFINZI in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van maligne neoplasma (behalve tumoren in het centrale zenuwstelsel, hematopoëtisch neoplasma en neoplasma van lymfeweefsel) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van durvalumab werd bestudeerd bij 1902 patiënten met solide tumoren met doses variërend van 0,1 tot 20 mg/kg, elke twee, drie of vier weken intraveneus toegediend. De farmacokinetische blootstelling nam meer dan dosisproportioneel toe (niet-lineaire farmacokinetiek) bij doses < 3 mg/kg en dosisproportioneel (lineaire farmacokinetiek) bij doses \geq 3 mg/kg. Steady state werd bereikt na ongeveer 16 weken. Op basis van een farmacokinetische populatie-analyse die 1878 patiënten omvatte in het dosisbereik van \geq 10 mg/kg elke twee weken, was het geometrisch gemiddeld steady-state distributievolume (V_{ss}) gelijk aan 5,64 l. De klaring (CL) van durvalumab daalde in de loop van de tijd, wat resulteerde in een geometrische gemiddelde steady-state klaring (CL_{ss}) van 8,16 ml/u op dag 365; de daling in CL_{ss} werd niet als klinisch relevant beschouwd. De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$), gebaseerd op baseline CL, was ongeveer 18 dagen. De primaire eliminatie van durvalumab vindt plaats via eiwitkatabolisme via het reticulo-endotheliaal systeem of doelgedieerde dispositie.

Speciale populaties

Leeftijd (19–96 jaar), lichaamsgewicht (34-149 kg), geslacht, positieve anti-geneesmiddelantilichaam (ADA) status, albumineniveaus, LDH-niveaus, creatinineniveaus, oplosbaar PD-L1, tumortype, ras of ECOG-status hadden geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van durvalumab.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Lichte (creatinineklaring (CrCL) 60 tot 89 ml/min) en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring (CrCL) 30 tot 59 ml/min) hadden geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van durvalumab. Het effect van ernstige nierinsufficiëntie (CrCL 15 tot 29 ml/min) op de farmacokinetiek van durvalumab is onbekend.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Lichte leverinsufficiëntie (bilirubine \leq ULN en ASAT > ULN of bilirubine > 1,0 tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT) had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van durvalumab. Het effect van matige leverinsufficiëntie (bilirubine > 1,5 tot $3 \times$ ULN en elke ASAT) of ernstige leverinsufficiëntie (bilirubine > $3,0 \times$ ULN en elke ASAT) op de farmacokinetiek van durvalumab is onbekend; maar omdat IgG monoklonale antilichamen niet primair worden geklaard via de lever, heeft een verandering in leverfunctie naar verwachting geen invloed op de blootstelling van durvalumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

De carcinogeniciteit en het genotoxisch potentieel van durvalumab zijn niet beoordeeld.

Reproductietoxicologie

Zoals gemeld in de literatuur speelt de PD-1/PD-L1-baan een centrale rol bij het handhaven van de zwangerschap door het aanhouden van een maternale immuuntolerantie voor de foetus, en bij allogene zwangerschapsmodellen bij muizen bleek verstoring van de PD-L1-signalering te leiden tot een verhoging van het foetusverlies. In reproductieonderzoeken bij dieren werd de toediening van durvalumab aan zwangere cynomolgus-aper vanaf de bevestiging van zwangerschap tot en met de geboorte, bij blootstellingsniveaus van ongeveer 18 maal hoger dan die waargenomen bij de klinische dosis van 10 mg/kg durvalumab (op basis van de AUC) in verband gebracht met het passeren van de placenta maar niet met maternale toxiciteit of effecten op de embryofetale ontwikkeling, het resultaat van de zwangerschap of de postnatale ontwikkeling. Verwaarloosbare niveaus van durvalumab werden gevonden in de melk van cynomolgus-aper op dag 28 na de geboorte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Histidinehydrochloridemonohydraat
Trehalosedihydraat
Polysorbaat 80
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan compatibiliteitsstudies, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon:
3 jaar.

Verdunde oplossing

Aangetoond is dat indien niet onmiddellijk gebruikt, de chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit van IMFINZI niet meer is dan 24 uur bij 2°C tot 8°C of 4 uur bij kamertemperatuur tot 25°C vanaf de tijd van doorprikken van de injectieflacon tot de start van de toediening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,4 ml concentraat in een type 1-glazen injectieflacon met een elastomeer stop en een grijze aluminium flip-offsluiting met 120 mg durvalumab. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

10 ml concentraat in een type 1-glazen injectieflacon met een elastomeer stop en een witte aluminium flip-offsluiting met 500 mg durvalumab. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing

IMFINZI wordt geleverd als een injectieflacon met een enkele dosis en bevat geen conserveringsmiddelen. Aseptische techniek moet in acht worden genomen.

- Inspecteer het geneesmiddel visueel op deeltjes en verkleuring. IMFINZI is een heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes worden waargenomen. De injectieflacon niet schudden.
- Trek de vereiste hoeveelheid op uit de injectieflacon(s) met IMFINZI en breng deze over in een intraveneuze (IV) zak die 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie bevat of 5%- (50 mg/ml) glucose-oplossing voor injectie. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig om te keren. De eindconcentratie van de verdunde oplossing moet liggen tussen 1 mg/ml en 15 mg/ml. De oplossing niet bevriezen of schudden.
- Eventueel in de injectieflacon achtergebleven restant weggooien.

