

**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,  $\alpha,\alpha$ -trealose desidratada, polissorbato 80, água para injeção.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**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.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Eficácia clínica

A eficácia de **IMFINZI** foi avaliada em um estudo clínico multicêntrico, multi-coorte, aberto, Estudo 1108. Na coorte com carcinoma urotelial, 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).

Setenta por cento (70%) dos pacientes receberam cisplatina prévia, 30% tinham recebido carboplatina prévia e 35% tinham recebido 2 ou mais linhas de terapia sistêmica. 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.

Nesta coorte, a mediana da idade foi 67 anos (limites: 34 a 88), 72% eram homens, 64% eram caucasianos. Sessenta e seis por cento (66%) apresentavam metástase visceral, 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. 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.

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).

As amostras do tumor foram avaliadas para a expressão de PD-L1 nas células tumorais (TC) e células imunes (IC) utilizando o teste da Ventana PD-L1 (clone SP263). Todos os testes foram realizados prospectivamente em um laboratório central. Dos 182 pacientes, 95 foram classificados como PD-L1 alto (se ICs envolvem > 1% da área do tumor, TC ≥ 25% ou IC ≥ 25%; se ICs envolvem ≤ 1% da área do tumor, TC ≥ 25% ou IC = 100%), 73 como PD-L1 baixo/negativo (não atenderam os critérios para PD-L1 alto) e as amostras de 14 pacientes foram inadequadas para avaliação.

A Tabela 1 resume os resultados no Estudo 1108.

Do total de 31 pacientes respondedores, 14 pacientes (45%) tinham respostas em andamento de 6 meses ou mais e 5 pacientes (16%) tinham resposta em andamento de 12 meses ou mais.

**Tabela 1. Resultados de Eficácia do Estudo 1108**

<b>Parâmetro de Eficácia<sup>1</sup></b>	<b>Todos os Pacientes (N=182)</b>	<b>PD-L1 Alto (N=95)</b>	<b>PD-L1 Baixo/negativo (N=73)</b>	<b>PD-L1 NE (N=14)</b>
Taxa de Resposta Objetiva pela BICR, n (%)	31 (17,0%) (11,9%, 23,3%)	25 (26,3%) (17,8%, 36,4%)	3 (4,1%) (0,9%, 11,5%)	3 (21,4%) (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				

## 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 associadas ao tumor 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% humanizado 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 1324 pacientes com tumores sólidos 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 em proporção a 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. 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 (17%) L.

### ***Eliminação***

A depuração de durvalumabe diminui ao longo do tempo, com uma redução máxima média (CV%) dos valores basais de aproximadamente 22,9% (46,3%), resultando em uma média geométrica (CV%) no estado estacionário (CLs) de 8,24 mL / h (37,3%); a diminuição no CLs não é considerada clinicamente relevante. A meia-vida terminal da média geométrica (CV%) foi de aproximadamente 17 (23,2%) dias.

### ***Populações Especiais***

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 LSN e 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 não tiveram efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de durvalumabe.

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 ( $\geq 65$  anos de idade) não é necessário qualquer ajuste de dose.

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

## **Dados pré-clínicos de segurança**

### ***Carcinogênese e mutagênese***

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 alogeneico 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 2 para modificações recomendadas ao tratamento e tratamento das reações adversas imunomediadas.

### **Pneumonite Imunomediada**

A pneumonite imunomediada ou doença pulmonar intersticial, ocorreu nos pacientes que receberam **IMFINZI**. Os pacientes devem ser acompanhados para sinais e sintomas de pneumonite. Os pacientes com suspeita de pneumonite devem ser avaliados com imagem radiológica e tratados conforme as modificações de tratamento e corticosteroides recomendadas na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

No Estudo 1108 (n = 182), um paciente (0,5%) morreu por pneumonite imunomediada. Na base de dados de segurança combinada (n = 1414), dos pacientes tratados com **IMFINZI** 10 mg/kg a cada 2 semanas, pneumonia crônica imunomediada ocorreu em 32 pacientes (2,3%) incluindo pneumonite fatal em um (0,1%) paciente e grau 3- 4 em seis (0,4%) pacientes. O tempo médio de início do evento foi de 55,5 dias (intervalo: 24-423 dias). Dezesete (1,2%) pacientes receberam doses elevadas de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). **IMFINZI** foi interrompido em 12 pacientes e descontinuado em cinco (0,4%) pacientes. A resolução ocorreu em 18 (1,3%) pacientes.

