

**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 irresssecável, 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 autorização de registro foi baseada no objetivo co-primário de eficácia de Sobrevida Livre de Progressão (PFS) em pacientes tratados com **IMFINZI** dentro de 7 semanas de quimiorradioterapia no Estudo PACIFIC, um estudo de Fase III ainda em andamento. O acompanhamento continua para a Sobrevida Global (OS), que não foi analisada no momento da análise interina do estudo para a PFS.

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 irrissecável. 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 1.1. 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. O desfecho de eficácia secundário incluiu a ORR avaliada 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).

A análise interina pré-especificada de 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 na Figura 1. Os dados de OS não estavam maduros no momento da análise interina do PFS.

Tabela 2. Resultados de Eficácia para o Estudo PACIFIC

Desfecho	IMFINZI (N=476)¹	Placebo (N=237)¹
Sobrevida livre de progressão (PFS)²		
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%) ^{3,4}	0,52 (0,42; 0,65)	
Valor de p (log-rank) ^{3,5}	<0.0001	
Taxa de Resposta Objetiva (ORR)		
ORR (IC 95%)	26% (23; 31)	14% (10; 19)
Resposta Completa	1%	0
Resposta Parcial	25%	14%

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

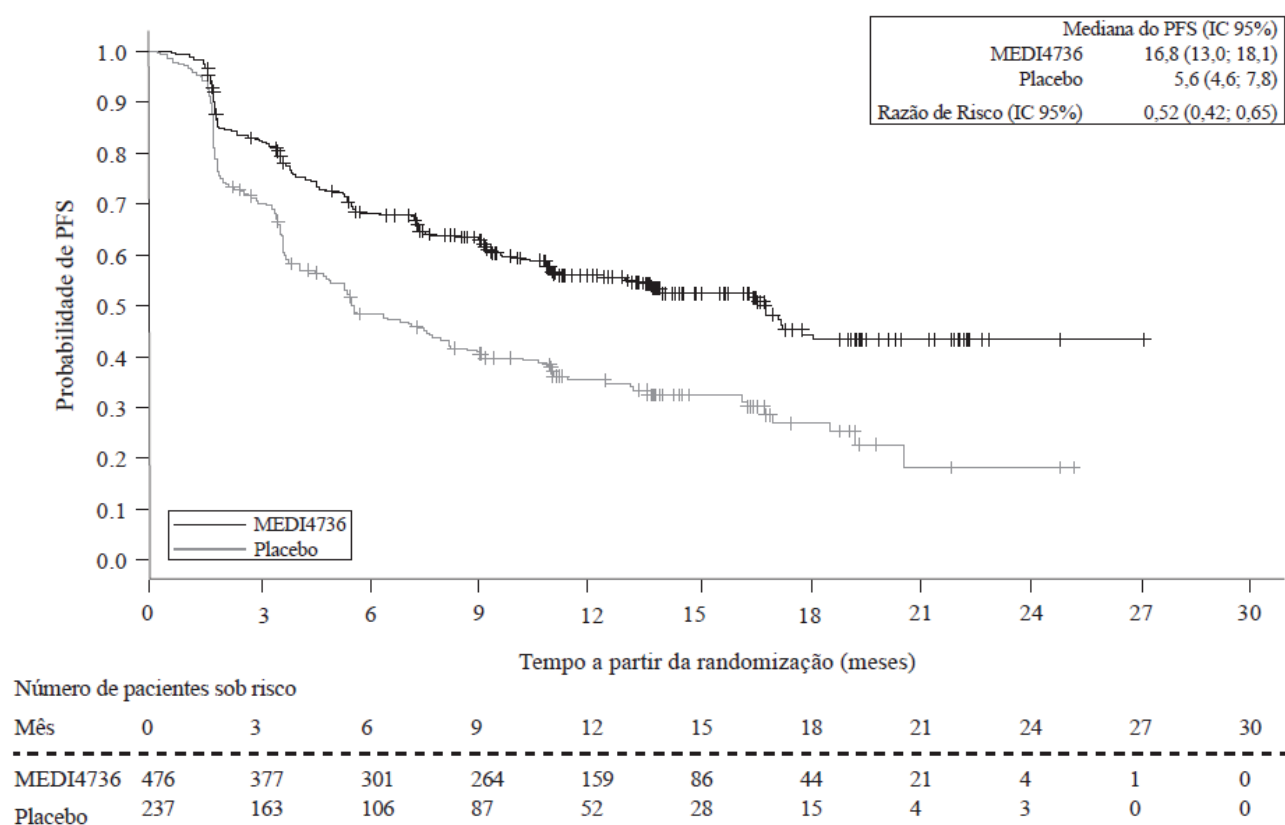
² Revisão Central Cega Independente

³ Estratificados por gênero, idade e tabagismo

⁴ Estimador Pike

⁵ Comparado com α atribuído de 0,0104 (função de consumo de Lan DeMets aproximando o limite de O'Brien Fleming) para análise interina

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier das Sobrevidas livre de progressão no estudo PACIFIC



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.