Toediening

- Dien de infusie-oplossing intraveneus toe gedurende 60 minuten door middel van een intraveneuze lijn met een steriele, laag-eiwitbindende 0,2 of 0,22 micron inlinefilter.
- Dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe via dezelfde infusielijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool,
L24 9JW
Verenigd Koninkrijk

MedImmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
6545CG Nijmegen,
Nederland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMFINZI 50 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
durvalumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml concentraat bevat 50 mg durvalumab.
Eén injectieflacon van 2,4 ml concentraat bevat 120 mg durvalumab.
Eén injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 500 mg durvalumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

IMFINZI 50 mg/ml steriel concentraat
durvalumab
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

AstraZeneca AB

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

IMFINZI 50 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie durvalumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is IMFINZI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IMFINZI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

IMFINZI wordt gebruikt voor de behandeling van een type longkanker met de naam niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij volwassenen. Het wordt gebruikt als bij u NSCLC:

- is uitgezaaid binnen uw long en niet via een operatie kan worden verwijderd, en
- heeft gereageerd of is gestabiliseerd na eerste behandeling met chemotherapie en radiotherapie.

IMFINZI bevat de werkzame stof durvalumab. Dit is een monoklonaal antilichaam, een type eiwit dat bestemd is voor het herkennen van een specifieke doelstof in het lichaam. IMFINZI werkt door uw immuunsysteem te helpen bij het bestrijden van de kanker.

Als u vragen heeft over hoe IMFINZI werkt of waarom dit geneesmiddel voor u is voorgeschreven, stelt u die vragen dan aan uw arts of apotheker.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor durvalumab of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 “Inhoud van de verpakking en overige informatie”. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u IMFINZI krijgt als u:

- een auto-immuunziekte heeft (een ziekte waarbij het immuunsysteem van het lichaam zijn eigen cellen aanvalt);
- een orgaantransplantatie heeft ondergaan;
- longproblemen of ademhalingsproblemen heeft;

- leverproblemen heeft.

Als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is (of u niet zeker bent), neem dan contact op met uw arts voordat u IMFINZI krijgt.

Als u IMFINZI krijgt, kunt u een aantal ernstige bijwerkingen krijgen.

Als u een van de volgende bijwerkingen heeft, moet u onmiddellijk uw arts bellen of bezoeken. Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven die ernstigere complicaties voorkomen en helpen bij het verminderen van uw symptomen. Uw arts kan de volgende dosis van IMFINZI uitstellen of stoppen met uw behandeling met IMFINZI als u het volgende heeft:

- **ontsteking van de longen:** symptomen zijn onder meer nieuwe of erger wordende hoest, kortademigheid of pijn op de borst;
- **ontsteking van de lever:** symptomen zijn onder meer misselijkheid of braken, zich minder hongerig voelen, pijn aan de rechterkant van de maag, geel worden van de huid of het oogwit, sufheid, donkere urine of gemakkelijker bloeden of een blauwe plek krijgen dan normaal;
- **ontsteking van de ingewanden:** symptomen zijn onder meer diarree of vaker ontlasting hebben dan gebruikelijk, of zwarte, teerachtige of plakkerige ontlasting met bloed of slijm, ernstige maagpijn of gevoelige maag;
- **ontsteking van klieren** (met name de schildklier, de bijnier, hypofyse en de alvleesklier): symptomen zijn onder meer snelle hartslag, extreme vermoeidheid, gewichtstoename of gewichtsverlies, duizeligheid of flauwvallen, haaruitval, het koud hebben, obstipatie, hoofdpijn die niet verdwijnt of ongebruikelijke hoofdpijn;
- **diabetes type 1:** symptomen zijn onder meer hoge bloedsuiker, zich hongriger of dorstiger voelen dan gebruikelijk, meer plassen dan gebruikelijk;
- **ontsteking van de nieren:** symptomen zijn onder meer een vermindering van de hoeveelheid urine (minder plassen);
- **ontsteking van de huid:** symptomen zijn onder meer uitslag, jeuk, huidblaren of zweren in de mond of op andere vochtige oppervlakken;
- **ontsteking van de hartspier:** symptomen zijn onder meer pijn op de borst, kortademigheid of onregelmatige hartslag;
- **ontsteking van de spieren:** symptomen zijn onder meer spierpijn of spierzwakte;
- **Infusiegerelateerde reacties:** symptomen zijn onder meer rillingen of trillen, jeuk of huiduitslag, rood worden, kortademigheid of piepende ademhaling, duizeligheid of koorts.

Als u een van de bovengenoemde bijwerkingen heeft, moet u onmiddellijk uw arts bellen of bezoeken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

IMFINZI mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast IMFINZI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen en geneesmiddelen zonder voorschrift.

Zwangerschap

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u IMFINZI gebruikt.
- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens uw behandeling met IMFINZI en gedurende ten minste 3 maanden na uw laatste dosis.

