

IMFINZI[®]
(durvalumabe)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável para infusão intravenosa

50 mg/mL

IMFINZI[®]
durvalumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

IMFINZI[®]
durvalumabe

APRESENTAÇÕES

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

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

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 50 mg de **IMFINZI**.

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

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

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Carcinoma Urotelial

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

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

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)

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

Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC)

IMFINZI (durvalumabe), em combinação com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os principais resultados de eficácia por indicação terapêutica e estudo clínico conduzido estão listados na Tabela 1.

Os resultados de eficácia completos, com a descrição dos estudos, critérios de inclusão e exclusão, gráficos e tabelas podem ser encontrados diretamente no sítio eletrônico da AstraZeneca do Brasil Ltda. (https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/bulas/Imfinzi_Resultados_Eficacia.pdf)

Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do e-mail info.med@astrazeneca.com ou pelo telefone 0800 014 55 78.

Tabela 1: Principais resultados de eficácia e ensaios clínicos por indicação terapêutica

Indicação	Código do Estudo	Nome do Estudo	Desfechos e Resultados Resumidos
Carcinoma urotelial, segunda linha	NCT01693562	Estudo de fase I/II, multicêntrico, aberto, em indivíduos com tumores sólidos avançados (Estudo 1108)	Desfechos considerados: Taxa de Resposta Objetiva (ORR). Resultado: 17% (IC 95%). Duração da Resposta (DoR). Resultado: 5 (Resposta completa); 26 (Resposta parcial). Mediana da Duração da Resposta: não atingida.
Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) estágio III irressecável	NCT02125461	Estudo global de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, do MEDI4736 (durvalumabe) como terapia sequencial em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado, irressecável (estágio III) que não progrediram após terapia de quimiorradiação simultânea definitiva à base de platina (PACIFIC)	Desfechos primários: Sobrevida Global (OS) Resultado: Mediana em meses (IC 95%) não atingida versus 28,7. Razão de Risco (HR) = 0,68 (IC 95%). Sobrevida Livre de Progressão (PFS) Resultado: Mediana em meses (IC 95%): 16,8 versus 5,6 meses. Razão de risco (HR) = 0,52 (IC 95%). Desfechos secundários: Taxa de resposta objetiva (ORR) e Duração da Resposta (DoR)
Câncer de Pulmão de Pequenas Células em estágio extensivo (CPPC-EE), primeira linha	NCT03043872	Estudo global de fase III, randomizado, aberto, multicêntrico, para determinar a eficácia e segurança da combinação de durvalumabe com quimioterapia à base de platina (EP) para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CASPIAN)	Desfechos primários: Sobrevida Global (OS). Resultado: Mediana em meses (IC 95%): 13,0 versus 10,3. Razão de Risco (HR) = 0,73 (IC 95%). Desfechos secundários: Sobrevida Livre de Progressão (PFS), Taxa de Resposta Objetiva (ORR), OS em 18 meses, PFS em 6 e em 12 meses e resultados relatados pelo paciente (PRO).

Referências Bibliográficas

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

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

AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Durvalumab +/- tremelimumab in combination with platinum based chemotherapy in untreated extensive-stage small cell lung cancer (Caspian). *ClinicalTrials.gov* website <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03043872>. Accessed September 9, 2019.

Paz-Ares L, Jiang H, Huang Y, et al. CASPIAN: phase 3, randomized study of first-line durvalumab ± tremelimumab + platinum-based chemotherapy (CT) vs. CT alone in extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC) [poster]. Presented at: World Conference on Lung Cancer (WCLC) Congress; October 15–18, 2017; Yokohama, Japan. Abs P2.04-002.

Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. PL02.11: overall survival with durvalumab plus platinum-etoposide in first-line extensive stage SCLC: results from the CASPIAN study [presentation]. Presented at: World Conference on Lung Cancer (WCLC) Congress; September 7-10, 2019; Barcelona, Spain [Reference for CASPIAN]

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 do durvalumabe foi avaliada tanto no **IMFINZI** como um agente único quanto em combinação com quimioterapia.

A farmacocinética de **IMFINZI** como um agente único foi estudada em 2903 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 farmacocinética 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 (V_{ss}) 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 (CL_{ss}) de 8,2 mL / h (39%) no dia 365; a diminuição no CL_{ss} não é considerada clinicamente relevante. A média geométrica da meia-vida terminal (CV%), baseada no CL basal foi de aproximadamente 18 (24%) dias.

Não há diferença clinicamente significativa entre a farmacocinética do durvalumabe como agente único e em combinação com quimioterapia.

Populações Especiais

Nenhum efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de durvalumabe foi encontrado a depender da idade (19-96 anos), peso corporal (31-149 kg), gênero, status positivo para anticorpo antidroga (ADA), 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 vezes o LSN e qualquer AST) sobre a farmacocinética de durvalumabe é desconhecida.

Idosos

Dos 182 pacientes com carcinoma urotelial tratados com **IMFINZI**, 112 tinham 65 anos ou mais e 34 tinham 75 anos ou mais. A taxa de resposta geral em pacientes com 65 anos ou mais foi de 15% (17/112) e em pacientes com 75 anos ou mais, de 12% (4/34). As reações adversas de Grau 3 ou 4 ocorreram em 38% (42/112) dos pacientes com 65 anos ou mais e 35% (12/34) nos pacientes com 75 anos ou mais.

Dos 476 pacientes tratados com **IMFINZI** no estudo PACIFIC, 45% tinham 65 anos ou mais, enquanto 7,6% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos ou mais e pacientes mais jovens. O estudo PACIFIC não incluiu um número suficiente de pacientes com 75 anos ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens.