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 sobrevivência 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 sobrevivência após a infecção pelo vírus da coriomeningite linfocítica.

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

IMFINZI pode causar pneumonite imunomediada, definida pela necessidade de uso de corticosteroides. Foram relatados casos fatais.

Os pacientes devem ser acompanhados para sinais e sintomas de pneumonite. Os pacientes com suspeita de pneumonite devem ser avaliados com imagem radiográfica. Administrar corticosteroides, prednisona 1 a 2 mg por kg por dia ou equivalente para pneumonite moderada (Grau 2) ou prednisona 1 a 4 mg por kg por dia ou equivalente para pneumonite mais grave (Graus 3 a 4), seguida de redução gradual da dosagem. Interromper ou descontinuar permanentemente **IMFINZI** com base na gravidade (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Nos estudos clínicos em que foram recrutados 1889 pacientes com vários tipos de câncer que receberam **IMFINZI** (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS), a pneumonite ocorreu em 5% dos pacientes, incluindo casos de pneumonite imunomediada de Grau 3 (0,8%), Grau 4 (<0,1%) e Grau 5 (0,3%). O tempo mediano de início foi de 1,8 meses (intervalo: 1 dia a 13,9 meses) e o tempo mediano para resolução foi de 4,9 meses (intervalo: 0 dias a 13,7 meses).

A pneumonite levou à descontinuação de **IMFINZI** em 1,5% dos 1889 pacientes. A pneumonite foi resolvida em 54% dos pacientes. Foram necessários corticosteroides sistêmicos em 3,5% dos 1889 pacientes, sendo que 2,5% necessitaram de doses elevadas de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) e 0,1% necessitaram de infliximabe.

A incidência de pneumonite (incluindo pneumonite por radiação) foi maior em pacientes no estudo PACIFIC que completaram o tratamento com quimiorradiação definitiva dentro de 42 dias antes do início da administração de **IMFINZI** (34%) em comparação com pacientes em outros estudos clínicos (2,3%) nos quais a radioterapia geralmente não foi administrada imediatamente antes do início da administração de **IMFINZI**.

No estudo PACIFIC, a incidência de pneumonite de Grau 3 foi de 3,4% e de pneumonite de Grau 5 foi de 1,1% no braço **IMFINZI**. O tempo mediano de início da pneumonite foi de 1,8 meses e a duração mediana foi de 2,1 meses (intervalo: 3 dias a 18,7 meses). A pneumonite levou à interrupção de **IMFINZI** em 6% dos pacientes. Pneumonite foi resolvida em 47% dos pacientes que desenvolveram pneumonite. Foram necessários corticosteroides sistêmicos em 21% dos pacientes, com 12% exigindo doses elevadas de corticosteroides e 0,1% que necessitaram infliximabe.

Hepatite Imunomediada

IMFINZI pode causar hepatite imunomediada, definida pela necessidade de uso de corticosteroides. Foram relatados casos fatais.

Os pacientes devem ser acompanhados para sinais e sintomas de hepatite, durante e depois da descontinuação de **IMFINZI**, incluindo monitoramento de testes clínicos. Administrar corticosteroides, prednisona 1 a 2 mg por kg por dia ou equivalente, seguida de redução gradual da dosagem para aumentos de alanina aminotransferase (ALT), AST e/ou bilirrubina total de Grau 2 ou maior. Interromper ou descontinuar permanentemente **IMFINZI** com base na gravidade (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Nos estudos clínicos em que foram recrutados 1889 pacientes com vários tipos de câncer que receberam **IMFINZI** (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS), a hepatite ocorreu em 12% dos pacientes, incluindo casos de hepatite imunomediada de Grau 3 (4,4%), Grau 4 (0,4%) e Grau 5 (0,2%). O tempo mediano de início foi de 1,2 meses (intervalo: 1 dia a 13,6 meses). A hepatite levou à descontinuação de **IMFINZI** em 0,7% dos 1889 pacientes. A hepatite foi resolvida em 49% dos pacientes. Foram necessários corticosteroides sistêmicos em 2,7% dos pacientes, sendo que 1,7% necessitaram de doses elevadas de corticosteroides e 0,1% necessitaram de micofenolato.