Borstvoeding

- Zeg het tegen uw arts als u borstvoeding geeft.
- Vraag uw arts of u borstvoeding kunt geven tijdens of na uw behandeling met IMFINZI.
- Het is niet bekend of IMFINZI in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat IMFINZI invloed heeft op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te gebruiken.

Als u echter bijwerkingen heeft die invloed hebben op uw concentratievermogen en uw reactievermogen, moet u voorzichtig zijn bij het besturen van een voertuig of het gebruik van machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

IMFINZI wordt u gegeven in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een ervaren arts.

- Uw arts geeft u IMFINZI via een infusie (druppelinfuus) in uw ader gedurende ongeveer 60 minuten, elke 2 weken.
- Uw arts beslist hoeveel behandelingen u nodig heeft.

De aanbevolen dosering is 10 mg durvalumab per kilogram van uw lichaamsgewicht.

Als u een afspraak voor het krijgen van IMFINZI niet nakomt

- Bel onmiddellijk uw arts om een nieuwe afspraak te maken.
- Het is erg belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Heeft u nog andere vragen over uw behandeling? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u IMFINZI krijgt, kunt u een aantal ernstige bijwerkingen krijgen (zie rubriek 2).

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een of meer van de volgende bijwerkingen krijgt, die zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken met durvalumab en de ernstige bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 2:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- infecties van de bovenste luchtwegen
- ernstige longinfecties (pneumonie)
- een onderactieve schildklier, wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken
- hoesten
- ontsteking van de longen (pneumonitis)
- diarree
- maagpijn
- huiduitslag of jeuk
- koorts

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- infecties van het zachte weefsel van tanden en mond
- griep
- een overactieve schildklier, wat snelle hartslag of gewichtsverlies kan veroorzaken
- hese stem (dysfonie)
- ontsteking van de ingewanden of de darmen (colitis)
- afwijkende uitslagen bij levertests (aspartaataminotransferase verhoogd; alanineaminotransferase verhoogd)
- nachtzweeten

- spierpijn (myalgie)
- afwijkende resultaten bij nierfunctietests (bloedcreatinine verhoogd)
- pijn bij het plassen
- zwelling van de benen (perifeer oedeem)
- reactie op de infusie van het geneesmiddel die koorts of rood worden kan veroorzaken

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 gebruikers)

- verminderde secretie van hormonen geproduceerd door de bijnieren die vermoeidheid kan veroorzaken
- een aandoening die leidt tot hoge bloedsuikerniveaus (diabetes mellitus type 1)
- ontsteking van de lever die misselijkheid of zich minder hongerig voelen kan veroorzaken
- ontsteking van de spieren
- ontsteking van de nieren (nefritis) die uw hoeveelheid urine kan verlagen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- onderactieve functie van de hypofyse (hypopituitarisme waaronder diabetes insipidus) die vermoeidheid en een verhoging van uw hoeveelheid urine kan veroorzaken
- ontsteking van het hart

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de bovengenoemde bijwerkingen krijgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

IMFINZI wordt u gegeven in een ziekenhuis of kliniek en de zorgverlener is verantwoordelijk voor de bewaring ervan. De bewaargegevens zijn als volgt:

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Dit geneesmiddel niet gebruiken als het troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat.

Ongebruikte hoeveelheden van de infusie-oplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is durvalumab.

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg durvalumab.

Elke injectieflacon bevat 500 mg durvalumab in 10 ml concentraat of 120 mg durvalumab in 2,4 ml concentraat.

De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Hoe ziet IMFINZI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IMFINZI concentraat voor oplossing voor infusie is een steriele, conserveringsmiddelvrije, heldere tot opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 glazen injectieflacon van 2,4 ml concentraat of met 1 glazen injectieflacon van 10 ml concentraat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

MedImmune UK Limited
6 Renaissance Way
Liverpool
L24 9JW
Verenigd Koninkrijk

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding en toediening van de infusie

- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Het concentraat is een heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes. Voer de injectieflacon af als de oplossing troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- De injectieflacon niet schudden.
- Trek de vereiste hoeveelheid concentraat op uit de injectieflacon(s) en breng deze over in een intraveneuze (IV) zak die 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie bevat of 5%- (50 mg/ml) glucose-oplossing voor injectie voor het bereiden van een verdunde oplossing met een eindconcentratie die varieert van 1 tot 15 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig om te keren.

- Zodra het geneesmiddel verdund is, moet het onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet worden ingevroren. Indien niet onmiddellijk gebruikt, mag de totale tijd vanaf het doorboren van de injectieflacon tot de start van de toediening niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C of 4 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C). Indien in de koelkast bewaard, moet men intraveneuze zakken op kamertemperatuur laten komen voorafgaand aan gebruik. Dien de infusie-oplossing intraveneus toe gedurende 60 minuten door middel van een intraveneuze lijn met een steriele, laag-eiwitbindende 0,2 of 0,22 micron inlinefilter.
- Dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe via dezelfde infusielijn.
- IMFINZI is een enkelvoudige dosis. Eventueel in de injectieflacon achtergebleven restant afvoeren.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.