Dos 265 pacientes com CPPC-EE tratados com **IMFINZI** em combinação com quimioterapia, 101 (38%) tinham 65 anos ou mais. Não houve diferenças gerais clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com idade \geq 65 anos 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.

Imunogenicidade

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

(12/2280) dos pacientes. A presença de ADAs não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética ou na segurança.

No estudo CASPIAN, de 201 pacientes que foram tratados com **IMFINZI** 1500 mg a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia e avaliáveis quanto à presença de ADAs, 0 (0%) pacientes apresentaram resultado positivo para ADA emergente de reaplicação. Os tipos de reações adversas reportadas em pacientes positivos para ADA foram similares aos reportados em pacientes que foram negativos para ADA durvalumabe. O impacto do ADA emergente do tratamento na farmacocinética e na segurança clínica do durvalumabe não foi avaliado, uma vez que nenhuma amostra de paciente apresentou resultado positivo para o ADA durvalumabe emergente do tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações para **IMFINZI**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Tabela 6 para recomendações de modificações do tratamento no caso de reações adversas imunomediadas.

Pneumonite Imunomediada

Pneumonite imunomediada ou doença intersticial pulmonar, definidas pela necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreram em pacientes recebendo **IMFINZI** (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deve ser confirmada com imagem radiográfica e exclusão de outras etiologias infecciosas e relacionadas à doença e então tratada conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Pneumonite por radiação é frequentemente observada em pacientes recebendo terapia radioativa para o pulmão e a manifestação clínica de pneumonite e pneumonite por radiação é muito similar. No estudo PACIFIC, em pacientes que concluíram o tratamento com quimiorradiação simultânea entre 1 e 42 dias antes do início do estudo, pneumonite, incluindo pneumonite imunomediada e pneumonite por radiação, ocorreu em pacientes que

receberam **IMFINZI**. Pneumonite ou pneumonite por radiação ocorreu em 161 (33,9%) pacientes no grupo tratado com **IMFINZI** e em 58 (24,8%) pacientes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 16 (3,4%) pacientes do grupo tratado com **IMFINZI** versus 7 (3%) pacientes do grupo placebo e Grau 5 em 5 (1,1%) pacientes tratados com **IMFINZI** versus 7 (1,7%) pacientes com placebo. O tempo mediano para início da pneumonite no grupo tratado com **IMFINZI** foi de 55 dias (intervalo: 1 dia a 406 dias) versus 55 dias (intervalo: 1 dia a 255 dias) no grupo placebo.

Hepatite Imunomediada

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

Colite Imunomediada

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

Endocrinopatias Imunomediadas

Hipotireoidismo/hipertireoidismo/tireoidite imunomediados

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

Insuficiência Adrenal imunomediada

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

Diabetes Mellitus Tipo 1 imunomediada

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

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediados

Hipofisite ou hipopituitarismo imunomediados ocorreram em pacientes recebendo **IMFINZI** (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sinais clínicos e sintomas de hipofisite ou hipopituitarismo. Os pacientes com hipofisite ou hipopituitarismo sintomáticos devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Nefrite Imunomediada

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

Reações dermatológicas imunomediadas

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

Outras Reações Adversas Imunomediadas

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

Para suspeitas de reações adversas imunomediadas Grau 2, excluir outras causas e iniciar corticosteroides como indicado clinicamente. Para reações adversas graves (Grau 3 ou 4), administrar corticosteroides, prednisona de 1 a 4 mg por kg por dia, seguido de redução gradual. Interrompa ou descontinue **IMFINZI** permanentemente, com base na gravidade da reação. Se uveíte ocorrer em combinação com outras reações adversas imunomediadas, avaliar para síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, a qual tem sido observada com outros produtos nesta classe e pode requerer tratamento com esteroides sistêmicos para reduzir o risco de perda de visão.

As seguintes reações adversas clinicamente significativas ocorreram a uma incidência de menos de 1% cada em 3006 pacientes que receberam **IMFINZI**: meningite asséptica, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica imune, miocardite, miosite, e toxicidade ocular inflamatória, incluindo uveíte e ceratite. Em pacientes que receberam **IMFINZI** em estudos clínicos fora do conjunto de dados agrupados, miastenia gravis ocorreu na incidência de menos de 0,1%. As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas foram reportadas com outros produtos desta classe: dermatite bolhosa, síndrome de Stevens Johnson (SJS)/necrólise epidérmica tóxica (NET), pancreatite, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, rabdomiólise, linfadenite histiocítica necrosante, vasculite, anemia hemolítica, irite, encefalite, paresia do nervo facial e abducente, desmielinização, 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, os pacientes devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Reações Relacionadas à Infusão

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

Efeitos sobre a capacidade para dirigir e usar máquinas

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

Gravidez

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

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

Dados em animais

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

vezes superiores aos observados na dose clínica recomendada de 10 mg/kg de durvalumabe (com base na AUC).

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

Categoria de risco na gravidez: C

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

Lactação

Resumo do risco

Não existem informações referentes à presença de durvalumabe no leite humano e os efeitos sobre o lactente, ou os efeitos na produção do leite. A IgG humana é excretada no leite humano. Durvalumabe esteve presente no leite de macacas cynomolgus em lactação e foi associado à morte neonatal prematura (vide Dados).

Em função do potencial risco para os lactentes, aconselha-se que a mulher lactante não amamente durante o tratamento com **IMFINZI** e por pelo menos 3 meses após a última dose.