### **Hepatite Imunomediada**

Hepatite imunomediada ocorreu em pacientes que receberam **IMFINZI**. Os pacientes devem ser acompanhados para testes hepáticos anormais a cada ciclo durante o tratamento com **IMFINZI**. A hepatite imunomediada deve ser tratada conforme as modificações de tratamento e corticosteroides recomendadas na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

No estudo 1108, um (0,5%) paciente morreu por hepatite imunomediada. Mais dois (1,1%) pacientes apresentaram hepatite imunomediada, incluindo Grau 3 em um (0,5%) paciente. Na base de dados combinados de segurança, hepatite imunomediada ocorreu em 16 (1,1%) pacientes, incluindo hepatite fatal em um paciente (<0,1%) e Grau 3 em nove (0,6%) pacientes. O tempo médio de início foi de 51,5 dias (intervalo: 15-312 dias). Doze (0,8%) dos 16 pacientes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides. Um paciente também recebeu tratamento com micofenolato. **IMFINZI** foi interrompido em cinco (0,3%) pacientes e descontinuado em três (0,2%) pacientes. A resolução ocorreu em nove pacientes (0,6%). Na base de dados

combinados de segurança, as elevações de ALT de Grau 3 ou 4 ocorreram em 40/1342 (3,0%) de pacientes, AST em 58/1336 (4,3%) e bilirrubina total em 37/1341 (2,8%) dos pacientes.

### **Colite Imunomediada**

Colite imunomediada ou diarreia ocorreu em pacientes que receberam **IMFINZI**. Os pacientes devem ser acompanhados para sinais e sintomas de colite ou diarreia e tratados conforme as modificações de tratamento, agentes antidiarreicos e corticosteroides recomendadas na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

No estudo 1108, colite ou diarreia ocorreram em 23 (12,6%) pacientes, incluindo diarreia de Grau 3 ou 4 em dois (1,1%) pacientes. Nenhum paciente no estudo 1108 recebeu corticosteroides sistêmicos ou imunossuppressores para diarreia ou colite. na base de dados combinados de segurança, colite imunomediada ou diarreia ocorreram em 18 (1,3%) pacientes, incluindo Grau 4 em um (<0,1%) e Grau 3 em quatro pacientes (0,3%). O tempo médio de início foi de 73 dias (intervalo: 13-345 dias). Destes pacientes, um (<0,1%) teve Grau 4 e quatro (0,3%) tinham colite imunomediada ou diarreia de Grau 3. Dez (0,7%) dos 18 pacientes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides. Dois (0,1%) pacientes receberam imunossuppressores não-esteroidais. **IMFINZI** foi interrompido em cinco (0,4%) pacientes e descontinuado em seis (0,4%) pacientes. A resolução ocorreu em 11 (0,8%) pacientes.

### **Endocrinopatias Imunomediadas**

Distúrbios da tireoide relacionados à imunidade, insuficiência adrenal, diabetes mellitus tipo 1 e hipofisite / hipopituitarismo ocorreram em pacientes que receberam **IMFINZI**. Os pacientes devem ser acompanhados para sinais e sintomas clínicos de endocrinopatias.

#### ***Hipotireoidismo***

Hipotireoidismo imunomediado ocorreu em pacientes que receberam **IMFINZI**. Pacientes assintomáticos com testes anormais da função tireoidiana podem receber **IMFINZI**. Os pacientes devem ser acompanhados para testes anormais da função tireoidiana com reposição hormonal (se indicado) e modificações de tratamento (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

No estudo 1108, hipotireoidismo ou tireoidite levando a hipotireoidismo ocorreu em dez (5,5%) pacientes. Todos os pacientes tiveram hipotireoidismo de Grau 1-2. O tempo médio para o primeiro início foi de 42 dias

(intervalo: 15-239). O hormônio estimulante da tireoide (TSH) foi elevado e acima do basal em 25 (15,3%) de 163 pacientes com uma medida de acompanhamento.

