

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab.

Durvalumab 500 mg
Pour un flacon de 10 ml

Durvalumab 120 mg
Pour un flacon de 2,4 ml

Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

IMFINZI, en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine, est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique.>

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers.

Posologie

La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure.

Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
CVB	1 500 mg ^a en association avec une chimiothérapie ^{b, c} toutes les 3 semaines (21 jours), suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

^a Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une dose de chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours), suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

^b Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour.

^c Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter au résumé des caractéristiques du produit relatifs aux chimiothérapies utilisées, pour connaître la posologie appropriée.

Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles.

Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 4.4).

Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement IMFINZI	Traitement par corticoïdes indication contraire
Pneumopathie immuno-médiée / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite immuno-médiée	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-≤8 x LSN ou une bilirubine totale > 3- ≤ 5 x LSN		
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN	Interrompre définitivement	
	ALAT ou ASAT concomitante > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause		
Colite ou diarrhée immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Hyperthyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique, voir rubrique 4.8

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Hypothyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophysite/hypopituitarisme	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué
Diabète sucré de type 1 immuno-médié	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite immuno-médiée	Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN	Interrompre définitivement	
Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3		
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Myocardite immuno-médiée	Grade 2-4	Interrompre définitivement	Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ^b
Myosite/ Polymyosite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^c	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement ^c	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion	Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	
Myasthénie grave	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Tout grade présentant des signes d'insuffisance respiratoire ou dysautonomie	Interrompre définitivement	
	Grade 3 ou 4		
Autres effets indésirables immuno-médiés	Grade 3	Suspendre le traitement	Envisager une dose initiale de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement ^d	

^a Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale.

^b En l'absence d'amélioration dans les 2 à 3 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois.

^c Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire.

En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. En fonction de l'intensité de l'effet indésirable, IMFINZI devra être suspendu et des corticoïdes devront être administrés. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 (sévéres) et pour tout effet indésirable immuno-médié de grade 4 (menaçant le pronostic vital), à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal de substitution.

Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basé sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique).

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse pendant une durée d'1 heure (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Pneumopathie immuno-médiée

Une pneumopathie immuno-médiée ou pneumopathie interstitielle diffuse, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, est survenue chez des patients recevant IMFINZI.

Une pneumopathie radique est fréquemment observée chez les patients recevant une radiothérapie des poumons et la présentation clinique de la pneumopathie immuno-médiée est très similaire à celle de la pneumopathie radique. Dans l'étude PACIFIC, chez les patients ayant reçu au moins 2 cycles de chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude, une pneumopathie (immuno-médiée ou radique) est survenue chez 161 (33,9 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et 58 (24,8 %) dans le groupe placebo, y compris de grade 3 (3,4 % vs. 3,0 %) et de grade 5 (1,1 % vs. 1,7 %) (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de pneumopathie (immuno-médiée ou radique). Les suspicions de pneumopathie doivent être confirmées par imagerie radiographique pour exclure les autres étiologies infectieuses ou liées à la maladie, et traitées conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Hépatite immuno-médiée

Des cas d'hépatite immuno-médiée, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction hépatique pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement pendant le traitement par IMFINZI, et tel qu'indiqué en fonction de l'évaluation clinique. L'hépatite immuno-médiée doit être traitée conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Colite immuno-médiée

Des cas de colite ou de diarrhée immuno-médiée, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de colite ou de diarrhée et traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Endocrinopathies immuno-médiées

Hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite immuno-médiées

Des cas de dysthyroïdies immuno-médiées (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite) sont survenus chez des patients recevant IMFINZI, et une hypothyroïdie peut suivre une hyperthyroïdie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction thyroïdienne pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement au cours du traitement par IMFINZI et tel qu'indiqué en fonction de l'évaluation clinique. Ces dysthyroïdies immuno-médiées (hyperthyroïdie, hypothyroïdie et thyroïdite) doivent être traitées conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Insuffisance surrénalienne immuno-médiée

Des cas d'insuffisance surrénalienne immuno-médiée ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques d'insuffisance surrénalienne. En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique, les patients doivent être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Diabète sucré de type 1 immuno-médié

Des cas de diabète sucré de type 1 immuno-médié, qui peuvent se présenter dans un premier temps sous la forme d'une acidocétose diabétique, pouvant être d'issue fatale si elle n'est pas détectée à temps, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques de diabète sucré de type 1. En cas de diabète sucré de type 1 symptomatique, les patients doivent être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Hypophysite / hypopituitarisme immuno-médié(e)

Des cas d'hypophysite ou d'hypopituitarisme immuno-médié ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques d'hypophysite ou d'hypopituitarisme. En cas d'hypophysite ou d'hypopituitarisme symptomatique, les patients doivent être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Néphrite immuno-médiée

Des cas de néphrite immuno-médiée, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez les patients recevant IMFINZI (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par une évaluation de la fonction rénale pour déceler d'éventuelles anomalies avant et périodiquement pendant le traitement par IMFINZI et traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Éruption cutanée immuno-médiée

Des cas d'éruptions cutanées ou de dermatites immuno-médiées (incluant des pemphigoïdes), définies comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique 4.8). Des cas de Syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs PD-1. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes d'éruption cutanée ou de dermatite et être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Myocardite immuno-médiée

Une myocardite immuno-médiée, qui peut être fatale, est survenue chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de myocardite immuno-médiée et être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Autres effets indésirables immuno-médiés

Compte tenu du mécanisme d'action d'IMFINZI, d'autres effets indésirables immuno-médiés éventuels peuvent survenir. Les effets indésirables immuno-médiés suivants ont été observés chez des patients traités par IMFINZI en monothérapie : myasthénie grave, myosite, polymyosite, méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, thrombopénie immunitaire, cystite non infectieuse et pancréatite (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes et être traités, pour les autres effets indésirables immuno-médiés, conformément aux recommandations en rubrique 4.2.

Réactions liées à la perfusion

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de réactions liées à la perfusion. Des cas de réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportés chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique 4.8). Des réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge selon les recommandations en rubrique 4.2.

Patients exclus des essais cliniques

Les patients présentant les conditions suivantes à l'inclusion ont été exclus des essais cliniques : statut de performance ECOG ≥ 2 ; une maladie auto-immune active ou précédemment documentée au cours des 2 ans ayant précédé le début de l'étude ; un antécédent d'immunodéficience ; un antécédent d'effets indésirables immuno-médiés sévères ; pathologies nécessitant une immunosuppression systémique, à l'exception de doses physiologiques de corticostéroïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ; tuberculose active ou hépatite B ou C ou infection par le VIH ou patients devant recevoir un vaccin vivant atténué dans les 30 jours avant ou après le début d'IMFINZI. En l'absence de données, le durvalumab doit être utilisé avec prudence chez ces populations après une évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel sur une base individuelle.

Pour plus d'informations sur les critères d'exclusion de chaque étude spécifique, se reporter à la section 5.1.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation de corticoïdes systémiques ou immunosupresseurs avant de débiter le durvalumab, à l'exception de dose physiologique de corticostéroïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent), n'est pas recommandée en raison de son interférence possible avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité du durvalumab. Néanmoins, le traitement par corticoïdes systémiques ou immunosupresseurs peut être utilisé après avoir débuté le durvalumab pour traiter les effets indésirables liés à l'immunité (voir rubrique 4.4).