Dados

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

Fertilidade

Mulheres

Com base no seu mecanismo de ação e em dados de estudos em animais, **IMFINZI** pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida (vide seção Gravidez). As mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento com **IMFINZI** e durante pelo menos 3 meses após a última dose de **IMFINZI**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O durvalumabe é uma imunoglobulina e suas principais vias de eliminação são o catabolismo proteico através do sistema retículo-endotelial ou disposição mediada por alvo, portanto, não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa, uma vez que interações metabólicas medicamentosas não são esperadas. A interação farmacocinética fármaco-fármaco entre durvalumabe e quimioterapia foi avaliada no estudo CASPIAN e nenhuma interação significativa foi identificada.

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 12 horas, quando armazenado à temperatura até 25°C.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Administração por via intravenosa.

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

Posologia

As dosagens recomendadas para **IMFINZI** dependem da indicação e são apresentadas na Tabela 2.

IMFINZI é administrado como uma infusão intravenosa durante 1 hora.

Tabela 2. Dosagens recomendadas de IMFINZI

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração do tratamento
------------------	------------------------------------	------------------------------

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração do tratamento
Carcinoma urotelial	10 mg/kg a cada 2 semanas	Enquanto for observado benefício clínico ou até toxicidade inaceitável.
Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)	10 mg/kg a cada 2 semanas	Por um ano ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável ^d .
Câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE)	1500 mg ^a em combinação com quimioterapia ^{b,c} a cada 3 semanas (21 dias) por 4 ciclos, seguido de 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia	Até que haja progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

^a Pacientes com peso corporal de 30 kg ou menos devem receber dosagem com base no peso, equivalente a **IMFINZI** 20 mg/kg em combinação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) por 4 ciclos, seguido de 20 mg/kg a cada 4 semanas, como monoterapia, até o peso aumentar para mais de 30 kg.

^b Administre **IMFINZI** antes da quimioterapia quando administrada no mesmo dia.

^c Quando **IMFINZI** for administrado em combinação com quimioterapia, consulte as bulas de etoposídeo e carboplatina ou cisplatina para obter informações sobre a dosagem.

^d 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)	Gravidade^a	Modificação no tratamento com IMFINZI	Tratamento com corticosteroide, salvo indicação em contrário
Pneumonite imunomediada/doença pulmonar intersticial	Grau 2	Suspender a dose ^b	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente ^b	1 a 4 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
Hepatite imunomediada	Grau 2 com ALT ou AST 3 a 5 vezes maior que o LSN e/ou bilirrubina total 1,5 a 3 vezes maior que o LSN	Suspender a dose ^b	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 3 com AST ou ALT maior que 5, mas menor ou igual a 8 vezes maior que o LSN ou bilirrubina total maior que 3, mas menor ou igual a 5 vezes maior que o LSN		
	Grau 3 com ALT ou AST maior que 8 vezes o LSN ou bilirrubina total maior que 5 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente ^b	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de

	ALT ou AST concomitante maior que 3 vezes o LSN e bilirrubina total maior que 2 vezes o LSN sem outra causa		prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
Colite ou diarreia imunomediada	Grau 2	Suspender a dose ^b	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente ^b	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
Endocrinopatias imunomediadas: Hipertireoidismo, Tireoidite	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável ^b	Gerenciamento sintomático
Endocrinopatias imunomediadas: Hipotireoidismo	Grau 2-4	Sem mudanças	Iniciar a reposição hormonal, conforme indicado clinicamente
Endocrinopatias imunomediadas: Insuficiência Adrenal ou Hipofisite/Hipopituitarismo	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual e iniciar a reposição hormonal, conforme indicado clinicamente
Endocrinopatias imunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grau 2-4	Sem mudanças	Iniciar o tratamento com insulina, conforme indicado clinicamente

Nefrite imunomediada	Grau 2 com creatinina sérica maior que 1,5 até 3 vezes o LSN ou o basal	Suspender a dose ^b	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 3 com creatinina sérica maior que 3 vezes o basal ou maior que 3, mas menor que 6 vezes o LSN; Grau 4 com creatinina sérica maior que 6 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente ^b	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
Erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide)	Grau 2 por mais de 1 semana	Suspender a dose ^b	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 3		
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ^b	Iniciar 1 a 2 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
Infecção	Grau 3 ou 4	Suspender a dose até clinicamente estável	
Miocardite imunomediada	Grau 2	Suspender a dose ^c	Iniciar 2 a 4 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 3 ou 4, ou qualquer Grau com biópsia positiva	Descontinuar permanentemente	
Miosite/ polimiosite imunomediada	Grau 2 ou 3	Suspender a dose ^{b,d}	Iniciar 1 a 4 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ^b	

Reações relacionadas à infusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou reduzir a velocidade de infusão	Considerar pré-medicação para profilaxia de reações subsequentes à infusão
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	
Outras reações adversas imunomediadas	Grau 3	Suspender a dose ^e	Considerar dose inicial de 1 mg / kg / dia a 4 mg / kg / dia de prednisona ou equivalente, seguido de uma redução gradual
	Grau 4	Descontinuar permanentemente	

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

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

Após a suspensão, **IMFINZI** pode ser retomado dentro de 12 semanas, se os eventos adversos melhorarem para \leq Grau 1 e a dose de corticosteroide tiver sido reduzida para \leq 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. **IMFINZI** deve ser descontinuado permanentemente em caso de reações de Grau 3 ou 4 (grave ou com risco de morte) recorrentes.

^c Se não houver melhora dentro de 3 a 5 dias apesar do corticosteroide, inicie imediatamente terapia imunossupressora adicional. Após resolução (Grau 0), a redução gradual de corticosteroide deve ser iniciada e continuada por pelo menos um mês. Após esse período, **IMFINZI** pode ser retomado a critério médico.