Colite Imunomediada

IMFINZI pode causar colite imunomediada, definida pela necessidade de uso de corticosteroides.

Os pacientes devem ser acompanhados para sinais e sintomas de diarreia e colite. Administrar corticosteroides, prednisona 1 a 2 mg por kg por dia ou equivalente para colite moderada (Grau 2) ou mais grave (Grau 3-4), seguida de redução gradual da dosagem. Interromper ou descontinuar permanentemente **IMFINZI** com base na gravidade (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Nos estudos clínicos em que foram recrutados 1889 pacientes com vários tipos de câncer que receberam **IMFINZI** (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS), diarreia ou colite ocorreu em 18% dos pacientes, incluindo casos de colite imunomediada de Grau 3 (1%) e Grau 4 (0,1%). O tempo mediano de início foi de 1,4 meses (intervalo: 1 dia a 14 meses). A diarreia ou colite levaram à descontinuação de **IMFINZI** em 0,4% dos 1889 pacientes. A diarreia ou colite foi resolvida em 78% dos pacientes. Foram necessários corticosteroides sistêmicos em 1,9% dos pacientes, sendo que 1% dos pacientes necessitaram de doses elevadas de corticosteroides e 0,1% necessitaram de outros imunossupressores (por exemplo: infliximabe ou micofenolato).

Endocrinopatias Imunomediadas

IMFINZI pode causar endocrinopatias imunomediadas, incluindo distúrbios da tireoide, insuficiência adrenal, diabetes mellitus tipo 1 e hipofisite/ hipopituitarismo.

Distúrbios da tireoide

Os pacientes devem ter a função tireoideana acompanhada antes e periodicamente durante o tratamento com **IMFINZI**. Iniciar a terapia de reposição hormonal ou gestão médica do hipertireoidismo conforme indicado clinicamente. **IMFINZI** deve ser mantido em casos de hipotireoidismo e interrompido em casos de hipertireoidismo com base na gravidade (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Nos estudos clínicos em que foram recrutados 1889 pacientes que receberam **IMFINZI** (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS), hipotireoidismo ocorreu em 11% dos pacientes e hipertireoidismo ocorreu em 7% dos pacientes. A tireoidite ocorreu em 0,9% dos pacientes, incluindo tireoidite de Grau 3 (<0,1%). O hipotireoidismo foi precedido por tireoidite ou hipertireoidismo em 25% dos pacientes.

Insuficiência Adrenal

Os pacientes devem ser acompanhados para sinais e sintomas de insuficiência adrenal. Administrar prednisona 1 a 2 mg por kg por dia ou equivalente para insuficiência adrenal de Grau 2 ou mais grave, seguida de redução gradual da dosagem e reposição hormonal conforme indicado clinicamente. Interromper **IMFINZI** com base na gravidade (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Nos estudos clínicos em que foram recrutados 1889 pacientes que receberam **IMFINZI**, insuficiência adrenal ocorreu em 0,7%, incluindo insuficiência adrenal de Grau 3 (<0,1%). Foram necessários corticosteroides sistêmicos em 0,4% dos pacientes, sendo que 0,1% dos pacientes necessitaram de doses elevadas de corticosteroides.

Diabetes Mellitus Tipo 1

Os pacientes devem ser acompanhados para hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Iniciar o tratamento com insulina conforme indicado clinicamente. **IMFINZI** deve ser interrompido com base na gravidade (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Nos estudos clínicos em que foram recrutados 1889 pacientes que receberam **IMFINZI**, diabetes do tipo 1 ocorreu em <0,1% dos pacientes. O tempo mediano de início foi de 1,4 meses.

Hipofisite

Administrar prednisona 1 a 2 mg por kg por dia ou equivalente para hipofisite de Grau 2 ou mais grave, seguida de redução gradual da dosagem e reposição hormonal conforme indicado clinicamente. **IMFINZI** deve ser interrompido com base na gravidade (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Hipopituitarismo que levou à insuficiência adrenal e diabetes insípida ocorreu em <0,1% dos 1889 pacientes que receberam **IMFINZI** em estudos clínicos.