Aucune étude pharmacocinétique (PK) d'interaction médicamenteuse formelle n'a été menée avec le durvalumab. Les voies d'élimination principales du durvalumab étant le catabolisme des protéines via le système réticuloendothélial ou de disposition médiée par la cible, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue. Les interactions médicamenteuses PK entre le durvalumab et la chimiothérapie ont été évaluées dans l'étude CASPIAN (CASPIAN est une étude conçue pour évaluer l'efficacité d'IMFINZI avec ou sans trémélimumab en association avec l'étoposide associé au carboplatine, ou au cisplatine chez les patients atteints d'un CBPC-SE en première ligne) et il a été montré que le traitement concomitant par durvalumab n'impactait pas la PK de l'étoposide, du carboplatine ou du cisplatine. En outre, sur la base de l'analyse PK de population, la chimiothérapie concomitante n'a pas eu d'impact significatif sur la PK du durvalumab.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par le durvalumab et la poursuivre pendant au moins 3 mois après la dernière administration de durvalumab.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du durvalumab chez la femme enceinte. Sur la base de son mécanisme d'action, le durvalumab peut potentiellement impacter l'évolution de la grossesse. Dans un modèle murin allogénique de grossesse, la perturbation de la voie de signalisation PD-L1 a conduit à une augmentation des pertes fœtales. Les études chez l'animal sur le durvalumab n'ont pas révélé de reprotoxicité (voir rubrique 5.3). Il est connu que l'immunoglobuline humaine IgG1 traverse la barrière placentaire et le passage placentaire du durvalumab a été confirmé dans les études réalisées sur les animaux. L'administration du durvalumab chez la femme enceinte peut causer des dommages chez le fœtus en conséquence son utilisation n'est recommandée ni pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer sans méthode efficace de contraception pendant le traitement et pour au moins 3 mois après la dernière dose.

Allaitement

On ignore si le durvalumab est sécrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez les singes cynomolgus ont montré de faibles taux de durvalumab dans le lait maternel au 28ème jour après la naissance (voir rubrique 5.3). Chez les humains, les anticorps peuvent être sécrétés dans le lait maternel, toutefois le potentiel d'absorption et la nature des dommages éventuels chez le nouveau-né sont inconnus. Ainsi un risque potentiel pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre ou de temporairement suspendre le durvalumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur les effets possibles du durvalumab sur la fertilité des humains ou des animaux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le durvalumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines.

Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhée (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %).

La tolérance d'IMFINZI administré en association avec l'étoposide et soit le carboplatine, soit le cisplatine, repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopecie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %).

La tolérance d'IMFINZI administré en association avec la gemcitabine et le cisplatine repose sur les données obtenues chez 338 patients présentant un cancer des voies biliaires. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (56,5 %), anémie (48,2 %), nausées (40,2 %), fatigue (39,3 %), constipation (32,0 %), thrombocytopénie (33,4 %), diminution de l'appétit (25,7 %), douleur abdominale (23,7 %) et fièvre (20,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et les tableaux 4 et 5 chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie respectivement dans les études CASPIAN et TOPAZ-1. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie

	IMFINZI en monothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
Infections et infestations			
Infections des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent	13,5	0,2
Pneumonie ^{b,c}	Fréquent	8,9	3,5
Candidose buccale	Fréquent	2,1	0
Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d	Fréquent	1,7	<0,1
Grippe	Fréquent	1,6	<0,1
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombopénie immunitaire ^c	Rare	<0,1	<0,1
Affections endocriniennes			
Hypothyroïdie ^e	Très fréquent	10,1	0,2
Hyperthyroïdie ^f	Fréquent	4,6	0
Thyroïdite ^g	Peu fréquent	0,8	<0,1
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,6	<0,1
Diabète sucré de type 1	Rare	<0,1	<0,1
Hypopituitarisme/ hypophysite	Rare	<0,1	<0,1
Diabète insipide	Rare	<0,1	<0,1
Affections du système nerveux			
Myasthénie grave	Rare ^h	<0,1	<0,1
Encéphalite non infectieuse	Fréquence indéterminée ⁱ		
Méningite ^j	Rare	<0,1	<0,1
Syndrome de Guillain-Barré	Fréquence indéterminée		
Affections cardiaques			
Myocardite	Rare	<0,1	<0,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux / toux productive	Très fréquent	21,5	0,4
Pneumopathie inflammatoire ^b	Fréquent	3,8	0,9
Dysphonie	Fréquent	3,1	<0,1
Pneumopathie interstitielle	Peu fréquent	0,6	0,1

	IMFINZI en monothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
diffuse			
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	16,3	0,6
Douleur abdominale ^k	Très fréquent	12,7	1,8
Colite ^l	Peu fréquent	0,9	0,3
Pancréatite ^m	Peu fréquent	0,2	0,2
Affections hépatobiliaires			
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ⁿ	Fréquent	8,1	2,3
Hépatite ^{c,o}	Peu fréquent	0,8	0,4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée ^p	Très fréquent	16,0	0,6
Prurit ^q	Très fréquent	10,8	<0,1
Sueurs nocturnes	Fréquent	1,6	<0,1
Dermatite	Peu fréquent	0,7	<0,1
Pemphigoïde ^r	Peu fréquent	0,2	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgie	Fréquent	5,9	<0,1
Myosite	Peu fréquent	0,2	<0,1
Polymyosite	Rare ^s	<0,1	<0,1
Arthralgie	Très fréquent	10,3	0,3
Affections du rein et des voies urinaires			
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,5	<0,1
Dysurie	Fréquent	1,3	0
Néphrite ^t	Peu fréquent	0,3	<0,1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fièvre	Très fréquent	13,8	0,3
Œdème périphérique ^u	Fréquent	9,7	0,3
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures			
Réaction liée à la perfusion ^v	Fréquent	1,6	0,2

^a inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.

^b inclut infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalo virus, pneumonie à *haemophilus*, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à *candida* et pneumonie à *legionella*.

^c y compris d'issue fatale.

^d inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.

^e inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune.

^f inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow.

^g inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë.

^h la fréquence rapportée des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de grade >2.

ⁱ la fréquence rapportée des essais cliniques en cours sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare et inclus 2 événements d'encéphalite, un était de grade 5 fatal (encéphalite immuno-médiée) et un était de grade 2 (encéphalite autoimmune).

^j inclut méningite et méningite non infectieuse.

^k inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc.

^l inclut colite, entérite, entérocolite et proctite.

^m inclut pancréatite et pancréatite aiguë

ⁿ inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées.

^o inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée.

^p inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée.

^q inclut prurit généralisé et prurit.

^r inclut pemphigöïde, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent.

^s une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5.

^t inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse.

^u inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.

^v inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après.