^d Descontinue **IMFINZI** permanentemente se a reação adversa não for resolvida para \leq Grau 1 dentro de 30 dias ou se houver sinais de insuficiência respiratória.

^e Descontinue **IMFINZI** permanentemente se a reação adversa não for resolvida para \leq Grau 1 dentro de 30 dias ou se houver sinais de insuficiência respiratória; e, além desses sinais, para miastenia gravis, se houver sinais de insuficiência autonômica.

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, **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.

Em caso de reações adversas não-imunomediadas, considere suspender **IMFINZI** para reações adversas Grau 2 e Grau 3 até \leq Grau 1 ou basal. **IMFINZI** deve ser descontinuado em caso de reações adversas Grau 4 (com exceção de anormalidades laboratoriais Grau 4, quando a decisão de descontinuação deve ser baseada no acompanhamento de sinais e sintomas clínicos e critério médico).

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.

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

Administração

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

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

Incompatibilidades

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

As reações adversas mais frequentes foram tosse (21,5%), diarreia (16,3%) e reações dermatológicas (16,0%).

Lista tabulada de reações adversas

As Tabelas abaixo listam a incidência das reações adversas no conjunto de dados combinados de segurança em monoterapia (1108 e PACIFIC) e em combinação com quimioterapia (CASPIAN). As reações adversas ao medicamento (RAM) são listadas de acordo com o grupo sistêmico do MedDRA. Dentro de cada grupo sistêmico, as reações adversas são apresentadas em frequência decrescente. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada RAM é baseada na convenção CIOMS III e é definida como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10000$); não determinada (não pôde ser estimada pelos dados disponíveis).

Carcinoma urotelial – Estudo 1108

A Tabela 4 lista a incidência de reações adversas reportadas em pacientes com carcinoma urotelial recebendo **IMFINZI**.

Tabela 4 Reações adversas ao medicamento em pacientes com carcinoma urotelial tratados com IMFINZI a 10 mg/kg (n = 191)

Grupo sistêmico	Reação adversa	Frequência de qualquer grau		Frequência de grau 3-4	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Pneumonite ^a	Comum	2 (1,0%)		0
	Doença intersticial pulmonar	Não reportado ^b			
Distúrbios hepatobiliares	Hepatite ^{a,c}	Comum	3 (1,6%)	Incomum	1 (0,5%)
	Aspartato aminotransferase aumentada ^c	Comum	16 (8,4%)	Comum	5 (2,6%)

	Alanina aminotransferase aumentada ^c	Comum	16 (8,4%)	Comum	3 (1,6%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	32 (16,8%)	Incomum	1 (0,5%)
	Colite ^c	Comum	2 (1,0%)		0
Distúrbios endócrinos	Hipotireoidismo ^c	Comum	13 (6,8%)		0
	Hipertireoidismo ^c	Comum	9 (4,7%)		0
	Insuficiência adrenal	Incomum	1 (0,5%)		0
	Hipofisite/ hipopituitarismo	Não reportado ^b			
	Diabetes insipidus	Não reportado ^b			
	Diabetes mellitus tipo I	Não reportado ^b			
Distúrbios renais e urinários	Creatinina sanguínea aumentada	Muito comum	21 (11,0%)	Incomum	1 (0,5%)
	Nefrite ^c	Incomum	1 (0,5%)	Incomum	1 (0,5%)
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Erupção cutânea ^c	Muito comum	27 (14,1%)	Incomum	1 (0,5%)
	Prurido ^c	Comum	12 (6,3%)		0
	Dermatite	Incomum	1 (0,5%)		0
Distúrbios cardíacos	Miocardite	Não reportado ^b			
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Miosite	Incomum	1 (0,5%)		0
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	Reação relacionada à infusão	Comum	2 (1,0%)	Incomum	1 (0,5%)

^a Incluindo resultado fatal.

^b Reações adversas ao medicamento não relatadas na coorte de UC, mas relatadas em outros estudos clínicos (n = 1779) incluíram doença pulmonar intersticial: incomum em qualquer grau e incomum em graus 3 ou 4. Diabetes tipo I, hipopituitarismo incluindo diabetes insipidus, miocardite: raro em qualquer grau, raro em Grau 3 ou 4.

^c Termos preferenciais adicionais incluídos: aspartato aminotransferase aumentada ou alanina aminotransferase aumentada incluiu transaminase aumentada e enzima hepática aumentada; colite incluiu enterocolite, proctite e enterite; hepatite incluiu hepatite autoimune, hepatite tóxica, lesão hepatocelular, hepatite aguda e hepatotoxicidade; hipotireoidismo incluiu hipotireoidismo autoimune; hipertireoidismo incluiu tireoidite autoimune, tireoidite, tireoidite subaguda, doença de Basedow; erupção cutânea incluiu erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustular, eritema e eczema; prurido incluiu prurido generalizado; nefrite incluiu nefrite autoimune, nefrite tubulointersticial e glomerulonefrite.

A Tabela 5 lista a incidência das anormalidades laboratoriais reportadas em pacientes com carcinoma urotelial recebendo **IMFINZI**.