No estudo 1108, o hipertireoidismo ou tireoidite levando ao hipertireoidismo ocorreu em nove pacientes (4,9%). Todos os pacientes apresentavam hipertireoidismo de Grau 1-2. O tempo médio para o primeiro início foi de 43 dias (intervalo: 14-71). O hormônio estimulante da tireoide (TSH) diminuiu e abaixo do basal em 26 (16%) dos 163 pacientes com uma medida de acompanhamento.

Na base de dados combinados de segurança, o hipotireoidismo ocorreu em 136 (9,6%) pacientes, enquanto o hipertireoidismo ocorreu em 81 (5,7%) pacientes. A tireoidite ocorreu em dez pacientes, incluindo Grau 3 em um paciente com infarto do miocárdio. Em nove pacientes com tireoidite, o hipertireoidismo transitório precedeu o hipotireoidismo. O tratamento com beta-bloqueadores e/ou tioamida foi administrado para hipertireoidismo em cinco desses pacientes.

### ***Insuficiência Adrenal***

Os pacientes devem ser acompanhados para sinais clínicos e sintomas de insuficiência adrenal. Deve ser administrado corticosteroides e realizada reposição hormonal de conforme indicação clínica (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

No estudo 1108, a insuficiência adrenal ocorreu em um paciente (0,5%) (Grau 1). Na base de dados combinados de segurança, a insuficiência adrenal ocorreu em 13 (0,9%) pacientes, incluindo Grau 3 em dois (0,1%) pacientes. Sete (0,5%) desses pacientes foram tratados com corticosteroides sistêmicos.

### ***Diabetes Mellitus Tipo 1***

Os pacientes devem ser monitorados para hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Deve-se iniciar a insulina para diabetes mellitus tipo 1 e realize modificações no tratamento (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Diabetes mellitus tipo 1 sem uma etiologia alternativa ocorreu em um paciente (<0,1%) segundo a base de dados combinados de segurança.

### ***Hipofisite***

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de hipofisite ou hipopituitarismo. Deve-se administrar corticosteroides e reposição hormonal conforme indicação clínica como recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Hipopituitarismo que levou a insuficiência adrenal e diabetes insípida ocorreu em um paciente (<0,1%) segundo a base de dados combinados de segurança.

### **Outras Reações Adversas Imunomediadas**

**IMFINZI** causou erupções cutâneas imunomediadas. Outras reações adversas imuno-relacionadas, incluindo meningite asséptica, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica imune, miocardite, miosite, nefrite e toxicidade inflamatória ocular, incluindo uveíte e queratite, ocorreram em  $\leq 1,0\%$  dos doentes tratados com **IMFINZI**.

### ***Erupção cutânea imunomediada***

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de erupção cutânea (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). No estudo 1108, 20 (11,0%) pacientes desenvolveram erupções cutâneas, incluindo erupção cutânea de Grau 3 em um (0,5%) paciente. Na base de dados combinados de segurança, 220 (15,6%) pacientes desenvolveram erupção cutânea e quatro (0,3%) pacientes desenvolveram vitiligo. Corticosteroides sistêmicos foram administrados em 17 (1,2%) pacientes. A erupção cutânea foi resolvida em 133 (9,4%) pacientes.

### ***Púrpura trombocitopênica imune***

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de púrpura trombocitopênica imune (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Na base de dados combinados de segurança, a púrpura trombocitopênica imune levou à morte um paciente (<0,1%). O paciente recebeu doses elevadas de corticosteroides, imunoglobulina humana e rituximabe.

### ***Nefrite***

Pacientes devem ser monitorados para testes anormais de função renal antes e a cada ciclo durante o tratamento com **IMFINZI** e receber tratamento modificado e corticosteroides (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE

USAR). No estudo 1108, um paciente recebeu corticosteroides sistêmicos para nefrite imunomediada. Na base de dados combinados de segurança, a nefrite imunomediada ocorreu em três pacientes (0,2%), incluindo Grau 3 em dois (0,1%) pacientes. Todos os três pacientes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides. **IMFINZI** foi descontinuado em todos os três pacientes. A resolução ocorreu nos três pacientes.