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en association à l'étoposide et soit au carboplatine, soit au cisplatine, dans l'étude CASPIAN

	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
Infections et infestations			
Infections des voies respiratoires supérieures ^a	Fréquent	9,1	0,4
Pneumonie ^b	Fréquent	5,7	1,9
Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^c	Fréquent	1,1	0
Candidose buccale	Peu fréquent	0,8	0
Grippe	Peu fréquent	0,4	0
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie ^d	Très fréquent	48,7	29,1
Anémie	Très fréquent	38,5	9,1
Thrombocytopénie ^e	Très fréquent	21,1	6,8
Leucopénie ^f	Très fréquent	20,0	7,9
Neutropénie fébrile	Fréquent	6,4	5,3
Pancytopénie	Fréquent	3,0	1,5
Affections endocriniennes			
Hyperthyroïdie	Fréquent	9,8	0

	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
Hypothyroïdie	Fréquent	9,4	0
Thyroïdite ^g	Fréquent	1,5	0
Insuffisance surrénalienne	Fréquent	1,1	0
Diabète sucré de type 1	Peu fréquent	0,8	0,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	Très fréquent	18,1	0,8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux / toux productive	Très fréquent	14,7	0,8
Pneumopathie inflammatoire	Fréquent	2,6	0,8
Dysphonie	Peu fréquent	0,8	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,8	0
Affections gastro-intestinales			
Nausées	Très fréquent	33,6	0,4
Constipation	Très fréquent	16,6	0,8
Vomissements	Très fréquent	14,7	0
Diarrhées	Fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale ^h	Fréquent	8,7	0,4
Stomatite ⁱ	Fréquent	6,0	0,4
Colite ^j	Peu fréquent	0,8	0
Affections hépatobiliaires			
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^k	Fréquent	8,7	1,9
Hépatite ^l	Fréquent	1,9	1,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Alopécie	Très fréquent	31,3	1,1
Éruption cutanée ^s	Fréquent	9,4	0
Prurit ^t	Fréquent	7,5	0
Dermatite	Fréquent	1,5	0
Sueurs nocturnes	Peu fréquent	0,4	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgie	Fréquent	3,4	0
Arthralgie	Fréquent	2,6	0,4
Affections du rein et des voies urinaires			
Créatininémie augmentée	Fréquent	1,9	0
Dysurie	Fréquent	1,9	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue ⁿ	Très fréquent	32,1	3,4
Fièvre	Fréquent	8,3	0
Œdème périphérique ^o	Fréquent	6,4	0,8
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures			

	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
Réaction liée à la perfusion ^p	Fréquent	1,9	0,4

^a inclut nasopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.

^b inclut infection pulmonaire, pneumonie et pneumonie bactérienne.

^c inclut abcès dentaire, pulpite dentaire et infection dentaire.

^d inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles.

^e inclut thrombocytopénie et baisse du taux de plaquettes.

^f inclut leucopénie et baisse du taux de globules blancs.

^g inclut thyroïdite et thyroïdite auto-immune.

^h inclut douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur du flanc.

ⁱ inclut stomatite et inflammation des muqueuses.

^j inclut colite et proctite.

^k inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées.

^l inclut hépatite, lésion hépatocellulaire et hépatotoxicité.

^m inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, érythème et éruption cutanée.

ⁿ inclut fatigue et asthénie.

^o inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.

^p inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après.

Tableau 5. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en association à la gemcitabine et au cisplatine dans l'étude TOPAZ-1

	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
Infections et infestations			
Infections des voies respiratoires supérieures ^a	Fréquent	6,5	0
Pneumonie ^b	Fréquent	4,4	3,0
Sepsis	Fréquent	4,4	3,6
Candidose buccale	Fréquent	1,2	0
Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^c	Peu fréquent	0,9	0
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie ^d	Très fréquent	56,5	39,9
Anémie	Très fréquent	48,2	23,7
Thrombocytopénie ^e	Très fréquent	33,4	14,5
Leucopénie ^f	Très fréquent	15,1	6,5
Neutropénie fébrile	Fréquent	1,2	1,2
Affections endocriniennes			
Hypothyroïdie ^g	Fréquent	7,4	0
Hyperthyroïdie ^h	Fréquent	2,7	0
Insuffisance surrénalienne	Fréquent	1,2	0

	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
Thyroïdite ⁱ	Peu fréquent	0,3	0
Diabète sucré de type 1	Peu fréquent	0,3	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	Très fréquent	25,7	2,1
Hypomagnésémie ^j	Fréquent	9,8	1,8
Hypokaliémie	Fréquent	8,3	3,0
Hyponatrémie ^k	Fréquent	6,8	2,1
Déshydratation	Fréquent	2,7	0
Hypocalcémie ^l	Fréquent	2,1	0,3
Hypophosphatémie	Fréquent	1,8	0
Affections psychiatriques			
Insomnie	Fréquent	9,5	0
Affections du système nerveux			
Neuropathie périphérique	Fréquent	8,6	0,3
Céphalée	Fréquent	6,8	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Acouphène	Fréquent	3,0	0
Affections cardiaques			
Tachycardie	Peu fréquent	0,6	0
Affections vasculaires			
Hypotension	Fréquent	1,8	0,6
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux / toux productive	Fréquent	7,7	0,3
Dyspnée	Fréquent	6,5	1,2
Embolie pulmonaire	Fréquent	4,7	2,4
Hoquet	Fréquent	3,3	0,3
Pneumopathie inflammatoire	Peu fréquent	0,9	0,3
Dysphonie	Peu fréquent	0,9	0
Pneumopathie interstitielle	Peu fréquent	0,3	0
Affections gastro-intestinales			
Nausées	Très fréquent	40,2	1,5
Constipation	Très fréquent	32,0	0,6
Douleur abdominale ⁿ	Très fréquent	23,7	0,6
Vomissements	Très fréquent	18,3	1,5
Diarrhée	Très fréquent	16,9	1,2
Stomatite ^o	Fréquent	6,8	0
Amylase augmentée ^p	Fréquent	4,7	0,9
Pancréatite ^q	Peu fréquent	0,9	0,6
Colite	Peu fréquent	0,3	0,3

	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
Affections hépatobiliaires			
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^r	Très fréquent	12,1	3,0
Bilirubine sanguine augmentée ^s	Fréquent	3,8	1,8
Gamma-glutamyltransférase augmentée	Fréquent	3,6	0,9
Hépatite ^t	Fréquent	3,0	0,9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée ^u	Très fréquent	18,3	0,9
Prurit	Très fréquent	11,2	0
Alopécie	Fréquent	8,3	0,3
Dermatite	Fréquent	1,8	0
Sueurs nocturnes	Peu fréquent	0,6	0
Pemphigoïde ^v	Peu fréquent	0,3	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Douleur du dos	Fréquent	8,6	0,3
Arthralgie	Fréquent	5,9	0,3
Myalgie	Fréquent	4,4	0
Spasmes musculaires	Fréquent	1,2	0
Affections du rein et des voies urinaires			
Insuffisance rénale aiguë	Fréquent	3,8	3,3
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,0	0
Dysurie	Fréquent	1,2	0
Protéinurie	Peu fréquent	0,9	0,3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue ^w	Très fréquent	39,3	6,2
Fièvre	Très fréquent	20,1	1,5
Œdème périphérique ^x	Fréquent	8,9	0
Frissons	Fréquent	3,3	0
Œdème	Fréquent	3,3	0,3
Malaise	Fréquent	3,0	0
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures			
Réaction liée à la perfusion ^y	Fréquent	2,7	0

^a inclut nasopharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite et infection des voies respiratoires supérieures.

^b inclut pneumonie et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.

^c inclut gingivite et abcès dentaire.

^d inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles.

^e inclut thrombocytopénie et baisse du taux de plaquettes.

^f inclut leucopénie et baisse du taux de globules blancs.