Tabela 5. Anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 que ocorreram em ≥ 1 % dos pacientes tratados com IMFINZI com carcinoma urotelial (n = 191)

Anormalidades laboratoriais	n	Grau 3 ou 4 n (%)
Anemia	180	22; 12,2%
Hiponatremia	179	19; 10,6%
Contagem de linfócitos diminuída	180	19; 10,6%
Hipermagnesemia	176	7; 4,0%
Fosfatase alcalina aumentada	179	7; 3,9%
Aspartato aminotransferase aumentado	179	7; 3,9%
Hipercalemia	176	6; 3,4%
Hiperglicemia	178	6; 3,4%
Bilirrubina sanguínea aumentada	179	4; 2,2%
Hipercalemia	179	4; 2,2%
Creatinina aumentada	180	4; 2,2%
Alanina aminotransferase aumentada	180	2; 1,1%
Contagem de neutrófilos diminuída	178	2; 1,1%
Hipoalbuminemia	179	2; 1,1%
Hipocalemia	179	2; 1,1%

CPNPC localmente avançado – Estudo PACIFIC

A Tabela 6 lista a incidência de reações adversas relatadas em pacientes no Estudo PACIFIC estimada com base na frequência deste tipo de evento adverso, independentemente da avaliação de causalidade do investigador. Para reações adversas que não foram observadas no Estudo PACIFIC, a frequência estimada é baseada na frequência de reações adversas (independentemente da causalidade) do pool de monoterapia.

Tabela 6. Reações adversas ao medicamento em pacientes com CPNPC localmente avançado tratados com IMFINZI a 10 mg/kg a cada 2 semanas

Grupo sistêmico	Reação adversa	IMFINZI (n = 475)			Placebo (n = 234)		
		Qualquer Grau		Grau 3-4	Qualquer Grau		Grau 3-4
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Pneumonite ^a	Muito comum	60 (12,6%)	8 (1,7%)	Comum	18 (7,7%)	4 (1,7%)
	Tosse/ Tosse produtiva ^b	Muito comum	191 (40,2%)	3 (0,6%)	Muito comum	71 (30,3%)	1 (0,4%)
	Disfonia	Comum	18 (3,8%)	0	Incomum	2 (0,9%)	0
	Doença pulmonar intersticial	Incomum	3 (0,6%)	0	Comum	3 (1,3%)	1 (0,4%)
Distúrbios hepatobiliares	Aspartato aminotransferase aumentado ou Alanina aminotransferase aumentada ^c	Comum	29 (6,1%)	9 (1,9%)	Comum	4 (1,7%)	0
	Hepatite ^{a,d}	Incomum	3 (0,6%)	0	Incomum	1 (0,4%)	0
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	87 (18,3%)	3 (0,6%)	Muito comum	44 (18,8%)	3 (1,3%)
	Dor abdominal ^e	Muito comum	48 (10,1%)	2 (0,4%)	Comum	14 (6,0%)	1 (0,4%)
	Colite ^f	Comum	5 (1,1%)	1 (0,2%)	Incomum	1 (0,4%)	0
Distúrbios endócrinos	Hipotireoidismo ^g	Muito comum	55 (11,6%)	1 (0,2%)	Comum	4 (1,7%)	0

	Hipertireodismo ^h	Comum	39 (8,2%)	0	Comum	5 (2,1%)	0
	Insuficiência adrenal	Incomum	1 (0,2%)	0		0	0
	Diabetes mellitus tipo I	Incomum	1 (0,2%)	1 (0,2%)		0	0
	Hipofisite/ Hipopituitarismo	Não reportado ⁱ			Não reportado		
	Diabetes insipidus	Não reportado ⁱ			Não reportado		
Distúrbios renais e urinários	Creatinina sanguínea aumentada	Comum	22 (4,6%)	1 (0,2%)	Comum	6 (2,6%)	0
	Disúria	Comum	11 (2,3%)	0		0	0
	Nefrite ^j	Incomum	2 (0,4%)	0		0	0
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Erupção cutânea ^k	Muito comum	103 (21,7%)	3 (0,6%)	Muito comum	28 (12,0%)	0
	Prurido ^l	Muito comum	59 (12,4%)	0	Comum	13 (5,6%)	0
	Dermatite	Comum	7 (1,5%)	0	Incomum	1 (0,4%)	0
	Sudorese noturna	Comum	11 (2,3%)	0		0	0
Distúrbios cardíacos	Miocardite	Não reportado ⁱ			Incomum	1 (0,4%) ^m	1 (0,4%) ^m
Distúrbios gerais e condição do local de administração	Pirexia	Muito comum	70 (14,7%)	1 (0,2%)	Comum	21 (9,0%)	0
	Edema periférico	Comum	37 (7,8%)	0	Comum	9 (3,8%)	0
Infecções e infestações	Pneumonia ^{a,n}	Muito comum	81 (17,1%)	31 (6,5%)	Muito comum	27 (11,5%)	13 (5,6%)

	Infecções do trato respiratório superior ^o	Muito comum	124 (26,1%)	2 (0,4%)	Muito comum	45 (19,2%)	0
	Infecções dentárias e de tecidos moles orais ^p	Comum	17 (3,6%)	0	Incomum	1 (0,4%)	0
	Candidíase oral	Comum	15 (3,2%)	0	Incomum	2 (0,9%)	0
	Influenza	Comum	12 (2,5%)	0	Incomum	2 (0,9%)	0
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo	Mialgia	Comum	38 (8,0%)	1 (0,2%)	Comum	10 (4,3%)	0
	Miosite	Incomum	2 (0,4%)	0	Incomum	1 (0,4%)	0
	Polimiosite	Não reportado ⁱ			Não reportado		
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	Reação relacionada a infusão ^q	Comum	9 (1,9%)	0	Incomum	1 (0,4%)	0

^a Pneumonite e pneumonia fatais foram reportadas em taxas semelhantes entre o grupo tratado com **IMFINZI** e o grupo tratado com placebo no estudo PACIFIC; hepatite fatal foi reportada em outro estudo clínico.

^b Inclui tosse e tosse produtiva.

^c Inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, enzimas hepáticas aumentadas, e transaminases aumentadas.

^d Inclui hepatite, hepatite autoimune, hepatite tóxica, lesão hepatocelular, hepatite aguda e hepatotoxicidade.