### **Infecção**

Infecções graves, incluindo sepse, fascíte necrotizante e osteomielite, ocorreram em pacientes que receberam **IMFINZI**. Pacientes devem ser monitorados para detectar sinais e sintomas de infecção e tratar com anti-infecciosos para infecções suspeitas ou confirmadas. Descontinuar **IMFINZI** para infecções de Grau  $\geq 3$  (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

No estudo 1108, infecções ocorreram em 54 (29,7%) pacientes. Infecções de Grau 3 ou 4 ocorreram em onze (6,0%) pacientes, enquanto cinco (2,7%) pacientes apresentavam infecção no momento da morte. As infecções do trato urinário foram a causa mais comum de infecção de Grau 3 ou superior, ocorrendo em oito (4,4%) pacientes. Na base de dados combinados de segurança, as infecções ocorreram em 531 (37,6%) pacientes.

### **Reações Relacionadas à Infusão**

Foram relatadas reações graves relacionadas à infusão em pacientes que receberam **IMFINZI**. Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão. Interromper ou diminuir a taxa de infusão em pacientes com reações de infusão leve ou moderada. Descontinuar permanentemente **IMFINZI** em pacientes com reações à infusão de Grau 3 ou 4 (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Reações relacionadas à infusão ocorreram em três (1,6%) pacientes no estudo 1108 e em 26 (1,8%) pacientes na base de dados combinados de segurança. Havia cinco (0,4%) reações de Grau 3 e nenhuma reação de Grau 4 ou 5. Quatro (0,3%) pacientes desenvolveram urticária dentro de 48 horas após a administração.

### **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, capacidade para dirigir e usar 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 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 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, **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

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.

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

Orientações para o tratamento das reações adversas imunomediadas são descritas na Tabela 2.

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

**Tabela 2. Modificações de Tratamento Recomendadas para IMFINZI e Recomendações de Controle**

Reações Adversas	Gravidade <sup>a</sup>	Modificação no Tratamento com IMFINZI	Tratamento com Corticosteroide a menos que especificado de outra forma
Pneumonite imunomediada	Grau 2	Suspender a dose <sup>b</sup>	Iniciar com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguido por redução gradual
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	1 a 4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguido por redução gradual

Hepatite imunomediada	Grau 2 com ALT ou AST >3-5 x LSN e/ou bilirrubina total >1,5 – 3 x LSN	Suspender a dose <sup>b</sup>	Iniciar com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido por redução gradual
	Grau 3 com AST ou ALT ≤ 8 x LSN ou bilirrubina total ≤ 5 x LSN		
	Grau 3 com AST ou ALT > 8 x LSN ou bilirrubina total >5x LSN	Descontinuar permanentemente	
	ALT ou AST concomitante > 3 x LSN e bilirrubina total > 2 x LSN sem outra causa		
Colite ou diarreia imunomediada	Grau 2	Suspender a dose <sup>b</sup>	Iniciar com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido por redução gradual
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	
Endocrinopatias imunomediadas: Hipertireoidismo	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável	Tratamento sintomático
Endocrinopatias imunomediadas: Hipotireoidismo	Grau 2-4	Sem alterações	Iniciar reposição com hormônio da tireóide conforme indicado clinicamente.
Endocrinopatias imunomediadas: Insuficiência adrenal, hipopituitarismo,	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável	Iniciar 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido por redução gradual, e reposição hormonal conforme indicado clinicamente
Endocrinopatias imunomediadas: diabetes mellitus tipo 1	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável	Iniciar tratamento com insulina ou conforme indicado clinicamente
Nefrite imunomediada e aumento da creatinina imunomediado	Grau 2 com creatinina sérica > 1,5 – 3 x (LSN ou basal)	Suspender a dose	Iniciar com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido por redução gradual
	Grau 3 com creatinina sérica > 3 x basal ou > 3 – 6 x LSN;	Descontinuar permanentemente	
	Grau 4 com creatinina		

	sérica > 6 x LSN		
Erupção cutânea imunomediada ou dermatite	Grau 2 por >1 semana	Suspender a dose <sup>b</sup>	Iniciar com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido por redução gradual
	Grau 3		
	Grau 4	Descontinuar permanentemente	
Reações relacionadas à infusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou reduzir a velocidade de infusão	Considerar o uso de pré-medicações para profilaxia das reações infusionais subsequentes
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	

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

<sup>b</sup> Com base na gravidade das reações adversas, durvalumabe deve ser suspenso e corticosteroides devem ser administrados. Considerar o aumento da dose do corticosteroide e/ou o uso de outros imunossuppressores sistêmicos se houver piora ou se não houver melhora. Mediante melhora para ≤ Grau 1, a redução gradual do corticosteroide deve ser iniciada e mantida por pelo menos 1 mês.