^g inclut hypothyroïdie, hypothyroïdie immuno-médiée et augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline.

^h inclut hyperthyroïdie et diminution du taux sanguin de thyroïdostimuline

ⁱ terme rapporté thyroïdite auto-immune.

^j inclut hypomagnésémie et diminution du magnésium sanguin.

^k inclut hyponatrémie et diminution du sodium sanguin.

^l inclut hypocalcémie et diminution du calcium sanguin.

^m inclut neuropathie périphérique, paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique.

ⁿ inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc.

^o inclut stomatite et inflammation des muqueuses.

^p inclut augmentation de l'amylase et hyperamylasémie.

^q inclut pancréatite et pancréatite aiguë.

^r inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées.

^s inclut bilirubine sanguine augmentée et hyperbilirubinémie.

^t inclut hépatite, hépatite immuno-médiée, cytolysé hépatique et hépatotoxicité.

^u inclut éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, eczéma et érythème.

^v terme rapporté dermatite bulleuse.

^w inclut fatigue et asthénie.

^x inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.

^y inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après.

Description des effets indésirables sélectionnés

IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides variées, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables significatifs d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique 4.4.

Pneumopathie immuno-médiée

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, (n = 3006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la ciclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 38 patients. La résolution est survenue chez 58 patients.

Une pneumopathie immuno-médiée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,2 %).

Hépatite immuno-médiée

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient et de grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution est survenue chez 22 patients.

Colite immuno-médiée

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 9 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab et un patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution est survenue chez 39 patients.

Endocrinopathies immuno-médiées

Hypothyroïdie immuno-médiée

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,1 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 222 patients, 218 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie immuno-médiée suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée.

Hyperthyroïdie immuno-médiée

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le temps médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). 39 patients sur 43 ont reçu un traitement médical (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêtabloquant), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie.

Thyroïdite immuno-médiée

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médiée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a reçu des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) suivi d'un traitement hormonal substitutif. Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite immuno-médiée. Deux patients ont présenté une hypothyroïdie après la thyroïdite.

Insuffisance surrénalienne immuno-médiée

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 145,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 12 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 4 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne immuno-médiée. La résolution est survenue chez 3 patients.

Diabète sucré de type 1 immuno-médié

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 43 jours. Le patient a reçu un traitement endocrinien et arrêté le traitement par IMFINZI en raison du diabète sucré de type 1 immuno-médié. Une résolution de l'événement est survenue chez ce patient.

Hypophysite/ hypopituitarisme immuno-médié(e)

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophysite/ un hypopituitarisme immuno-médié(e) est survenu(e) chez 2 (< 0,1 %) patients, tous deux de grade 3. Le temps médian de survenue des événements était de 44 jours et de 50 jours. Les deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et un patient a interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophysite/ hypopituitarisme immuno-médié(e).

Néphrite immuno-médiée

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 87 jours (de 29 à 393 jours). Six (0,2 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution est survenue chez 6 patients.

Réaction cutanée immuno-médiée

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 jours). Vingt patients sur 45 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution est survenue chez 31 patients.

Réactions liées à la perfusion

Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu.

Anomalies du bilan biologique

Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amylase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale $\leq$ LSN vers une valeur $>$ LSN de tout grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale $\geq$ LIN vers une valeur $<$ LIN de tout grade était de 18,1 %.

Chez les patients traités par le durvalumab en association avec l'étoposide et soit le carboplatine, soit le cisplatine, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 4,9 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amylase et 8,1 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale $\leq$ LSN vers une valeur $>$ LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale $\geq$ LIN vers une valeur $<$ LIN de tout grade était de 31,3 %.

Chez les patients traités par le durvalumab en association avec la gemcitabine et le cisplatine, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 6,6 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 7,5 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 5,1 % pour l'augmentation de la créatinine, 6,3 % pour l'augmentation de l'amylase et 13,8 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale $\leq$ LSN vers une valeur $>$ LSN de tout grade était de 21 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale $\geq$ LIN vers une valeur $<$ LIN de tout grade était de 16,9 %.

Immunogénicité

L'immunogénicité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données regroupées obtenues chez 2 280 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (12/2 280) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la PK, la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement.

Dans l'étude TOPAZ-1, sur les 240 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, suivi d'IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines, et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 2 (0,8 %) patients ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Le nombre de patients présentant des ADA apparus sous traitement ou des anticorps neutralisants était insuffisant (2 patients chacun) pour déterminer si les ADA ont un impact sur la pharmacocinétique et la sécurité clinique du durvalumab.

Sujet âgé

Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBPC-SE de 75 ans ou plus sont limitées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Il n'y pas d'information sur le surdosage avec durvalumab. Dans le cas d'un surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour tous signes ou symptômes d'effets indésirables, et un traitement symptomatique adapté doit être mis en place immédiatement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique inhibiteurs PD-1/PDL-1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1), code ATC : L01FF03.

Mécanisme d'action

L'expression de la protéine ligand-1 de mort cellulaire programmée (PD-L1) est une réponse immunitaire adaptative qui permet aux tumeurs d'échapper à la détection et à la destruction par le système immunitaire. L'expression de PD-L1 peut être induite par des signaux inflammatoires (l'interféron gamma par exemple) et PD-L1 peut être exprimée à la fois sur des cellules tumorales et sur des cellules immunitaires associées à la tumeur dans un microenvironnement tumoral. PD-L1 inhibe la fonction et l'activation des lymphocytes T par l'interaction avec PD-1 et CD80 (B7.1). En se liant à ses récepteurs, PD-L1 réduit l'activité et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques et la production de cytokines.

Le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) entièrement humain, qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1). Le durvalumab n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le blocage sélectif des interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80 augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.

Efficacité et sécurité clinique

CVB – Étude TOPAZ-1

TOPAZ-1 était conçue pour évaluer l'efficacité d'IMFINZI en association avec la gemcitabine et la cisplatine. TOPAZ-1 était une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée par placebo chez 685 patients atteints d'un CVB localement avancé ou métastatique confirmé histologiquement avec un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients ayant développé une maladie récurrente > 6 mois après la chirurgie et/ou la fin d'un traitement adjuvant étaient inclus. Les patients doivent avoir au moins une lésion cible selon les critères RECIST 1.1 et une fonction organique et médullaire adéquate.

L'étude n'incluait pas de patients ayant un carcinome ampullaire, des affections auto-immunes ou inflammatoires documentées actives ou antérieures, une infection à VIH ou des infections actives, y compris une tuberculose ou une hépatite C, ou les patients recevant actuellement ou ayant reçu un médicament immunosuppresseur dans les 14 jours précédant la première dose d'IMFINZI.