Nefrite Imunomediada

IMFINZI pode causar nefrite imunomediada, definida pela evidência de disfunção renal, necessitando o uso de corticosteroides. Foram relatados casos fatais.

Os pacientes devem ser acompanhados quanto aos testes de função renal anteriormente ao início do tratamento e periodicamente durante o tratamento com **IMFINZI**. Iniciar prednisona 1 a 2 mg por kg por dia ou equivalente para nefrite moderada (Grau 2) ou grave (Graus 3-4), seguida de redução gradual da dosagem. **IMFINZI** deve ser interrompido ou descontinuado permanentemente com base na gravidade (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Nos estudos clínicos em que foram recrutados 1889 pacientes com vários tipos de câncer que receberam **IMFINZI** (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS), nefrite (relatada como qualquer um dos seguintes eventos: aumento na creatinina ou ureia, lesão renal aguda, insuficiência renal, diminuição da taxa de filtração glomerular, nefrite tubulointersticial, diminuição da depuração da creatinina, glomerulonefrite e nefrite) ocorreu em 6,3% dos pacientes, incluindo casos de nefrite imunomediada de Grau 3 (1,1%), Grau 4 (0,2%) e Grau 5 (0,1%). O tempo mediano de início foi de 2 meses (intervalo: 1 dia a 14,2 meses). **IMFINZI** foi descontinuado em 0,3% dos 1889 pacientes. A nefrite foi resolvida em 50% dos pacientes. Foram necessários corticosteroides sistêmicos em 0,6% dos pacientes, sendo que 0,4% necessitaram de doses elevadas de corticosteroides.

Reações Dermatológicas Imunomediadas

IMFINZI pode causar erupção cutânea imunomediada; dermatite bolhosa, síndrome de Stevens Johnson (SJS) /necrólise epidérmica tóxica (TEN) ocorreram em outros produtos da classe de **IMFINZI** (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Outras Reações Adversas Imunomediadas).

Os pacientes devem ser acompanhados quanto aos sinais e sintomas da erupção cutânea. Iniciar prednisona 1 a 2 mg por kg por dia ou equivalente para erupção cutânea moderada (Grau 2) ou dermatite permanente por mais de uma semana ou erupção cutânea ou dermatite severa (Graus 3-4), seguida de redução gradual da dosagem. **IMFINZI** deve ser interrompido ou descontinuado permanentemente com base na gravidade (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Nos estudos clínicos em que foram recrutados 1889 pacientes com vários tipos de câncer que receberam **IMFINZI** (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS), 26% dos pacientes desenvolveram erupção cutânea ou dermatite e 0,4% desenvolveram vitiligo. A erupção cutânea ou a dermatite levou à descontinuação de **IMFINZI** em 0,1% dos 1889 pacientes. A erupção cutânea foi resolvida em 62% dos pacientes. Foram necessários corticosteroides sistêmicos em 2,0% dos pacientes, sendo que 1% dos pacientes necessitou de doses elevadas de corticosteroides.

Outras Reações Adversas Imunomediadas

O **IMFINZI** pode causar reações adversas imunomediadas graves e fatais. Essas reações imunomediadas podem envolver qualquer sistema de órgãos. Enquanto as reações imunomediadas geralmente se manifestam durante o tratamento com **IMFINZI**, reações adversas imunomediadas também podem se manifestar após a descontinuação de **IMFINZI**.

No caso de suspeita de reações adversas imunomediadas de Grau 2, excluir outras causas e iniciar os corticosteroides conforme indicado clinicamente. Para reações adversas graves (Graus 3 ou 4), administre corticosteroides, prednisona 1 a 4 mg por kg por dia ou equivalente, seguida de redução gradual da dosagem. **IMFINZI** deve ser interrompido ou descontinuado permanentemente, com base na gravidade da reação (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Se uveíte ocorrer em combinação com outras reações adversas imunomediadas, avalie para a síndrome de VogtKoyanagi-Harada, a qual foi observada com outros produtos desta classe e pode exigir tratamento com esteroides sistêmicos para reduzir o risco de perda de visão permanente.