Após suspensão, **IMFINZI** pode ser retomado se as reações adversas melhorarem para ≤ Grau 1 e a dose de corticosteróide for reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

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 2, **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 quaisquer conservantes, a técnica asséptica deve ser observada.

- Inspeção o medicamento visualmente para presença de partículas de matéria 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 contém 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 vinilo 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;
- Outras reações adversas imunomediadas;
- Infecção;
- Reações relacionadas à infusão.

## Carcinoma Urotelial - Estudo 1108

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

Os dados de segurança descritos na Tabela 3 refletem a exposição ao **IMFINZI** em 182 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático no Estudo 1108 cuja doença progrediu durante ou após um regime padrão à base de platina. Os pacientes receberam 10 mg/kg de **IMFINZI** por infusão intravenosa a cada 2 semanas (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). A mediana da duração de exposição foi de 10,2 semanas (intervalo: 0,14, 52,4).

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** experimentaram eventos adversos 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, pirexia/ febre associada ao tumor (2,7% cada).

As reações adversas imunomediadas que requerem corticosteróides sistêmicos ou terapia de reposição hormonal ocorreram em 8,2% (15/182) pacientes, incluindo 5,5% (10/182) pacientes que necessitaram de terapia com corticosteróides sistêmicos e 2,7% (5/182) pacientes que necessitaram apenas de terapia de reposição hormonal. Sete pacientes (3,8%) receberam uma dose oral de prednisona equivalente a > 40 mg por dia devido a uma reação adversa imunomediada (vide seção 5. ADVERTÂNCIAS E PRECAUÇÕES).

A Tabela 3 resume as reações adversas que ocorreram em  $\geq 10\%$  dos pacientes, enquanto a Tabela 4 resume as anormalidades laboratoriais de Grau 3-4 selecionadas que ocorreram em  $\geq 1\%$  dos pacientes tratados com **IMFINZI** no estudo 1108.

**Tabela 3. Reações adversas em  $\geq 10\%$  dos pacientes na coorte de carcinoma urotelial no Estudo 1108**

Reações adversas	IMFINZI N=182	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 - 4 (%)
<b>Total de reações adversas</b>	96	43
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Constipação	21	1
Náusea	16	2
Dor abdominal <sup>1</sup>	14	3
Diarreia/Colite	13	1
<b>Distúrbios gerais e de administração</b>		
Fadiga <sup>2</sup>	39	6
Edema periférico <sup>3</sup>	15	2
Pirexia/Febre associada ao tumor	14	1
<b>Infecções</b>		
Infecções do trato urinário <sup>4</sup>	15	4

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

<sup>1</sup> Inclui dor abdominal superior, dor abdominal inferior e dor no flanco.

<sup>2</sup> Inclui astenia, letargia e mal-estar.

<sup>3</sup> Inclui edema, edema localizado, edema periférico, linfedema, inchaço periférico, edema escrotal e inchaço escrotal.

<sup>4</sup> Inclui cistite, candidúria e urosepse.

<sup>5</sup> Inclui dor nas costas, dor musculoesquelética torácica, dor e desconforto musculoesqueléticos, mialgia e dor no pescoço.

<sup>6</sup> 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 4. Anormalidades laboratoriais grau 3 ou 4 com piora desde o basal que ocorreram em  $\geq 1\%$  dos pacientes com carcinoma urotelial tratados com Durvalumabe (n=182)**

Teste Laboratorial	Grau 3 ou 4 N, (%)
Hiponatremia	12
Linfopenia	11
Anemia	8
Fosfatase alcalina aumentada	4
Hipermagnesemia	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

## 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 **IMFINZI** 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** não foi adequadamente determinada. Dos 1124 pacientes que foram tratados com **IMFINZI** 10 mg/kg a cada 2 semanas e avaliados para a presença de anticorpos antimedicação (ADAs), 3,3% dos pacientes tiveram resultados positivos para ADAs decorrente do tratamento. O significado clínico dos anticorpos anti-durvalumabe é desconhecido.

**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: Cook Pharmica 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.

IMF004

**Este texto de bula foi aprovado pela ANVISA em 26/12/2017.**



### 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	---	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	---	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