La randomisation était stratifiée selon le statut de la maladie et la localisation de la tumeur primitive.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 : 1 pour recevoir :

Bras 1 : IMFINZI 1 500 mg administrés au Jour 1+ gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² (chacun administré aux Jours 1 et 8) toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivis de IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou

Bras 2 : placebo administré au Jour 1+ gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² (chacun administré aux Jours 1 et 8) toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivis d'un placebo toutes les 4 semaines tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les évaluations tumorales ont eu lieu toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines après la date de randomisation, puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression objective confirmée de la maladie.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la SG, le critère secondaire était la SSP. Les autres critères d'évaluation secondaires étaient le TRO, la durée de réponse (DdR) et les PRO. La SSP, le TRO et la DdR ont été évalués par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

Les caractéristiques démographiques et initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les deux bras de l'étude (341 patients dans le Bras 1 et 344 patients dans le Bras 2). Les caractéristiques démographiques initiales de la population globale de l'étude étaient les suivantes : hommes (50,4 %), âge < 65 ans (53,3 %), Blancs (37,2 %), Asiatiques (56,4 %), Noirs ou afro-américains (2,0 %), autres (4,2 %), non-Hispaniques ou Latino (93,1 %), ECOG PS 0 (49,1 %), vs. PS 1 (50,9 %), localisation de la tumeur primitive (canal biliaire intrahépatique 55,9 %, canal biliaire extrahépatique 19,1 % et vésicule biliaire 25,0 %), statut de la maladie [récurrente (19,1 %) vs. non résécable (80,7 %), métastatique (86,0 %) vs. localement avancée (13,9 %)].

La SG et la SSP ont fait l'objet d'un test formel lors d'une analyse intermédiaire préplanifiée. La maturité était de 62 % pour la SG et de 84 % pour la SSP. IMFINZI + chimiothérapie (Bras 1) a démontré une amélioration cliniquement significative vs. placebo + chimiothérapie (Bras 2) pour la SG [HR = 0,80, (IC à 95 % : 0,66, 0,97), p = 0,021] et la SSP [HR = 0,75, (IC à 95 % : 0,63, 0,89), p = 0,001]. Voir Tableau 8 et Figures 9 et 10.

Tableau 8. Résultats d'efficacité de l'étude TOPAZ-1^a

	IMFINZI gemcitabine cisplatine (n = 341)	+ et Placebo gemcitabine cisplatine (n = 344)
SG		
Nombre de décès (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Médiane (mois) (IC à 95 %)^a	12,8 (11,1, 14)	11,5 (10,1, 12,5)
HR (IC à 95 %)	0,80 (0,66, 0,97)	

Valeur de p ^b	0,021	
SG à 12 mois (%) (IC à 95 %)^a	54,1 (48,4, 59,4)	48 (42,4, 53,4)
SG à 18 mois (%) (IC à 95 %)^a	35,1 (29,1, 41,2)	25,6 (19,9, 31,7)
SG à 24 mois (%) (IC à 95 %)^a	24,9 (17,9, 32,5)	10,4 (4,7, 18,8)
SSP		
Nombre d'événements (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)^a	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)
HR (IC à 95 %) ^b	0,75 (0,63, 0,89)	
Valeur de p ^b	0,001	
SSP à 9 mois (%) (IC à 95 %)^b	34,8 (29,6, 40)	24,6 (20, 29,5)
SSP à 12 mois (%) (IC à 95 %)^b	16 (12, 20,6)	6,6 (4,1, 9,9)
TRO^c	91 (26,7)	64 (18,7)
Réponse complète, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Réponse partielle, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
Odds ratio (IC à 95 %)	1,60 (1,11, 2,31)	
DdR		
DdR médiane (mois) (IC à 95 %)^a	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)
DdR à 9 mois (%)^a	32,6	25,3
DdR à 12 mois (%)^a	26,1	15,0

^a Calculé en utilisant la technique de Kaplan-Meier. IC de la médiane dérivé sur la base de la méthode de Brookmeyer-Crowley .

^b L'analyse du HR a été réalisée en utilisant un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié et la valeur de p bilatérale repose sur un test du log-rank stratifié, tous deux ajustés en fonction du statut de la maladie et de la localisation de la tumeur primitive.

^c Réponse objective confirmée

^d L'analyse a été réalisée en utilisant un test CMH stratifié avec des facteurs pour le statut de la maladie et la localisation de la tumeur. Valeur de p bilatérale nominale.

Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG

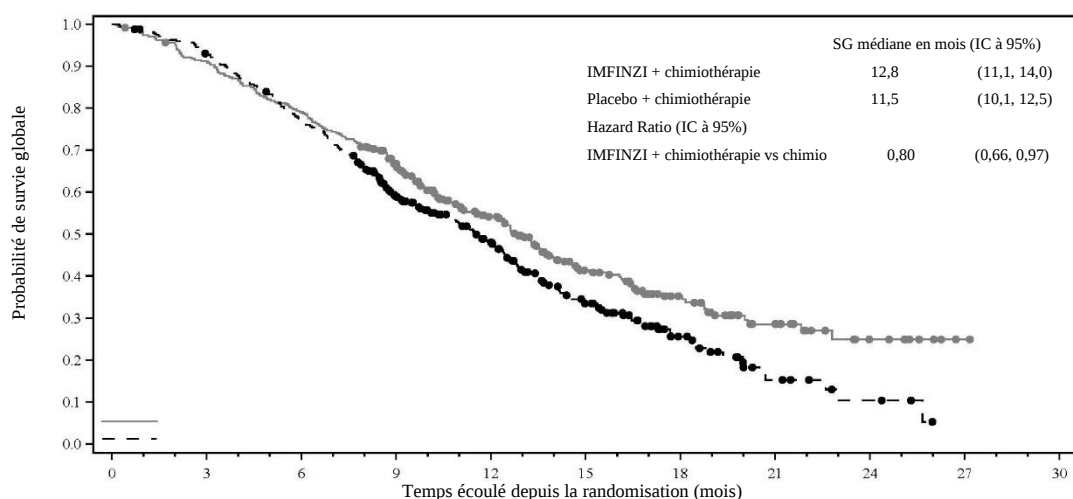
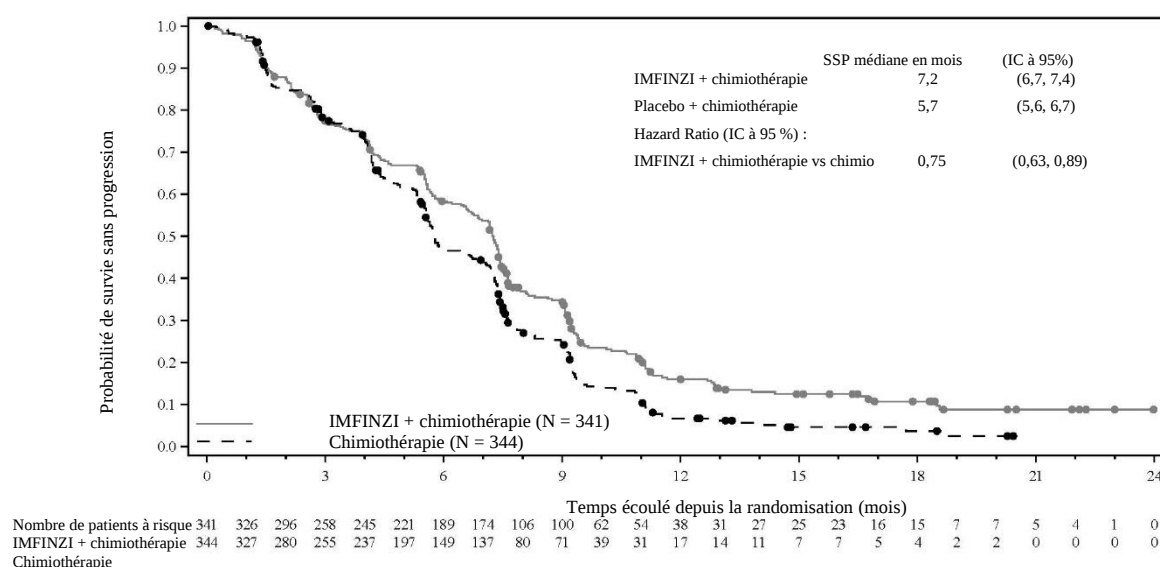


Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



Analyse en sous-groupe

Les améliorations de la SG et de la SSP en faveur des patients recevant IMFINZI + chimiothérapie (Bras 1) comparativement à ceux recevant placebo + chimiothérapie (Bras 2), ont été systématiquement observées dans les sous-groupes prédéfinis basés sur les caractéristiques démographiques, la région géographique, la localisation de la tumeur primitive, le statut de la maladie, l'indice de performance ECOG et les niveaux d'expression de PD-L1.

Critères rapportés par le patient (PRO)

Les symptômes rapportés par les patients, l'état fonctionnel et l'état de santé global/qualité de vie (GHS/QoL) ont été recueillis à l'aide de l'échelle EORTC QLQ-C30 et de son module sur le cancer des voies biliaires (EORTC QLQ-BIL21). À l'inclusion, les symptômes rapportés par les patients, les scores fonctionnels et GHS/QoL étaient comparables entre les bras de l'étude. Les analyses du délai avant détérioration et de la variation par rapport à l'inclusion étaient cohérents, sans préjudices concernant les symptômes, l'état fonctionnel et le GHS/QoL selon les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-BIL21 dans le groupe IMFINZI + chimiothérapie (Bras 1) par rapport au groupe placebo + chimiothérapie (Bras 2).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le durvalumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des néoplasmes malins (à l'exception des tumeurs du système nerveux central, des néoplasmes du tissu lymphoïde et hématopoïétique) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du durvalumab a été évaluée à la fois pour IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie.

La PK du durvalumab administré par intraveineuse en monothérapie une fois toutes les deux, trois ou quatre semaines à des doses allant de 0,1 à 20 mg/kg, a été étudiée chez 2 903 patients porteurs de tumeurs solides. L'exposition PK a augmenté plus que proportionnellement à la dose (PK non linéaire) à des doses < 3 mg/kg et proportionnellement à la dose (PK linéaire) à des doses ≥ 3 mg/kg. L'état d'équilibre a été atteint à environ 16 semaines. D'après l'analyse de population PK qui a inclus 1878 patients ayant reçu le durvalumab en monothérapie à l'intervalle de dose ≥ 10 mg/kg toutes les 2 semaines, la moyenne géométrique du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) était de 5,64 litres. La clairance du durvalumab (CL) a diminué avec le temps, ce qui s'est traduit par une moyenne géométrique de la clairance à l'état d'équilibre (CL_{ss}) de 8,16 ml/heure au jour 365 ; la diminution de la CL_{ss} n'a pas été considérée cliniquement pertinente. La demi-vie terminale (t_{1/2}), d'après la CL initiale, était d'environ 18 jours. Il n'a pas été observé de différence cliniquement significative entre la PK du durvalumab administré en monothérapie et en association avec une chimiothérapie. Les voies d'élimination principales du durvalumab sont le catabolisme des protéines via le système réticuloendothélial ou de disposition médiée par la cible.

Populations particulières

L'âge (19 - 96 ans), le poids corporel (31 - 149 kg), le genre, le statut positif aux anticorps antimédicaments (ADA), les taux d'albumine, les taux de LDH, les taux de créatinine, la PD-L1 soluble, le type de tumeur, l'origine ethnique, ou le score de l'ECOG n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du durvalumab.

Patients insuffisants rénaux

L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (CrCL) 60 à 89 ml/min) et l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine (CrCL) 30 à 59 ml/min) n'ont pas eu d'impact cliniquement significatif sur la PK du durvalumab. L'effet de l'insuffisance rénale sévère (CrCL 15 à 29 ml/min) sur la PK du durvalumab est inconnu.

Patients insuffisants hépatiques

L'insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine >1,0 à 1,5 × LSN et n'importe quelle ASAT) ou l'insuffisance hépatique modérée (bilirubine > 1,5 à 3 × LSN et n'importe quelle ASAT) n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la PK du durvalumab. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3,0 × LSN et n'importe quelle ASAT) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu toutefois, du fait que les anticorps monoclonaux IgG ne sont pas éliminés principalement par la voie hépatique, une modification de la fonction hépatique ne devrait pas influencer sur l'exposition au durvalumab.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

Le potentiel carcinogène et génotoxique du durvalumab n'a pas été évalué.

Toxicologie de la reproduction

Comme cela a été rapporté dans la littérature, la voie PD-1/PD-L1 joue un rôle central dans le maintien de la grossesse en conservant la tolérance immunitaire maternelle au fœtus, et dans les modèles de gestation allogénique chez la souris, la perturbation de la voie de signalisation PD-L1 s'est traduite par une augmentation de la mort fœtale. Dans les études de reproduction chez l'animal, l'administration du durvalumab à des singes cynomolgus femelles gestantes depuis la confirmation de la grossesse jusqu'à la mise bas, à des niveaux d'exposition environ 18 fois supérieurs à ceux observés à la dose clinique de 10 mg/kg de durvalumab (d'après l'AUC), a été associée à un transfert placentaire mais n'a pas été associée à une toxicité maternelle ni à des effets sur le développement

embryofœtal, l'issue de la grossesse ou le développement post-natal. Des niveaux négligeables de durvalumab ont été trouvés dans le lait du singe cynomolgus le 28ème jour après la naissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Histidine

Chlorhydrate d'histidine monohydraté

Tréhalose dihydraté

Polysorbate 80

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 30 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 24 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) à partir de la préparation.

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées de conservation après dilution et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et le produit peut être conservé pendant un maximum de 30 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 12 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C). Si la dilution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées, le produit peut être conservé pendant la durée définie par la stabilité physico-chimique décrite ci-dessus.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,4 ml de solution à diluer dans un flacon en verre de type 1 muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium gris constituant un bouchon amovible contenant 120 mg de durvalumab. Boîte de 1 flacon.

10 ml de solution à diluer dans un flacon en verre de type 1 muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium blanc constituant un bouchon amovible contenant 500 mg de durvalumab. Boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation de la solution

IMFINZI se présente sous la forme d'un flacon à usage unique et ne contient aucun conservateur, la technique d'asepsie doit être utilisée.

- Inspectez visuellement le médicament afin de déceler d'éventuelles particules ou une décoloration. IMFINZI est une solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle. Jetez le flacon si vous remarquez que la solution est trouble, présente une décoloration ou contient des particules visibles. Ne pas secouer le flacon.
- Prélevez le volume requis du(des) flacon(s) d'IMFINZI et transférez-le dans une poche intraveineuse (IV) contenant du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), solution pour injection, ou du glucose 50 mg/ml (5 %), solution pour injection. Renverser délicatement afin de mélanger la solution diluée. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 1 mg/ml et 15 mg/ml. Ne pas congeler ou secouer la solution.
- Jeter toute solution inutilisée restant dans le flacon.

Administration

- Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 1 heure à l'aide d'une ligne de perfusion intraveineuse contenant un filtre 0,2 ou 0,22 micron en ligne stérile à faible fixation protéinique.
- Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ASTRAZENECA

TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE)

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 550 581 4 4 : IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre) – 10 ml – Boîte de 1 flacon
- 34009 550 581 5 1 : IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre) – 2,4 ml – Boîte de 1 flacon

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur (boîte) – pack AP

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IMFINZI 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion

Durvalumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un ml de solution à diluer contient 50 mg de durvalumab.

Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab.

Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon

Flacon de 120 mg/2,4 ml

Flacon de 500 mg/10 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Réservé à l'usage unique.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Exploitant

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétentes en cancérologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non applicable.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

IMFINZI 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion
durvalumab

Encadré

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'IMFINZI et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMFINZI ?
3. Comment utiliser IMFINZI ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IMFINZI ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QU'IMFINZI ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : L01FF03

IMFINZI est utilisé pour traiter un type de cancer des canaux biliaires (cholangiocarcinome) et de la vésicule biliaire, collectivement désignés par cancers des voies biliaires (CVB). Il est utilisé lorsque votre CVB s'est propagé dans vos canaux biliaires et votre vésicule biliaire (ou d'autres régions du corps).

IMFINZI contient une substance active, le durvalumab qui est un anticorps monoclonal, un type de protéine fait pour reconnaître une substance-cible spécifique dans le corps. IMFINZI agit en aidant votre système immunitaire à combattre votre cancer.

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'IMFINZI ou sur la raison pour laquelle il vous a été prescrit, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

IMFINZI sera administré en association avec une chimiothérapie pour le CVB. Il est important que vous lisiez également les notices des agents spécifiques de chimiothérapie que vous pourriez recevoir. En cas de questions sur ces médicaments, interrogez votre médecin.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER IMFINZI ?

N'utilisez jamais IMFINZI :

- si vous êtes allergique au durvalumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser IMFINZI si :

- vous êtes atteint(e) d'une maladie dans laquelle le système immunitaire de votre organisme attaque ses propres cellules - appelée « maladie auto-immune » ;
- vous avez reçu une greffe d'organe ;
- vous avez des problèmes pulmonaires ou des problèmes respiratoires ;
- vous avez des problèmes de foie.

Si l'une de situations ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), vérifiez auprès de votre médecin avant de prendre IMFINZI.

Lorsque vous utilisez IMFINZI, vous pouvez présenter certains effets indésirables graves.

Veillez immédiatement appeler ou rendre visite à votre médecin si vous présentez l'un des effets suivants. Votre médecin pourra vous donner d'autres médicaments qui préviennent des complications plus sévères et permettent une réduction de vos symptômes. Votre médecin pourra retarder votre dose suivante d'IMFINZI ou interrompre votre traitement par IMFINZI, si vous présentez :

- **inflammation des poumons** : les symptômes peuvent inclure une nouvelle toux ou une toux qui s'aggrave, un essoufflement ou une douleur dans la poitrine ;
- **inflammation du foie** : les symptômes peuvent inclure nausées ou vomissements, une baisse de l'appétit, douleur dans le côté droit de votre estomac, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, somnolence, urines foncées ou saignements ou bleus plus faciles qu'en temps normal ;
- **inflammation des intestins** : les symptômes peuvent inclure une diarrhée ou des selles plus fréquentes qu'en temps normal, ou des selles noirâtres, goudronneuses ou collantes contenant du sang ou des glaires, douleur ou sensibilité sévère à l'estomac ;
- **inflammation des glandes** (en particulier la thyroïde, la surrénale, l'hypophyse et le pancréas) : les symptômes peuvent inclure fréquence cardiaque rapide, fatigue extrême, prise ou perte de poids, état vertigineux ou évanouissement, chute des cheveux, sensation de froid, constipation, maux de tête persistants ou inhabituels, douleurs abdominales, nausées et vomissements ;
- **diabète de type 1** : les symptômes peuvent inclure un taux élevé de sucre dans le sang, une sensation de faim ou de soif plus importante qu'en temps normal, un besoin d'uriner plus fréquent qu'en temps normal, une respiration rapide et profonde, une confusion, une haleine à l'odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur différente dans l'urine ou la sueur ;
- **inflammation des reins** : les symptômes peuvent inclure une diminution de la quantité urinée ;
- **inflammation de la peau** : les symptômes peuvent inclure une éruption cutanée, des démangeaisons, des ampoules ou des ulcères dans la bouche ou les autres muqueuses ;
- **inflammation du muscle cardiaque** : les symptômes peuvent inclure une douleur dans la poitrine, un essoufflement ou un battement cardiaque irrégulier ;
- **inflammation ou problèmes au niveau des muscles** : les symptômes peuvent inclure des douleurs musculaires, ou une faiblesse ou une fatigue rapide des muscles ;
- **réactions liées à la perfusion** : les symptômes peuvent inclure frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruption cutanée, rougeur de la peau, essoufflement ou sifflement respiratoire, état vertigineux, ou fièvre ;
- **inflammation du cerveau** (encéphalite) ou inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau (méningite) : les symptômes peuvent inclure des convulsions, une raideur de la nuque, des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des vomissements, une hypersensibilité des yeux à la lumière, de la confusion et de la somnolence ;
- **inflammation des nerfs périphériques** : les symptômes peuvent inclure des douleurs, une faiblesse et une paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré) ;
- **faible nombre de plaquettes** : les symptômes peuvent inclure des saignements (saignement du nez ou des gencives) et/ou des bleus.

Veillez immédiatement appeler ou rendre visite à votre médecin si vous présentez l'un des symptômes ci-dessus.

Enfants et adolescents

IMFINZI ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et IMFINZI

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend les médicaments à base de plante et les médicaments obtenus sans ordonnance.

Grossesse

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant votre traitement par IMFINZI et la poursuivre au moins au cours des 3 mois après la dernière administration.

Allaitement

- Veuillez informer votre médecin si vous allaitez.
- Demandez conseil à votre médecin si vous allaitez au cours ou après un traitement par IMFINZI.
- Le passage d'IMFINZI dans le lait maternel n'est pas connu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

IMFINZI est peu susceptible d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Toutefois, si vous avez des effets indésirables affectant vos capacités à vous concentrer ou à réagir, vous devez faire attention en cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines.

3. COMMENT UTILISER IMFINZI ?

IMFINZI vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique sous la surveillance d'un médecin expérimenté.

- La dose recommandée d'IMFINZI est de 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines.
- Votre médecin vous administrera IMFINZI au moyen d'une perfusion (goutte-à-goutte) dans votre veine pendant environ 1 heure.
- Votre médecin décidera du nombre d'administration dont vous avez besoin.

Si vous manquez un rendez-vous en vue de recevoir IMFINZI

- Appelez immédiatement votre médecin afin de reprogrammer votre rendez-vous.
- Il est très important que vous ne manquiez pas une administration de ce médicament.
- Si vous avez d'autres questions au sujet de votre traitement, demandez conseil à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lorsque vous prenez IMFINZI, vous pouvez présenter certains effets indésirables graves (voir rubrique 2).

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable répertorié ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre médecin. Les effets indésirables suivants, qui incluent les effets indésirables graves listés à la rubrique 2, ont été rapportés au cours d'études cliniques chez des patients recevant IMFINZI en monothérapie :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- infections des voies respiratoires supérieures
- glande thyroïde hypoactive pouvant être à l'origine d'une fatigue ou d'une prise de poids
- toux
- diarrhée
- douleur à l'estomac
- éruption cutanée ou irritation
- fièvre
- douleurs articulaires (arthralgie)

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections pulmonaires graves (pneumonie)
- infections fongiques dans la bouche
- infections des tissus mous buccaux et dentaires
- syndrome pseudogrippal
- glande thyroïde hyperactive pouvant être à l'origine d'une fréquence cardiaque rapide ou d'une perte de poids
- inflammation des poumons (pneumopathie)
- voix enrouée (dysphonie)
- tests anormaux de la fonction hépatique (augmentation de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase)
- sueurs nocturnes

- douleur musculaire (myalgie)
- tests anormaux de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie)
- douleur lorsque vous urinez (dysurie)
- gonflement des jambes (œdème périphérique)
- réaction du médicament à la perfusion pouvant être à l'origine d'une fièvre ou d'une rougeur de la peau

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite)
- diminution des sécrétions hormonales produites par les glandes surrénales pouvant être à l'origine d'une fatigue
- fibrose du tissu pulmonaire
- inflammation du foie pouvant être à l'origine de nausées ou d'une baisse de l'appétit (hépatite)
- formation de bulles ou de cloques sur la peau
- inflammation des intestins (colite)
- inflammation du muscle (myosite)
- inflammation des reins (néphrite) pouvant diminuer la quantité d'urine
- inflammation du pancréas (pancréatite)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- une situation menant à des taux élevés de sucre dans le sang (diabète sucré de type 1)
- diminution de l'activité de la glande hypophysaire (hypopituitarisme comprenant le diabète insipide) pouvant être à l'origine d'une fatigue, d'une augmentation de la quantité d'urine
- inflammation du cœur (myocardite)
- une affection dans laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement (myasthénie grave)
- inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau (méningite)
- faible nombre de plaquettes causé par une réaction immunitaire (thrombocytopénie immunitaire)
- inflammation de la vessie (cystite). Les signes et symptômes peuvent inclure une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans la partie inférieure de l'abdomen.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'études cliniques chez des patients recevant IMFINZI en association avec une chimiothérapie (la fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent varier selon les agents chimiothérapeutiques reçus) :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- faible taux de globules blancs
- faible taux de globules rouges
- faible taux de plaquettes
- nausées ; vomissements ; constipation, maux d'estomac, diarrhée
- tests hépatiques anormaux (augmentation de l'aspartate aminotransférase ; augmentation de l'alanine aminotransférase)
- chute des cheveux
- éruption cutanée, éruption cutanée rouge en relief, sécheresse ou démangeaisons cutanées ; inflammation de la peau
- fièvre
- baisse de l'appétit
- fatigue ou faiblesse
- toux

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- faible nombre de globules blancs avec des signes de fièvre
- glande thyroïde hypoactive ; glande thyroïde hyperactive ; inflammation de la glande thyroïde
- baisse des taux sanguins de magnésium, de sodium, de potassium, de calcium ou de phosphates,
- déshydratation
- troubles du sommeil

- maux de tête
- sensations vertigineuses
- manque d'énergie ; sentiment général d'inconfort ou de maladie
- inflammation des nerfs entraînant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou des brûlures dans les bras et les jambes (neuropathie périphérique)
- bourdonnements ou autres bruits dans l'une des oreilles ou les deux
- faible pression artérielle
- essoufflement
- hoquet
- infection pulmonaire grave (pneumonie)
- infections dentaire et des tissus mous de la bouche
- gonflement des jambes (œdème périphérique)
- inflammation de la bouche ou des lèvres
- douleur musculaire (myalgie) ; maux de dos ; spasmes musculaires
- inflammation des poumons (pneumopathie)
- caillots de sang dans les poumons (embolie pulmonaire)
- infection des voies respiratoires supérieures
- faible taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie)
- diminution des sécrétions hormonales produites par les glandes surrénales pouvant être à l'origine d'une fatigue
- inflammation du foie pouvant être à l'origine de nausées ou d'une baisse de l'appétit
- augmentation des taux d'amylase (une enzyme qui dégrade l'amidon), bilirubine dans le sang, gamma-glutamyltransférase (enzyme hépatique importante pour la digestion)
- tests anormaux de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie)
- lésions rénales soudaines
- douleur lorsque vous urinez (dysurie)
- réaction à la perfusion du médicament pouvant être à l'origine d'une fièvre ou d'une rougeur de la peau
- infection sévère dans le sang (septicémie)
- infection fongique dans la bouche
- douleurs articulaires (arthralgie)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- syndrome pseudogrippal
- diabète sucré de type 1
- voix enrouée (dysphonie)
- fibrose du tissu pulmonaire
- inflammation de l'intestin (colite)
- sueurs nocturnes
- rythme cardiaque rapide
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- formation de cloques sur la peau

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parmi ceux répertoriés, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER IMFINZI ?

IMFINZI vous sera administré dans un hôpital ou une clinique et le professionnel de santé sera responsable de sa conservation. Les conditions de conservation sont les suivantes :

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il est trouble, décoloré ou qu'il contient des particules visibles.

Ne pas conserver de solution non utilisée de la solution pour perfusion pour une ré-utilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient IMFINZI

- La substance active est :
Durvalumab..... 500 mg
Pour un flacon de 10 ml
Durvalumab..... 120 mg
Pour un flacon de 2,4 ml

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab.

- Les autres composants sont :
Histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'IMFINZI et contenu de l'emballage extérieur

IMFINZI solution à diluer pour perfusion est une solution stérile, sans conservateur, claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible.

Il est disponible dans des emballages contenant 1 flacon en verre de 10 ml ou 2,4 ml de solution à diluer.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Fabricant

ASTRAZENECA REIMS PRODUCTION
PARC INDUSTRIEL LA POMPELLE
CHEMIN DE VRILLY
51000 REIMS
FRANCE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Préparation et administration de la perfusion

- Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant leur administration afin de détecter d'éventuelles particules ou une décoloration. La solution est claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. Jetez le flacon si vous remarquez que la solution est trouble, présente une décoloration ou contient des particules visibles.
- Ne pas secouer le flacon.
- Prélevez le volume requis du(des) flacon(s) d'IMFINZI et transférez-le dans une poche intraveineuse (IV) contenant du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), solution pour injection ou du glucose 50 mg/ml (5 %), solution pour injection, pour préparer une solution diluée dont la concentration finale est comprise entre 1 et 15 mg/ml. Renverser délicatement afin de mélanger la solution diluée.
- Une fois dilué, le produit doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 30 jours à une température comprise entre 2°C et 8°C et jusqu'à 24 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) à partir de la préparation.
- D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées de conservation après dilution et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et le produit peut être conservé pendant un maximum de 30 jours à une température comprise entre 2°C et 8°C ou 12 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25°C). Si la dilution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées, le produit peut être conservé pendant la durée définie par la stabilité physico-chimique décrite ci-dessus.
- Si elles sont réfrigérées, laisser les poches intraveineuses reprendre la température ambiante de la pièce avant de les utiliser. Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 1 heure à l'aide d'un filtre 0,2 ou 0,22 micron en ligne stérile à faible fixation protéinique.
- Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- IMFINZI est à usage unique. Jeter toute solution inutilisée restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.