As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas ocorreram em uma incidência de menos de 1% (cada) dos 1889 pacientes que receberam **IMFINZI**: meningite asséptica, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica imune, miocardite, miosite e toxicidade inflamatória ocular, incluindo uveíte e queratite (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas foram relatadas com outros produtos desta classe: dermatite bolhosa, síndrome de Stevens Johnson (SJS) / necrólise epidérmica tóxica (TEN), pancreatite, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, rabdomiólise, miastenia gravis, linfadenite histiocítica necrotizante, desmielinização, vasculite, anemia hemolítica, irite, encefalite, paresia do nervo facial e abducente, polimialgia reumática, neuropatia autoimune, síndrome de Guillain-Barré e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

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, o uso de **IMFINZI** deve ser interrompido e retomado quando clinicamente estável (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Nos estudos clínicos em que foram recrutados 1889 pacientes com vários tipos de câncer que receberam **IMFINZI** (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS), infecções ocorreram em 43% dos pacientes, incluindo reações de Grau 3 (8%), Grau 4 (1,9%) e Grau 5 (1,0%). Na coorte de carcinoma urotelial no Estudo 1108, a infecção mais comum de Grau 3 ou superior foi infecção do trato urinário, que ocorreu em 4% dos pacientes. No estudo PACIFIC, a infecção mais comum de Grau 3 ou superior foi a pneumonia, que ocorreu em 5% dos pacientes. A incidência global de infecções em pacientes tratados com **IMFINZI** no estudo PACIFIC (56%) foi

maior em comparação com pacientes em outros estudos (38%) em que a radioterapia geralmente não era administrada imediatamente antes do início da administração de **IMFINZI**.

Reações Relacionadas à Infusão

IMFINZI pode causar reações relacionadas à infusão graves ou potencialmente fatais.

Os pacientes devem ser acompanhados quanto aos sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão. **IMFINZI** deve ser interrompido, ter sua dosagem reduzida ou descontinuado permanentemente com base na gravidade (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). No caso de reações relacionadas à infusão de Grau 1 ou 2, considere usar pré-medicação nas doses subsequentes.

Nos estudos clínicos em que foram recrutados 1889 pacientes com vários tipos de câncer que receberam **IMFINZI** (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS), reações relacionadas à infusão ocorreram em 2,2% dos pacientes, incluindo reações de Grau 3 (0,3%).

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, portanto, não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa, sendo desconhecida a interação medicamentosa do durvalumabe. Não se prevê a interação farmacocinética fármaco-fármaco de durvalumabe com outros agentes terapêuticos, dado que o durvalumabe não é eliminado primariamente através de vias hepática e/ou renal, sendo que as vias de eliminação primária são catabolismo de proteínas através do sistema reticuloendotelial ou disposição mediada por alvo. Não se espera que o durvalumabe induza ou iniba as principais vias do citocromo P450 que metabolizam o fármaco.

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

Carcinoma Urotelial

A dose recomendada de **IMFINZI** é 10 mg/kg administrada como infusão intravenosa durante 60 minutos a cada duas semanas enquanto for observado benefício clínico ou até toxicidade inaceitável.

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)

A dose recomendada de **IMFINZI** é 10 mg/kg administrada como infusão intravenosa durante 60 minutos a cada duas semanas por um ano ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

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 3.

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

Tabela 3. Modificações de dose recomendadas para reações adversas imunomediadas

Reações Adversas (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	Gravidade¹	Modificação no tratamento com IMFINZI
Pneumonite	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)
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente

Hepatite	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)
	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
Colite ou diarreia	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)
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Hipertireoidismo	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável
Insuficiência Adrenal ou Hipofisite/Hipopituitarismo	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável
Diabetes mellitus tipo 1	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável

Nefrite	Quando Creatinina sérica maior que 1,5 até 3 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)
	Quando Creatinina sérica maior que 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Erupção cutânea ou dermatite	Grau 2 por mais de 1 semana ou Grau 3	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)
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Infecção	Grau 3 ou 4	Suspender a dose até clinicamente estável
Reações relacionadas à infusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou reduzir a velocidade de infusão
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas imunomediadas	Grau 3	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)
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reação adversa de Grau 2 ou 3 persistente (excluindo endocrinopatias)	Reação adversa de Grau 2 ou 3 que não regride a Grau 0 ou 1 dentro de 12 semanas após a última dose de IMFINZI	Descontinuar permanentemente
Impossibilidade de redução gradual na dose de corticoide	Impossibilidade de redução para dose menor ou igual à prednisona 10 mg por dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após a última dose de IMFINZI	Descontinuar permanentemente

Reação adversa de Grau 3 ou 4 recorrente	Reação adversa de Grau 3 ou 4 (grave ou potencialmente fatal) recorrente	Descontinuar permanentemente
--	--	------------------------------

¹ Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos, versão 4.03. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; LSN: limite superior da normalidade

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 3, **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, sem coloração 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

As seguintes reações adversas são discutidas em maior detalhe na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

- Pneumonite imunomediada;
- Hepatite imunomediada;
- Colite imunomediada;
- Endocrinopatias imunomediadas;
- Nefrite imunomediada;
- Reações dermatológicas imunomediadas;
- Outras reações adversas imunomediadas;
- Infecção;
- Reações relacionadas à infusão.