^e Inclui dor abdominal, dor no abdômen inferior, dor no abdômen superior e dor no flanco.

^f Inclui colite, enterite, enterocolite, e proctite.

^g Inclui hipotireoidismo autoimune e hipotireoidismo.

^h Inclui hipertireoidismo, tireoidite autoimune, tireoidite, tireoidite subaguda e doença de Basedow.

ⁱ Eventos não foram observados no estudo PACIFIC, mas foram observados em outros estudos clínicos (n = 1889), incluindo miocardite, hipopituitarismo com diabetes insipidus: raro em qualquer grau, raro em Grau 3 ou 4, respectivamente. Polimiosite (fatal) foi observada em paciente tratado com **IMFINZI** de um estudo clínico patrocinado fora do conjunto de dados agrupados: raro em qualquer grau, raro em Grau 3 ou 4 ou 5.

^j Inclui nefrite autoimune, nefrite tubulointersticial, nefrite, glomerulonefrite e glomerulonefrite membranosa.

^k Inclui erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, eritema, eczema e erupção cutânea.

^l Inclui prurido generalizado e prurido.

^m Um paciente no grupo de placebo teve um evento de miocardite eosinofílica fatal.

ⁿ Inclui infecção do pulmão, pneumonia por pneumocystis jirovecii, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia bacteriana, pneumonia citomegaloviral, pneumonia por haemophilus, pneumonia por klebsiella, pneumonia necrosante, pneumonia pneumocócica e pneumonia streptocócica.

^o Inclui laringite, nasofaringite, abscesso peritonsilar, faringite, rinite, sinusite, tonsilite, traqueobronquite e infecção do trato respiratório superior.

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

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

A Tabela 7 lista a incidência de anormalidades laboratoriais reportadas em pacientes com CPCNP irrissecável e localmente avançado no Estudo PACIFIC.

Tabela 7 Anormalidades laboratoriais mais frequentes em pacientes tratados com IMFINZI

Anormalidades Laboratoriais	IMFINZI			Placebo		
	n	Qualquer Grau	Grau 3 ou 4	n	Qualquer Grau	Grau 3 ou 4
Alanina aminotransferase aumentada	470	181 (38,5%)	11 (2,3%)	228	49 (21,5%)	1 (0,4%)
Aspartato aminotransferase aumentado	469	169 (36,0%)	13 (2,8%)	228	48 (21,1%)	1 (0,4%)
Creatinina aumentada	465	76 (16,3%)	0	226	23 (10,2%)	0
TSH elevado maior que LSN e acima do basal	464	123 (26,5%)	NA	224	30 (13,4%)	NA
TSH diminuído menor que LIN e abaixo do basal	464	148 (31,9%)	NA	224	35 (15,6%)	NA

Estudo CASPIAN – CPPC-EE

Podem ocorrer reações adversas conhecidas com durvalumabe ou quimioterapia administrados isoladamente durante o tratamento com esses medicamentos em combinação, mesmo que essas reações não tenham sido relatadas em ensaios clínicos com terapia combinada.

A Tabela 8 lista as reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com **IMFINZI** e etoposídeo e carboplatina ou cisplatina no Estudo CASPIAN.

Tabela 8. Reações adversas ao medicamento em pacientes com CPPC tratados com IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina

Reação Adversa	IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 265)			Etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 266)		
	Qualquer Grau		Graus 3-4	Qualquer Grau		Graus 3-4
Distúrbios dos Sistemas Sanguíneo e Linfático						
Neutropenia ^a	Muito comum	129 (48,7)	77 (29,1)	Muito comum	150 (56,4)	104 (39,1)
Anemia	Muito comum	102 (38,5)	24 (9,1)	Muito comum	125 (47,0)	48 (18,0)
Trombocitopenia ^b	Muito comum	56 (21,1)	18 (6,8)	Muito comum	66 (24,8)	31 (11,7)
Leucopenia ^c	Muito comum	53 (20,0)	21 (7,9)	Muito comum	49 (18,4)	20 (7,5)
Neutropenia febril	Comum	17 (6,4)	14 (5,3)	Comum	17 (6,4)	17 (6,4)
Pancitopenia	Comum	8 (3,0)	4 (1,5)	Comum	3 (1,1)	2 (0,8)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse/ Tosse produtiva ^d	Muito comum	39 (14,7)	2 (0,8)	Comum	23 (8,6)	0
Pneumonite	Comum	7 (2,6)	2 (0,8)	Comum	5 (1,9)	1 (0,4)
Disfonia	Incomum	2 (0,8)	0	Comum	4 (1,5)	0
Doença pulmonar intersticial	Incomum	2 (0,8)	0	Não determinada	0	0
Distúrbios hepatobiliares						

Reação Adversa	IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 265)			Etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 266)		
	Qualquer Grau		Graus 3-4	Qualquer Grau		Graus 3-4
Aspartato aminotransferase aumentado ou Alanina aminotransferase aumentada ^e	Comum	23 (8,7)	5 (1,9)	Comum	15 (5,6)	4 (1,5)
Hepatite ^f	Comum	5 (1,9)	3 (1,1)	Incomum	1 (0,4)	0
Distúrbios gastrointestinais						
Náusea	Muito comum	89 (33,6)	1 (0,4)	Muito comum	89 (33,5)	5 (1,9)
Constipação	Muito comum	44 (16,6)	2 (0,8)	Muito comum	51 (19,2)	0
Vômitos	Muito comum	39 (14,7)	0	Muito comum	44 (16,5)	3 (1,1)
Diarreia	Comum	26 (9,8)	3 (1,1)	Muito comum	30 (11,3)	3 (1,1)
Dor abdominal ^g	Comum	23 (8,7)	1 (0,4)	Comum	12 (4,5)	0
Estomatite ^h	Comum	16 (6,0)	1 (0,4)	Comum	12 (4,5)	0
Colite ⁱ	Incomum	2 (0,8)	0	Incomum	1 (0,4)	0
Distúrbios endócrinos						
Hipertireoidismo ^j	Comum	26 (9,8)	0	Incomum	1 (0,4)	0
Hipotireoidismo ^k	Comum	25 (9,4)	0	Comum	4 (1,5)	0
Tireoidite ^l	Comum	4 (1,5)	0	Não determinada	0	0
Insuficiência Adrenal	Comum	3 (1,1)	0	Não determinada	0	0
Diabetes mellitus tipo 1	Incomum	2 (0,8)	2 (0,8)	Não determinada	0	0
Hipofisite/ Hipopituitarismo	Não determinada	0	0	Não determinada	0	0
Diabetes insipidus	Não	0	0	Não	0	0

Reação Adversa	IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 265)			Etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 266)		
	Qualquer Grau		Graus 3-4	Qualquer Grau		Graus 3-4
	determinada			determinada		
Distúrbios renais e urinários						
Creatinina sanguínea aumentada	Comum	5 (1,9)	0	Comum	6 (2,3)	0
Disúria	Comum	5 (1,9)	0	Comum	6 (2,3)	0
Nefrite ^m	Não determinada	0	0	Não determinada	0	0
Distúrbios cutâneos e de tecidos subcutâneos						
Alopecia	Muito comum	83 (31,3)	3 (1,1)	Muito comum	91 (34,2)	2 (0,8)
Erupção cutâneas ⁿ	Comum	25 (9,4)	0	Comum	15 (5,6)	0
Prurido ^o	Comum	20 (7,5)	0	Comum	10 (3,8)	0
Dermatite	Comum	4 (1,5)	0	Não determinada	0	0
Sudorese noturna	Incomum	1 (0,4)	0	Não determinada	0	0
Penfigoide ^p	Não determinada	0	0	Não determinada	0	0
Distúrbios cardíacos						
Miocardite	Não determinada	0	0	Não determinada	0	0
Distúrbios gerais e alterações no local de administração						
Fadiga ^q	Muito comum	85 (32,1)	9 (3,4)	Muito comum	84 (31,6)	6 (2,3)
Pirexia	Comum	22 (8,3)	0	Comum	17 (6,4)	1 (0,4)
Edema periférico ^r	Comum	17 (6,4)	2 (0,8)	Comum	11 (4,1)	0
Infecções e infestações						
Infecções do trato respiratório superior ^s	Comum	24 (9,1)	1 (0,4)	Comum	16 (6,0)	0
Pneumonia ^t	Comum	15 (5,7)	5 (1,9)	Comum	22 (8,3)	11 (4,1)

Reação Adversa	IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 265)			Etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 266)		
	Qualquer Grau		Graus 3-4	Qualquer Grau		Graus 3-4
Infecções dentárias e de tecidos moles orais ^u	Comum	3 (1,1)	0	Comum	3 (1,1)	0
Candidíase oral	Incomum	2 (0,8)	0	Comum	5 (1,9)	0
Influenza	Incomum	1 (0,4)	0	Não determinada	0	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Mialgia	Comum	9 (3,4)	0	Comum	6 (2,3)	0
Miosite	Não determinada	0	0	Não determinada	0	0
Polimiosite ^v	Não determinada			Não determinada		
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento						
Reação relacionada à infusão ^w	Comum	5 (1,9)	1 (0,4)	Comum	3 (1,1)	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição						
Diminuição de apetite	Muito comum	48 (18,1)	2 (0,8)	Muito comum	46 (17,3)	2 (0,8)

^a Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos reduzida

^b Inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída

^c Inclui leucopenia e contagem de glóbulos brancos diminuída

^d Inclui tosse e tosse produtiva

^e Inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas

^f Inclui hepatite, hepatite auto-imune, hepatite tóxica, lesão hepatocelular, hepatite aguda, hepatotoxicidade e hepatite imunomediada

^g Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor no flanco

^h Inclui estomatite e inflamação da mucosa

ⁱ Inclui colite, enterite, enterocolite e proctite

^j Inclui hipertireoidismo e doença de Basedow

^k Inclui hipotireoidismo autoimune e hipotireoidismo

^l Inclui tireoidite autoimune, tireoidite e tireoidite subaguda

^m Inclui nefrite autoimune, nefrite tubulointersticial, nefrite, glomerulonefrite e glomerulonefrite membranosa.

ⁿ Inclui erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, eritema, eczema e erupção cutânea

^o Inclui prurido generalizado e prurido

^p Inclui penfigoide, dermatite bolhosa e pênfigos. Frequência relatada de estudos clínicos concluídos e em andamento é incomum.

^q Inclui fadiga e astenia

^r Inclui edema periférico e inchaço periférico

^s Inclui laringite, nasofaringite, abscesso peritonsilar, faringite, rinite, sinusite, amigdalite, traqueobronquite e infecção do trato respiratório superior

^t Inclui infecção pulmonar, pneumonia por pneumocystis jirovecii, pneumonia, pneumonia por candida, pneumonia legionella, pneumonia adenoviral, pneumonia bacteriana, pneumonia citomegaloviral, pneumonia haemophilus, pneumonia pneumocócica e pneumonia estreptocócica

^u Inclui gengivite, infecção oral, periodontite, pulpite dentária, abscesso dentário e infecção dentária

^v Polimiosite (fatal) foi observada em um paciente tratado com **IMFINZI** de um estudo clínico patrocinado em andamento fora do conjunto de dados agrupados: raro em qualquer grau, raro nos Graus 3 ou 4 ou 5.