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reação adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Os dados de segurança descritos na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES refletem a exposição de **IMFINZI** em 1889 pacientes no estudo PACIFIC (um estudo randomizado e controlado por placebo que recrutou 475 pacientes com CPNPC estágio III), Estudo 1108 (um estudo aberto, de braço único, multicorte que recrutou 191 pacientes com carcinoma urotelial e 779 pacientes com vários outros tumores sólidos) e um estudo aberto de braço único, que recrutou 444 pacientes com câncer de pulmão metastático, uma indicação para a qual o **IMFINZI** não é aprovado. Em todos os estudos, **IMFINZI** foi administrado a uma dose de 10 mg

/ kg por via intravenosa a cada 2 semanas. Entre os 1889 pacientes, 38% foram expostos por 6 meses ou mais e 18% foram expostos por 12 meses ou mais.

Os dados descritos nesta seção refletem a exposição ao **IMFINZI** em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático inscritos no Estudo 1108 e em pacientes com CPNPC de Estágio III inscritos no estudo PACIFIC.

Carcinoma Urotelial

Os dados de segurança descritos na Tabela 4 refletem a exposição ao **IMFINZI** em 182 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático na coorte de carcinoma urotelial do Estudo 1108 cuja doença progrediu durante ou após um regime padrão à base de platina. Os pacientes receberam **IMFINZI** 10 mg/kg intravenosamente a cada 2 semanas (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). A mediana da duração de exposição foi de 2,3 meses (intervalo: 1 dia a 12,1 meses).

Trinta e um por cento (31%) dos pacientes tiveram atraso na dose ou interrupção do medicamento por conta de uma reação adversa. As mais comuns (> 2%) foram lesões hepáticas (4,9%), infecção do trato urinário (3,3%), lesão renal aguda (3,3%) e dor musculoesquelética (2,7%).

As reações adversas mais comuns ($\geq 15\%$) foram fadiga (39%), dor musculoesquelética (24%), constipação (21%), diminuição do apetite (19%), náuseas (16%), edema periférico (15%) e infecção do trato urinário (15%). As reações adversas mais frequentes de Grau 3 ou 4 ($\geq 3\%$) foram fadiga, infecção do trato urinário, dor musculoesquelética, dor abdominal, desidratação e deterioração da saúde física geral.

Oito pacientes (4,4%) que foram tratados com **IMFINZI** apresentaram reações adversas de parada cardiorrespiratória de Grau 5, deterioração da saúde física geral, sepse, íleo, pneumonia ou hepatite imunomediada. Três pacientes adicionais estavam passando por infecção e progressão da doença no momento da morte. **IMFINZI** foi descontinuado devido a reações adversas em 3,3% dos pacientes. Reações adversas graves ocorreram em 46% dos pacientes. As reações adversas graves mais frequentes (> 2%) foram lesão renal aguda (4,9%), infecção do trato urinário (4,4%), dor musculoesquelética (4,4%), lesão hepática (3,3%), deterioração da saúde física geral (3,3%), sepse, dor abdominal e pirexia/ febre associada ao tumor (2,7% cada).

A Tabela 4 resume as reações adversas que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes, enquanto a Tabela 5 resume as anormalidades laboratoriais de Grau 3-4 selecionadas que ocorreram em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com **IMFINZI** na coorte de carcinoma urotelial do Estudo 1108.

Tabela 4. Reações adversas em $\geq 10\%$ dos pacientes na coorte de carcinoma urotelial do Estudo 1108

Reações adversas	IMFINZI N=182	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 - 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais		
Constipação	21	1
Náusea	16	2
Dor abdominal ¹	14	3
Diarreia/Colite	13	1
Distúrbios gerais e de administração		
Fadiga ²	39	6
Edema periférico ³	15	2
Pirexia/Febre associada ao tumor	14	1
Infecções		
Infecções do trato urinário ⁴	15	4
Distúrbios do Metabolismo e de nutrição		

Diminuição do apetite/Hipofagia	19	1
Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo		
Dor musculoesquelética ⁵	24	4
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Dispneia/Dispneia de esforço	13	2
Tosse/Tosse produtiva	10	0
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo		
Erupção cutânea ⁶	11	1

¹ Inclui dor abdominal superior, dor abdominal inferior e dor no flanco.

² Inclui astenia, letargia e mal-estar.

³ Inclui edema, edema localizado, edema periférico, linfedema, inchaço periférico, edema escrotal e inchaço escrotal.

⁴ Inclui cistite, candidúria e urosepse.

⁵ Inclui dor nas costas, dor musculoesquelética torácica, dor e desconforto musculoesqueléticos, mialgia e dor no pescoço.

⁶ Inclui dermatite, dermatite acneiforme, dermatite psoriasiforme, psoríase, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea papular, erupção cutânea pustular, toxicidade da pele, eczema, eritema, eritema multiforme, erupção cutânea eritematoso, acne e líquen plano.

Anormalidades Laboratoriais

Tabela 5. Anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 com piora desde o basal que ocorreram em $\geq 1\%$ dos pacientes na coorte de carcinoma urotelial do Estudo 1108

Anormalidade Laboratorial	Grau 3 ou 4 %
Hiponatremia	12
Linfopenia	11
Anemia	8
Fosfatase alcalina aumentada	4
Hipermagneseemia	4
Hipercalemia	3
Hiperglicemia	3
Aspartato aminotransferase (AST) aumentada	2
Alanino aminotransferase (ALT) aumentada	1
Bilirrubina no sangue aumentada	1
Creatinina aumentada	1
Contagem de neutrófilos diminuída	1
Hipercalemia	1
Hipocalemia	1
Hipoalbuminemia	1

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)

A segurança de **IMFINZI** em pacientes com CPNPC de Estágio III que completaram a quimiorradioterapia concomitante à base de platina dentro de 42 dias antes do início do estudo foi avaliada no estudo PACIFIC, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Um total de 475 pacientes receberam **IMFINZI** 10 mg / kg por via intravenosa a cada 2 semanas. O estudo excluiu os pacientes que apresentaram progressão da doença após a quimiorradioterapia, pacientes com doença autoimune ativa ou prévia dentro de 2 anos após o início do estudo ou com condições médicas que requereram imunossupressão sistêmica (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

As características da população do estudo foram: idade mediana de 64 anos (faixa de 23 a 90), 45% com 65 anos de idade ou mais, 70% do sexo masculino, 69% branco, 27% asiáticos, 75% ex-fumantes, 16% atualmente fumantes e 51% tinham o estado de desempenho WHO de 1. Todos os pacientes receberam radioterapia definitiva conforme o protocolo, dos quais 92% receberam uma dose total de radiação de 54 Gy a 66 Gy. A duração mediana da exposição a **IMFINZI** foi de 10 meses (intervalo: 0,2 a 12,6).

IMFINZI foi descontinuado devido a reações adversas em 15% dos pacientes. As reações adversas mais comuns que levaram à interrupção de **IMFINZI** foram pneumonite ou pneumonite por radiação em 6% dos pacientes. Reações adversas graves ocorreram em 29% dos pacientes que receberam **IMFINZI**. As reações

adversas graves mais frequentes relatadas em pelo menos 2% dos pacientes foram pneumonite ou pneumonite por radiação (7%) e pneumonia (6%). A pneumonite fatal ou pneumonite por radiação e pneumonia fatal ocorreram em < 2% dos pacientes e foram semelhantes em todos os braços do estudo. As reações adversas mais comuns (ocorrendo em $\geq 20\%$ dos pacientes) foram tosse, fadiga, pneumonite ou pneumonite por radiação, infecções do trato respiratório superior, dispneia e erupção cutânea.

A tabela 6 resume as reações adversas ocorridas em pelo menos 10% dos pacientes tratados com **IMFINZI**.

Tabela 6. Reações adversas ocorridas em $\geq 10\%$ pacientes no estudo PACIFIC

Reação Adversa	IMFINZI N = 475		Placebo ¹ N = 234	
	Todos os Graus (%)	Graus 3-4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3-4 (%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				
Tosse/ Tosse produtiva	40	0,6	30	0,4
Pneumonite ² / Pneumonite por radiação	34	3,4	25	3,0
Dispneia ³	25	1,5	25	2,6
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia	18	0,6	19	1,3
Dor abdominal ⁴	10	0,4	6	0,4
Distúrbios endócrinos				
Hipotireoidismo ⁵	12	0,2	1,7	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ⁶	23	0,6	12	0
Prurido ⁷	12	0	6	0
Distúrbios gerais				
Fadiga ⁸	34	0,8	32	1,3
Pirexia	15	0,2	9	0
Infecções				
Infecções do trato respiratório superior ⁹	26	0,4	19	0
Pneumonia ¹⁰	17	7	12	6

¹ O estudo PACIFIC não foi desenhado para demonstrar diferença estatisticamente significativa nas taxas de reação adversas para **IMFINZI**, em comparação com o placebo, para qualquer reação adversa específica listada na Tabela 6

² inclui pneumonite intersticial aguda, doença pulmonar intersticial, pneumonite, fibrose pulmonar

³ inclui dispneia e dispneia exercicional

⁴ inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor no flanco

⁵ inclui hipotireoidismo autoimune e hipotireoidismo

⁶ inclui erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustular, eritema, eczema, erupção cutânea e dermatites

⁷ inclui prurido generalizado e prurido

⁸ inclui astenia e fadiga

⁹ inclui laringite, nasofaringite, abscesso peritonsilar, faringite, rinite, sinusite, amigdalite, traqueobronquite e infecção do trato respiratório superior

¹⁰ inclui infecção pulmonar, pneumonia *pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia bacteriana, pneumonia por citomegalovírus, pneumonia por *haemophilus*, pneumonia por *klebsiella*, pneumonia necrótica, pneumonia pneumocócica e pneumonia estreptocócica

Outras reações adversas ocorridas em menos de 10% dos pacientes tratados com **IMFINZI** foram disfonia, disúria, suores noturnos, edema periférico e aumento da susceptibilidade a infecções.

A Tabela 7 resume as anormalidades laboratoriais ocorridas em pelo menos 20% dos pacientes tratados com **IMFINZI**.

Tabela 7. Anormalidades laboratoriais com piora desde o basal que ocorreram em $\geq 20\%$ dos pacientes no estudo PACIFIC

Anormalidade Laboratorial	IMFINZI		Placebo	
	Todos os Graus ¹ (%) ²	Graus 3-4 (%)	Todos os Graus ¹ (%) ²	Graus 3-4 (%)
Parâmetros Bioquímicos				
Hiperglicemia	52	8	51	8
Hipocalcemia	46	0,2	41	0

Anormalidade Laboratorial	IMFINZI		Placebo	
	Todos os Graus ¹ (%) ²	Graus 3-4 (%)	Todos os Graus ¹ (%) ²	Graus 3-4 (%)
Alanino aminotransferase (ALT) aumentada	39	2,3	22	0,4
Aspartato aminotransferase (AST) aumentada	36	2,8	21	0,4
Hiponatremia	33	3,6	30	3,1
Hipercalemia	32	1,1	29	1,8
Gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada	24	3,4	22	1,7
Parâmetros hematológicos				
Linfopenia	43	17	39	18

¹ Classificado de acordo com o NCI CTCAE versão 4.0

² Cada incidência de teste é baseada no número de pacientes que tiveram pelo menos uma medida de laboratório disponível tanto durante o basal quanto durante o estudo: **IMFINZI** (intervalo: 464 a 470) e placebo (intervalo: 224 a 228)

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.

Devido às limitações no desempenho do ensaio, a incidência de desenvolvimento de anticorpos em pacientes que receberam **IMFINZI** pode estar subestimada. Dos 1570 pacientes que foram tratados com **IMFINZI** 10 mg/kg a cada 2 semanas e avaliados para a presença de anticorpos antimedicação (ADAs), 45 (2,9%) dos pacientes tiveram resultados positivos para ADAs decorrente do tratamento. O desenvolvimento de ADA emergente de tratamento contra o durvalumabe parece não ter efeito clinicamente relevante no seu perfil farmacocinético. O número de pacientes com ADA é insuficiente para determinar se a ADA altera a segurança ou a eficácia do durvalumabe.

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 Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, 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.

IMF009

Este texto de bula foi aprovado pela ANVISA em 07/12/2018.



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	---	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/12/2018	---	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