^w Inclui reação à infusão e urticária com início no dia da administração ou 1 dia após a administração

Tabela 9. Anormalidades Laboratoriais que ocorreram em pacientes do estudo CASPIAN

Anormalidade Laboratorial	IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina		Etoposídeo e carboplatina ou cisplatina	
	Todos os Graus ¹ (%) ²	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Química				
Creatinina sanguínea aumentada	85	3,4	84	1,1
ALT aumentada	37	4,9	36	2,7
AST aumentada	34	4,6	29	1,2
TSH diminuído menor que LIN e maior ou igual ao LIN no basal	31	NA	17	NA
TSH elevada maior que LSN ³ e menor ou igual ao LIN no basal	18	NA	7,5	NA

¹ Classificação de acordo com a NCI CTCAE, versão 4.03

² Cada incidência de teste é baseada no número de pacientes que tiveram ambos os valores basais e pelo menos uma medição em estudo disponível: **IMFINZI** (intervalo: 258 a 263) e quimioterapia (intervalo: 253 a 262)

³ LSN = limite superior da normalidade; LIN = limite inferior da normalidade

Descrição das reações adversas selecionadas

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

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

Pneumonite imunomediada

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

No Estudo PACIFIC, em pacientes com CPNPC localmente avançado irressecável (n= 475 no braço **IMFINZI** e n= 234 no braço placebo) que completaram o tratamento com quimiorradiação concomitante dentro de 1 a 42 dias antes do início do estudo, ocorreu pneumonite imunomediada em 51 (9,9%) pacientes do grupo tratado com **IMFINZI** e em 14 (6,0%) pacientes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 9 (1,9%) pacientes com **IMFINZI versus** 6 (2,6%) pacientes com placebo e Grau 5 em 4 (0,8%) pacientes com **IMFINZI versus** 3 (1,3%) pacientes com placebo. O tempo médio de início no grupo tratado com **IMFINZI** foi 46 dias (intervalo de 2-342 dias) *versus* 57 dias (intervalo de 26-253 dias) no grupo placebo. No grupo tratado com **IMFINZI**, 30 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e 2 pacientes também receberam infliximabe. No grupo placebo, 12 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e um paciente também recebeu ciclofosfamida e tacrolimo. A resolução ocorreu em 29 pacientes do grupo tratado com **IMFINZI versus** 6 do placebo.

Hepatite imunomediada

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

foram tratados com micofenolato. **IMFINZI** foi descontinuado em 9 pacientes. Ocorreu resolução em 29 pacientes.

Colite imunomediada

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

Endocrinopatias imunomediadas

Hipotireoidismo imunomediado

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

Hipertireoidismo imunomediado

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

Tireoidite imunomediada

Em pacientes recebendo **IMFINZI** em monoterapia, a tireoidite imunomediada ocorreu em 12 (0,4%) pacientes, incluindo Grau 3 em 2 (<0,1%) pacientes. O tempo médio de início foi de 49 dias (intervalo: 14-106 dias). Dos 12 pacientes, 10 receberam terapia de reposição hormonal, 1 paciente recebeu altas doses de

corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um paciente interrompeu **IMFINZI** devido a tireoidite imunomediada.

Insuficiência adrenal imunomediada

Em pacientes recebendo **IMFINZI** em monoterapia, insuficiência adrenal imunomediada ocorreu em 14 (0,5%) pacientes, incluindo Grau 3 em 3 (< 0,1%) pacientes. O tempo médio para início foi 145,5 dias (intervalo: 20-547 dias). Todos os 14 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos; 4 dos 14 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Nenhum paciente descontinuou o uso de **IMFINZI** devido insuficiência adrenal imunomediada. Ocorreu resolução em 3 pacientes.

Diabete mellitus tipo 1 imunomediada

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

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediado

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

Nefrite imunomediada

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

Erupção cutânea imunomediada

Nos pacientes que receberam **IMFINZI** em monoterapia, ocorreram erupções cutâneas ou dermatites imunomediadas (incluindo penfigoide) em 50 (1,7%) pacientes, incluindo Grau 3 em 12 (0,4%) pacientes. O

tempo médio de início foi de 43 dias (intervalo: 4-333 dias). Vinte e quatro dos 50 pacientes foram tratados com corticosteroide em altas doses (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). **IMFINZI** foi descontinuado em 3 pacientes. Resolução ocorreu em 31 pacientes.

Reações relacionadas com infusão

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

Imunogenicidade

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

Atenção: Este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

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.: Mauricio Rivas Marante – CRF-SP nº 28.847

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

Embalado por: Sharp Corporation - Allentown - 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

ou

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.

IMF023

Este texto de bula foi aprovado pela ANVISA em 23/11/2020.


MATERIAL
RECICLÁVEL

SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578 AstraZeneca 

Histórico de Alteração da Bula

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

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

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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/12/2019	3425569/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2019	3425569/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2019	Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
14/01/2020	0089273/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2020	0089273/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2020	Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
19/02/2020	0515472/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2019	0640218/19-6	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	27/01/2020	Cuidados de Armazenamento	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
1924715200	17/06/2020	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2020	1924715200	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
3465340206	08/10/2020	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2019	2514001/19-9	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	08/09/2020	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Interações Medicamentosas Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
			15/10/2019	2514002/19-7	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	08/09/2020	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
			20/12/2019	3546536/19-1	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	08/09/2020	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
			07/10/2020	3447474/20-9	1688 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	07/10/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
----	-----	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	----	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	Resultados de Eficácia	VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL