

FICHA TÉCNICA: Información para el profesional

IMFINZI® 50 mg/ mL

(Durvalumab)

Concentrado para solución para Perfusión

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMFINZI® 50 mg/ mL, concentrado para solución para Perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

IMFINZI (DURVALUMAB) se suministra en viales de un solo uso de 500 mg/10 ml y 120 mg/2.4 ml, Cada vial de 10 mL contiene 500 mg de durvalumab y excipientes c.s. Cada vial de 2.4 mL contiene 120 mg de durvalumab y excipientes c.s

Cada mililitro de solución de IMFINZI contiene 50 mg de durvalumab, L-Histidina, L-Histidina clorhidrato monohidrato, α,α -Trehalosa dihidrato, Polisorbato 80 y agua para inyección.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para Perfusión

4. INDICACIONES

4.1. Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

IMFINZI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) no reseccable en estadio III cuya enfermedad no ha progresado después de la quimioterapia en base a platino asociada a la radioterapia concurrente.

4.2. Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas

IMFINZI, en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio avanzado (ES-SCLC).

4.3. Cáncer de Vías Biliares

IMFINZI, en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de vías biliares (BTC) localmente avanzado irreseccable o metastásico.

4.4. Carcinoma hepatocelular

IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular irreseccable (uHCC).

5. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

5.1. Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas para IMFINZI como agente único e IMFINZI en combinación con otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 1.

Administrar IMFINZI como una infusión intravenosa después de la dilución según lo recomendado [consulte Posología y Forma de Administración].

Tabla 1. Dosis Recomendadas de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración de la Terapia
Agente único		
NSCLC estadio III no resecable	Pacientes con un peso corporal de 30 kg o más: 10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas Pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg: 10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 meses.
Combinación con otros agentes terapéuticos		
ES-SCLC	Pacientes con un peso corporal de 30 kg o más: 1500 mg en combinación con quimioterapia* cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como agente único Pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg: 20 mg/kg en combinación con quimioterapia* cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos,	Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

	seguido de 10 mg/kg cada 2 semanas como agente único	
BTC	<p>Pacientes con un peso corporal igual o superior a 30 kg:</p> <p>1500 mg en combinación con quimioterapia* cada 3 semanas (21 días) hasta 8 ciclos seguidos de 1500 mg cada 4 semanas como agente único</p> <p>Pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg:</p> <p>20 mg/kg en combinación con quimioterapia* cada 3 semanas (21 días) hasta 8 ciclos seguidos de 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único</p>	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable
uHCC	<p>Pacientes con un peso corporal de 30 kg y más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMFINZI 1500 mg luego de una dosis única de tremelimumab-actl^s 300 mg en el Día 1 del Ciclo 1; • Continúe con IMFINZI 1500 mg como agente único cada 4 semanas <p>Pacientes con un peso corporal de menos de 30 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMFINZI 20 mg/kg después de una dosis única de tremelimumab-actl^s 4 mg/kg en el Día 1 del Ciclo 1; 	Después del Ciclo 1 de terapia combinada, administre IMFINZI como agente único cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar con IMFINZI 20 mg/kg como agente único cada 4 semanas 	
--	---	--

* Administre IMFINZI antes de la quimioterapia el mismo día. Consulte la información de prescripción del agente administrado en combinación con IMFINZI para obtener información sobre la dosis recomendada, según corresponda.

5.2. ^s Administrar tremelimumab-actl antes de IMFINZI el mismo día. Cuando se administre tremelimumab-actl en combinación con IMFINZI, consulte la Información de prescripción para obtener información sobre la dosificación de tremelimumab-actl. **Modificaciones de Dosis por Reacciones Adversas**

No se recomienda reducir la dosis de IMFINZI. En general, suspenda IMFINZI en caso de reacciones adversas graves (grado 3) mediadas por el sistema inmunitario. Interrumpir permanentemente IMFINZI para el caso de reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario potencialmente mortales (grado 4), reacciones graves recurrentes (grado 3) mediadas por el sistema inmunitario que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o la incapacidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día en las 12 semanas siguientes al inicio de los corticosteroides.

En la Tabla 2 se resumen las modificaciones de la dosis de IMFINZI para las reacciones adversas que requieren un tratamiento diferente a estas pautas generales.

Tabla 2. Modificaciones de Dosis Recomendadas por Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de Dosis
Reacciones Adversas Mediadas por el Sistema Inmunitario [<i>Consulte Advertencias y Precauciones</i>]		
Neumonitis	Grade 2	Suspender [†]
	Grado 3 o 4	Interrumpir permanentemente
Colitis	Grade 2	Suspender [†]
	Grado 3	Suspender o interrumpir permanentemente [‡]
	Grado 4	Interrumpir permanentemente
Perforación intestinal	Cualquier grado	Interrumpir permanentemente

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de Dosis
Hepatitis sin afectación tumoral del hígado	ALT o AST aumenta a más de 3 y hasta 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender†
	ALT o AST aumenta a más de 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Interrumpir permanentemente
Hepatitis con afectación tumoral del hígado [§]	AST or ALT es más de 1 y hasta 3 veces el ULN basal y aumentan a más de 5 y hasta 10 veces el ULN or AST o ALT es más de 3 y hasta 5 veces el ULN basal y aumentan a más de 8 y hasta 10 veces el ULN	Suspender†
	AST or ALT aumenta a más de 10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Interrumpir permanentemente
Endocrinopatías	Grado 3 or 4	Suspender hasta que esté clínicamente estable o interrumpir permanentemente según la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de la creatinina en sangre de grado 2 o 3	Suspender†
	Aumento de la creatinina en sangre de grado 4	Interrumpir permanentemente
Condiciones dermatológicas exfoliativas	SJS, TEN o DRESS sospechosos	Suspender†

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de Dosis
	SJS, TEN o DRESS confirmados	Interrumpir permanentemente
Miocarditis	Grade 2, 3 o 4	Interrumpir permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender†
	Grado 3 o 4	Interrumpir permanentemente
Otras Reacciones Adversas		
Reacciones relacionadas a la perfusión [<i>consulte Advertencias y Precauciones</i>]	Grado 1 o 2	Interrumpir o bajar la velocidad de perfusión
	Grado 3 o 4	Interrumpir permanentemente

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior normal.

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03.

† Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) después de la reducción gradual de los corticosteroides. Suspender permanentemente si no hay una resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los corticosteroides o si no se puede reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg de prednisona o menos por día (o equivalente) dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los corticosteroides.

‡ Suspender IMFINZI de forma permanente para la colitis de grado 3 cuando se administre como parte de un régimen que contenga tremelimumab-actl.

§ Si AST y ALT son inferiores o iguales al ULN al inicio del estudio en pacientes con compromiso hepático, suspenda o interrumpa permanentemente IMFINZI según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.

5.3. Preparación y Administración

Preparación

- Inspeccione visualmente el medicamento para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Deseche el vial si la solución está turbia, descolorida o si se observan partículas visibles.
- No agite el vial.
- Extraiga el volumen requerido de los frascos de IMFINZI y transfíeralos a una bolsa intravenosa que contenga una inyección de cloruro de sodio al 0.9%, USP o una inyección de dextrosa al 5%, USP. Mezcle la solución diluida por inversión suave. No agite la solución. La concentración final de la solución diluida debe estar entre 1 mg / ml y 15 mg / ml.
- Deseche los viales de IMFINZI parcialmente usados o vacíos..

Almacenamiento de Solución de Perfusión

- IMFINZI no contiene conservantes.
- Administre la solución de perfusión inmediatamente una vez preparada. Si la solución de perfusión no se administra inmediatamente y necesita almacenarse, el tiempo de preparación hasta la finalización de la perfusión no debe exceder:

- 28 días en el refrigerador de 2°C a 8°C
- 8 horas a temperatura ambiente hasta 25°C
- No congelar.
- No sacudir.

Administración

- Administre la solución de perfusión por vía intravenosa durante 60 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de baja unión a proteínas de 0.2 o 0.22 micras.
- No coadministrar otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.
- Cuando IMFINZI se administra en combinación con tremelimumab-actl
 - Administrar tremelimumab-actl durante 60 minutos seguido de un período de observación de 60 minutos. Luego administre IMFINZI como una infusión intravenosa separada durante 60 minutos el mismo día.
 - Use bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión

6. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1. Reacciones Adversas Inmunomediadas

IMFINZI es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de la proteína de la muerte programada (PD-1) o al ligando PD-L1 (PD-L1), bloqueando la vía PD-1/PD-L1, eliminando así la inhibición de la respuesta inmunitaria, rompiendo potencialmente la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas inmunomediadas. Las reacciones adversas importantes inmunomediadas son enumeradas en Advertencias y Precauciones y pueden no incluir todas las posibles reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales.

Las reacciones adversas inmunomediadas que puedan ser severas o fatales puede ocurrir en cualquier órgano o tejido, que pueden ser graves o fatales. Las reacciones adversas inmuno mediadas pueden producirse en cualquier momento después de iniciar el tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmuno mediadas se manifiestan normalmente durante el tratamiento con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1, las reacciones adversas inmuno mediadas también pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento con anticuerpos anti PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento temprano de las reacciones adversas inmuno mediadas son esenciales para garantizar un uso seguro de anticuerpos anti PD-1/PD-L1. Monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas subyacentes mediadas por el sistema inmune. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea al inicio y de forma periódica durante el tratamiento. En casos de sospecha de reacciones adversas inmuno mediadas,

iniciar un tratamiento adecuado para excluir etiologías alternativas, incluyendo la infección. Instituir sin demora la gestión médica, incluida la consulta especializada, según proceda.

Suspender o Interrumpir permanentemente IMFINZI dependiendo de la gravedad [*Consulte Dosis y administración*]. En general, si IMFINZI requiere suspensión o interrupción permanente del tratamiento, administrar tratamiento sistémico con corticosteroides (1 mg a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta mejoría al grado 1 o menos. Tras la mejoría al Grado 1 o menos, inicie la reducción de la dosis de corticosteroides y continúe disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmuno mediadas no se controlen con el tratamiento con corticosteroides.

A continuación se describen las pautas de manejo de la toxicidad para las reacciones adversas que no requieren necesariamente esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

Neumonitis inmunomediada

IMFINZI puede causar neumonitis inmunomediada. La incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido previamente radiación torácica.

IMFINZI como Agente Único

En pacientes que no recibieron radiación previa reciente

En pacientes que recibieron IMFINZI en ensayos clínicos en los que la radioterapia generalmente no se administraba inmediatamente antes del inicio de IMFINZI, la incidencia de neumonitis mediada por inmunes fue del 2.4% (34/1414), incluidos reacciones adversas mortales (<0.1%) y Grado 3-4 (0.4%). Los acontecimientos se resolvieron en 19 de los 34 pacientes y resultaron en suspensión permanente en 5 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 19 pacientes (19/34) con neumonitis que no recibieron quimiorradiación antes del inicio de IMFINZI.

En Pacientes que recibieron radiación previa reciente

La incidencia de neumonitis (incluyendo neumonitis por radiación) en pacientes con NSCLC estadio III no resecable tras la quimiorradiación definitiva en los 42 días previos al inicio de IMFINZI en PACIFIC fue del 18.3% (87/475) en pacientes tratados con IMFINZI, y del 12.8% (30/234) en pacientes que recibieron placebo. De los pacientes que recibieron IMFINZI, (475) el 1.1% fueron mortales y el 2.7% fueron reacciones adversas de grado 3-4. Los acontecimientos resueltos en 50 de los 87 pacientes dio lugar a la interrupción permanente en 27 pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en 64 pacientes (64/87) con neumonitis que habían recibido quimiorradiación antes del inicio de IMFINZI, mientras que 2 pacientes requirieron el uso de infliximab con dosis altas de esteroides.

La frecuencia y la severidad de la neumonitis inmunomediada en pacientes que no recibieron quimiorradiación definitiva antes de IMFINZI fueron similares tanto si IMFINZI se administró como agente único en pacientes con varios tipos de cáncer en un conjunto de datos agrupados o en pacientes con ES-SCLC o BTC cuando se administra en combinación con quimioterapia.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 1.3 % (5/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas mortales (0.3 %) y de grado 3 (0.2 %). Los eventos se resolvieron en 3 de los 5 pacientes y resultaron en la suspensión permanente en 1 paciente. Se requirieron corticoides sistémicos en todos los pacientes, de estos 4 pacientes requirieron tratamiento con corticoides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Un paciente (1/5) requirió otros inmunosupresores.

Colitis Inmunomediada

IMFINZI puede causar colitis inmunomediada que es asociado frecuentemente con diarrea. Se ha notificado infección/reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmune mediada por corticosteroides refractaria. En casos de colitis refractaria con corticosteroides, considere repetir el examen infeccioso para excluir etiologías alternativas.

IMFINZI como Agente Único

Colitis inmuno mediada se produjo en el 2% (37/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%) y Grado 3 (0.4%). Los eventos se resolvieron en 27 de los 37 pacientes y dieron lugar a la interrupción permanente en 8 pacientes. Se requerían corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con colitis inmuno mediada, mientras que dos pacientes (2/37) necesitaron otros inmunosupresores (por ejemplo, infliximab, micofenolato).

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Se produjo colitis o diarrea inmunomediada en el 6 % (23/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de grado 3 (3.6 %). Los eventos se resolvieron en 22 de los 23 pacientes y resultaron en la suspensión permanente en 5 pacientes. Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 20 de los 23 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Tres pacientes también recibieron otros inmunosupresores.

Se ha observado perforación intestinal en otros estudios de IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl.

Hepatitis inmuno mediada

IMFINZI puede causar hepatitis inmuno mediada.

IMFINZI como Agente Único

La Hepatitis inmuno mediada se produjo en el 2.8% (52/1889) de pacientes que recibieron IMFINZI, incluyendo reacciones adversas mortales (0.2%), Grado 4 (0.3%) y Grade 3 (1.4%). Los eventos se resolvieron en 21 de los 52 pacientes y dieron lugar a la suspensión permanente de IMFINZI en 6 pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con hepatitis inmune mediada, mientras que 2 pacientes (2/52) requirieron el uso de micofenolato con dosis altas de esteroides.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7.5 % (29/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas mortales (0.8 %), de grado 4 (0.3 %) y de grado 3 (4.1 %). Los eventos se resolvieron en 12 de los 29 pacientes y resultaron en la discontinuación permanente en 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en los 29 pacientes y los 29 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Ocho pacientes (8/29) requirieron otros inmunosupresores.

Endocrinopatías Inmunomediadas

Insuficiencia Suprarrenal:

IMFINZI puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Para la insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, inicie un tratamiento sintomático, incluyendo el reemplazo hormonal como se indica clínicamente. Suspender o interrumpir permanentemente IMFINZI en función de la gravedad [*Consulte Dosis y administración*].

IMFINZI como Agente Único

La insuficiencia suprarrenal inmuno mediada se produjo en el 0.5% (9/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, incluyendo reacciones adversas de grado 3 (< 0.1%). Los eventos resueltos en 1 de 9 de los pacientes no llevaron a la interrupción permanente de IMFINZI en ningún paciente. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal, de los cuales la mayoría permaneció en corticosteroides sistémicos.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en el 1.5 % (6/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (0.3 %). Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en los 6 pacientes y de estos, 1 paciente requirió tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día).

Hipofisitis:

IMFINZI puede causar hipofisitis inmuno mediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con efecto masivo como dolor de cabeza, fotofobia o cortes de campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar un tratamiento sintomático, incluyendo el reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o interrumpir permanentemente IMFINZI dependiendo de la gravedad [*Consulte Dosis y administración*].

IMFINZI como agente único

Hipofisis/hipopituitarismo de grado 3 se produjo en < 0.1% (1/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI. En este paciente se administró tratamiento con corticosteroides sistémicos. El evento no condujo a la interrupción permanente de IMFINZI.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Se produjo hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en el 1 % (4/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl. Los eventos se resolvieron en 2 de los 4 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 3 pacientes y de estos, 1 paciente recibió tratamiento con corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Dos pacientes también requirieron terapia endocrina.

Trastornos de la tiroides:

IMFINZI puede causar trastornos tiroideos inmuno mediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Inicie la terapia de reemplazo hormonal para el hipotiroidismo o instituya el manejo médico del hipertiroidismo como se indique clínicamente. Suspender o interrumpir permanentemente IMFINZI según la severidad [*consulte Dosificación y Administración*].

Tiroiditis

IMFINZI como Agente Único

Tiroiditis inmuno mediada se produjo en el 0.5% (9/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, incluyendo reacciones adversas grado 3 (<0.1%) Los eventos se resolvieron en 4 de los 9 pacientes y dio lugar a la interrupción permanente en 1 paciente. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 3 pacientes (3/9) con tiroiditis inmuno mediada, mientras que 8 pacientes (8/9) requirieron terapia endocrina.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Se produjo tiroiditis inmunomediada en el 1.5 % (6/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl. Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes (2/6) con tiroiditis inmunomediada, de estos 1 paciente requirió tratamiento con corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia, incluida la terapia de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores beta.

Hipertiroidismo

IMFINZI como Agente Único

Hipertiroidismo inmuno mediado se produjo en 2.1% (39/1889) de pacientes que recibieron IMFINZI. Los eventos se resolvieron en 30 de los 39 pacientes y no llevaron a la discontinuación permanente de IMFINZI en ningún paciente. Corticosteroides sistémicos fueron requeridos en 9 pacientes (9/39) con hipertiroidismo inmuno mediada, mientras que 35 pacientes (35/39) requirieron terapia endocrina.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Se produjo hipertiroidismo inmunomediado en el 4.6 % (18/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (0.3 %). Los eventos se resolvieron en 15 de los 18 pacientes. Dos pacientes (2/18) requirieron tratamiento con corticoides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Diecisiete pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores beta).

Hipotiroidismo

IMFINZI como agente único

El hipotiroidismo mediado inmune ocurrió en el 8.3% (156/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, incluyendo reacciones adversas de grado 3 (< 0.1%). Los eventos se resolvieron en 31 de los 156 pacientes y no llevaron a la discontinuación permanente de IMFINZI en ningún paciente. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en 11 pacientes (11/156) y la mayoría de los pacientes (152/156) requirió reemplazo de la hormona tiroidea a largo plazo.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Se produjo hipotiroidismo inmunomediado en el 11 % (42/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl. Los eventos se resolvieron en 5 de los 42 pacientes. Un paciente recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores beta).

Diabetes Mellitus Tipo 1, que puede presentar cetoacidosis diabética

Monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Inicie el tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender o s permanentemente IMFINZI según la severidad [*consulte Dosificación y Administración*].

IMFINZI como agente único

Diabetes mellitus tipo 1 de Inmuno mediada de Grado 3 ocurrió en <0.1% (1/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI. Este paciente requirió tratamiento con insulina a largo plazo y se suspendió permanentemente IMFINZI. 2 pacientes adicionales (0.1%, 2/1889) presentaron eventos de hiperglicemia, requiriendo terapia con insulina, que no se había resuelto en el tiempo de reporte.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Dos pacientes (0.5%, 2/388) tuvieron eventos de hiperglucemia que requirieron tratamiento con insulina que no se resolvieron en el último seguimiento.

Nefritis Inmunomediada con disfunción renal

IMFINZI puede causar nefritis inmunomediada.

IMFINZI como Agente Único

Nefritis inmunomediada se produjo en el 0.5% (10/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI incluidos reacciones adversas de grado 3 (<0.1%). Los eventos se resolvieron en 5 de los 10 pacientes y dieron lugar a la suspensión permanente en 3 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis inmuno mediada.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Se produjo nefritis inmunomediada en el 1 % (4/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.5 %). Los eventos se resolvieron en 3 de los 4 pacientes y resultaron en la suspensión permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis inmunomediada, de estos 3 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día).

Reacciones Dermatológicas Inmunomediadas

IMFINZI puede causar erupción cutánea o dermatitis inmunomediadas. Dermatitis exfoliativa, incluyendo el síndrome de Stevens Johnson (SJS), erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), se ha producido con anticuerpos anti- PD-1/L-1. Emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas leves a moderadas. Suspender o interrumpir permanentemente IMFINZI, según la severidad [*consulte Dosificación y Administración*].

IMFINZI como agente único

En 1.8% (34/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, presentaron erupciones o dermatitis inmune mediada incluyendo reacciones adversas de grado 3 (0.4%). Los eventos se resolvieron en 19 de los 34 pacientes y dieron lugar a la interrupción permanente en 2 pacientes. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con erupción o dermatitis inmuno mediada.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Ocurrió erupción o dermatitis inmunomediada en el 4.9 % (19/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (0.3 %) y Grado 3 (1.5 %). Los eventos se resolvieron en 13 de los 19 pacientes y resultaron en la suspensión permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con erupción o dermatitis inmunomediada, de estos 12 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un paciente recibió otros inmunosupresores.

Pancreatitis inmunomediada

IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl puede causar pancreatitis inmunomediada.

IMFINZI con Tremelimumab-actl

Se produjo pancreatitis inmunomediada en el 2.3 % (9/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (0.3 %) y Grado 3 (1.5 %).

Los eventos se resolvieron en 6 de los 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en los 9 pacientes y de estos 7 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día).

Otras Reacciones Adversas Inmunomediadas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas, mediadas por el sistema inmunitario, ocurrieron con una incidencia de menos del 1% en pacientes que recibieron IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, o fueron notificados con el uso de otros anticuerpos bloqueantes PD-1/PD-L1.

Cardiaca/vascular: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), Síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Ocular: Pueden ocurrir Uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir varios grados de discapacidad visual para incluir la ceguera. Si la uveítis se produce en combinación con otras reacciones adversas inmuno mediadas, considere un síndrome similar a Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinal: Pancreatitis incluyendo aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas incluyendo insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrino: Hipoparatiroidismo

Otros (hematológica/inmune): anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis Kikuchi), sarcoidosis, trombocitopenia inmune, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

7.2 Reacciones relacionadas con la Infusión

IMFINZI puede causar reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la infusión.

Monitoree los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión. Interrumpa, reduzca la velocidad o suspenda permanentemente IMFINZI según la gravedad [*consulte Dosificación y Administración*]. Para las reacciones relacionadas con la infusión de Grado 1 o 2, considere usar medicamentos previos con dosis posteriores.

IMFINZI como Agente Único

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2.2% (42/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, incluido reacciones adversas de Grado 3 (0.3%).

IMFINZI en Combinación con Tremelimumab-actl

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 10 (2,6 %) pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl.

7.3 Complicaciones de HSCT alogénico después de IMFINZI

Pueden ocurrir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo anti-PD-1/L-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen la enfermedad hiperaguda injerto-contra-huésped (EICH), EICH aguda, EICH crónica, enfermedad venoclusiva hepática (VOD) después de acondicionamiento de intensidad reducida y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la intervención terapéutica entre el bloqueo PD-1/L-1 y el HSCT alogénico.

Monitorear de cerca a los pacientes para evidenciar complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir con prontitud. Considere el beneficio frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo anti-PD-1/L-1 antes o después de un TSCT alogénico.

7.4 Toxicidad Embrío-fetal

Según su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, IMFINZI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de durvalumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento del parto prematuro, pérdida fetal y muerte neonatal prematura. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IMFINZI y durante 3 meses después de la última dosis de IMFINZI [*consulte Uso en Poblaciones Específicas*].

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta.

- Reacciones adversas inmunomediadas [*consulte Advertencias y Precauciones*].
- Reacciones relacionadas con la perfusión [*consulte Advertencias y Precauciones*].

8. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del etiquetado.

- Reacciones Adversas Inmunomediadas [*consulte Advertencias y Precauciones*].
- Reacciones Relacionadas con la Perfusión [*consulte Advertencias y Precauciones*].

8.1. Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en la sección de Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a IMFINZI en 1889 pacientes del estudio PACIFIC (un estudio aleatorizado, controlado con placebo que inscribió a 475

pacientes con NSCLC en Estadio III), Estudio 1108 (un estudio de etiqueta abierta, de un solo brazo, estudio multicohorte que inscribió a 970 pacientes con tumores sólidos), y un ensayo de etiqueta abierta, de un solo brazo adicional que inscribió a 444 pacientes con cáncer de pulmón metastásico, una indicación para la cual el durvalumab no está aprobado. En estos ensayos, IMFINZI se administró a una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas. Entre los 1889 pacientes, el 38% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 18% estuvo expuesto durante 12 meses o más. Los datos también reflejan la exposición a IMFINZI en combinación con quimioterapia en 265 pacientes del estudio CASPIAN (un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta en pacientes con ES-SCLC), en 338 pacientes del estudio TOPAZ-1 (un estudio aleatorizado y doble ciego en pacientes con BTC) En los estudios CASPIAN y TOPAZ-1, IMFINZI se administró a una dosis de 1500 mg cada 3 o 4 semanas.

Los datos descritos en esta sección reflejan la exposición a IMFINZI en pacientes con NSCLC en Estadio III inscritos en el estudio PACIFIC, en pacientes con ES-SCLC enrolados en el estudio CASPIAN, en pacientes con BTC enrolados en el estudio TOPAZ-1 y en pacientes con uHCC incluidos en el estudio HIMALAYA.

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

En el estudio PACIFIC, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó la seguridad de IMFINZI en pacientes con NSCLC en Estadio III que completaron quimiorradioterapia concurrente basada en platino dentro de los 42 días previos al inicio del fármaco del estudio. Un total de 475 pacientes recibieron IMFINZI 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas. El estudio excluyó a los pacientes que tenían progresión de la enfermedad después de la quimiorradiación, con enfermedad autoinmune activa o previa dentro de los 2 años posteriores al inicio del estudio o con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica [*consulte Estudios Clínicos*].

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 23 a 90), 45% de edad de 65 años o más, 70% masculino, 69% blanco, 27% asiático, 75% ex fumador, 16% fumador actual, y el 51% tenía un estado de desempeño de la OMS de 1. Todos los pacientes recibieron radioterapia definitiva según el protocolo, de los cuales el 92% recibió una dosis de radiación total de 54 Gy a 66 Gy. La mediana de la duración de la exposición a IMFINZI fue de 10 meses (rango: 0.2 a 12.6).

IMFINZI se suspendió debido a reacciones adversas en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la suspensión de IMFINZI fueron neumonitis o neumonitis por radiación en el 6% de los pacientes. Se produjeron reacciones adversas graves en el 29% de los pacientes que recibieron IMFINZI. Las reacciones adversas severas más frecuentes notificadas en al menos el 2% de los pacientes fueron neumonitis o neumonitis por radiación (7%) y neumonía (6%). La neumonitis fatal o la neumonitis por radiación y la neumonía mortal ocurrieron en <2% de los pacientes y fueron similares en todos los brazos. Las reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron tos, fatiga, neumonitis o neumonitis por radiación, infecciones del tracto respiratorio superior, disnea y erupción cutánea.

La Tabla 3 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes tratados con IMFINZI.

Tabla 3. Reacción Adversas que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes en el Estudio PACIFIC

Reacción Adversa	IMFINZI N = 475		Placebo N = 234	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastinales				
Tos/Tos Productiva	40	0.6	30	0.4
Neumonitis*/Neumonitis por Radiación	34	3.4	25	3
Disnea†	25	1.5	25	2.6
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	18	0.6	19	1.3
Dolor abdominal‡	10	0.4	6	0.4
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo§	12	0.2	1.7	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción¶	23	0.6	12	0
Prurito#	12	0	6	0
Trastornos Generales				
Fatiga ^b	34	0.8	32	1.3
Pirexia	15	0.2	9	0
Infecciones				
Infecciones de tracto respiratorio superior ^β	26	0.4	19	0
Neumonía ^à	17	7	12	6

* Incluye neumonitis intersticial aguda, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, fibrosis pulmonar

† Incluye disnea y disnea de esfuerzo

‡ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor en el costado

§ Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo

¶ Incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, eritema, eccema, erupción y dermatitis

Incluye prurito generalizado y prurito

^b Incluye astenia y fatiga

^β Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior

^à Incluye infección pulmonar, neumonía por pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía haemophilus, neumonía klebsiella, neumonía necrotizante, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica

Otras reacciones adversas que ocurrieron en menos del 10% de los pacientes tratados con IMFINZI fueron disfonía, disuria, sudores nocturnos, edema periférico y una mayor susceptibilidad a las infecciones.

La Tabla 4 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con IMFINZI.

Tabla 4. Anormalidades de Laboratorio que Empeoran desde el Inicio del Estudio en $\geq 20\%$ de los Pacientes en el Estudio PACIFIC

Anormalidad de Laboratorio	IMFINZI		Placebo	
	Todos los Grados* (%)†	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados* (%)†	Grado 3 o 4 (%)
Química				
Hiperglicemia	52	8	51	8
Hipocalcemia	46	0.2	41	0
ALT Incrementada	39	2.3	22	0.4
AST Incrementada	36	2.8	21	0.4
Hiponatremia	33	3.6	30	3.1
Hipercalemia	32	1.1	29	1.8
GGT Incrementada	24	3.4	22	1.7
Hematología				
Linfopenia	43	17	39	18

* Clasificado de acuerdo a NCI CTCAE versión 4.0

†La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio inicial y al menos una en el laboratorio: IMFINZI (rango: 464 a 470) y placebo (rango: 224 a 228)

Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas

La seguridad de IMFINZI en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino en ES-SCLC no tratado previamente se evaluó en CASPIAN, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, controlado y activo. Un total de 265 pacientes recibieron IMFINZI 1500 mg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune activa o previa o con afecciones médicas que requirieron corticosteroides o inmunosupresores sistémicos [consulte Estudios Clínicos]. Entre 265 pacientes que recibieron IMFINZI, el 49% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 19% estuvo expuesto durante 12 meses o más.

Entre 266 pacientes que recibieron quimioterapia sola, el 57% de los pacientes recibió 6 ciclos de quimioterapia y el 8% de los pacientes recibió irradiación craneal profiláctica (PCI) después de la quimioterapia.

IMFINZI se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Estos incluyen neumonitis, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, sepsis, cetoacidosis diabética y pancitopenia (1 paciente cada uno). Se produjeron reacciones adversas graves en el 31% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Las reacciones adversas severas más frecuentes notificadas en al menos el 1% de los pacientes fueron neutropenia febril (4.5%), neumonía (2.3%), anemia (1.9%), pancitopenia (1.5%), neumonitis (1.1%) y EPOC (1.1%)) Se produjeron reacciones adversas fatales en el 4.9% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Estos incluyen pancitopenia, sepsis,

shock séptico, trombosis de la arteria pulmonar, embolia pulmonar y hepatitis (1 paciente cada uno) y muerte súbita (2 pacientes). Las reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron náuseas, fatiga / astenia y alopecia.

La Tabla 5 resume las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con IMFINZI más quimioterapia.

Tabla 5. Reacción Adversas que Ocurren en $\geq 10\%$ de Pacientes en el Estudio CASPIAN

Reacción Adversa	IMFINZI con etopósido y carboplatino o cisplatino N = 265		Etopósido y carboplatino o cisplatino N = 266	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos/Tos Productiva	15	0.8	9	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	34	0.4	34	1.9
Estreñimiento	17	0.8	19	0
Vómitos	15	0	17	1.1
Diarrea	10	1.1	11	1.1
Trastornos endocrinos				
Hipertiroidismo*	10	0	0.4	0
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos				
Alopecia	31	1.1	34	0.8
Erupción [†]	11	0	6	0
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga/Astenia	32	3.4	32	2.3
Trastornos de metabolism y nutrición				
Apetito disminuido	18	0.8	17	0.8

* Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow

[†]Incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, eritema, eccema, erupción y dermatitis

La Tabla 6 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con IMFINZI más quimioterapia.

Tabla 6. Anormalidades de Laboratorio que Empeoran desde la Línea Base que Ocurren en $\geq 20\%$ * de Pacientes en el Estudio CASPIAN

	IMFINZI con Etopósido y Carboplatino o Cisplatino	Etopósido y Carboplatino o Cisplatino

Anormalidad de Laboratorio	Grado [†] 3 o 4 (%)‡	Grado [†] 3 o 4 (%)‡
Química		
Hiponatremia	11	13
Hipomagnesemia	11	6
Hiperglicemia	5	5
Fosfatasa alcalina incrementada	4.9	3.5
ALT Incrementada	4.9	2.7
AST Incrementada	4.6	1.2
Hipocalcemia	3.5	2.4
Creatinina sanguínea incrementada	3.4	1.1
Hipercalemia	1.5	3.1
TSH disminuida < LLN§ y ≥ LLN en la línea base	NA	NA
Hematología		
Neutropenia	41	48
Linfopenia	14	13
Anemia	13	22
Trombocitopenia	12	15

* El corte de frecuencia se basa en cualquier cambio de grado desde la línea de base

† Calificación según NCI CTCAE versión 4.03

‡ La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio inicial y al menos una en el laboratorio: IMFINZI (rango: 258 a 263) y quimioterapia (rango: 253 a 262) excepto el IMFINZI de magnesio + quimioterapia (18)) y quimioterapia (16)

§ LLN = límite inferior de lo normal

Cáncer de Vías Biliares

La seguridad de IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino en el BTC metastásico o localmente avanzado irresecable se evaluó en TOPAZ-1, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 338 pacientes recibieron 1,500 mg de IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino cada 3 semanas hasta 8 ciclos, seguidos de 1,500 mg de IMFINZI cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente documentados, infección por VIH u otras infecciones activas, incluida la tuberculosis o la hepatitis C, no fueron elegibles [véase Estudios clínicos].

IMFINZI se interrumpió debido a reacciones adversas en el 6% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Los eventos notificados con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción fueron sepsis (3 pacientes) y accidente cerebrovascular isquémico (2 pacientes). Los eventos restantes se dispersaron por clases de órganos y sistemas y se notificaron en 1 paciente cada uno. Se produjeron reacciones adversas graves en el 47% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en al menos el 2% de los pacientes fueron colangitis (7%), pirexia (3.8%), anemia (3.6%), sepsis (3.3%) y lesión renal aguda (2.4%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3.6% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Entre ellas se incluyen accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (4 pacientes), sepsis (2 pacientes), hemorragia gastrointestinal alta (2 pacientes). Las reacciones adversas más frecuentes (ocurrieron en ≥ 20% de los pacientes) fueron fatiga, náuseas, estreñimiento, disminución del apetito, dolor abdominal, erupción

cutánea y pirexia. En la Tabla 7 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en pacientes tratados con IMFINZI más quimioterapia

Tabla 7. Reacciones Adversas que se Produjeron en $\geq 10\%$ de los Pacientes del Estudio TOPAZ-1

	IMFINZI con Gemcitabina y Cisplatino N = 338		Placebo con Gemcitabina y Cisplatino N = 342	
Reacción adversa	Todos los grados* (%)	Grado* 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grado* 3-4 (%)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración				
Fatiga [†]	42	6	43	6
Pirexia	20	1.5	16	0.6
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	40	1.5	34	1.8
Estreñimiento	32	0.6	29	0.3
Dolor abdominal [‡]	24	0.6	23	2.9
Vómitos	18	1.5	18	2.0
Diarrea	17	1.2	15	1.8
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	26	2.1	23	0.9
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción [§]	23	0.9	14	0
Prurito	11	0	8	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10	0	11	0

* Clasificado según NCI CTCAE versión 5.0

[†] Incluye fatiga, malestar general, fatiga por cáncer y astenia.

[‡] Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor de costado.

[§] Incluye erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción eritematosa, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción medicamentosa, eccema, eritema, dermatitis y erupción cutánea.

En la Tabla 8 se resumen las anomalías de laboratorio en los pacientes tratados con IMFINZI más quimioterapia.

Tabla 8. Anomalías de Laboratorio que Empeoran con Respecto a la Línea Basal y que Ocurren en $\geq 20\%$ * de los Pacientes del Estudio TOPAZ-1

	IMFINZI con Gemcitabina y Cisplatino	Placebo con Gemcitabina y Cisplatino
Anormalidad de laboratorio	Grado [†] 3 o 4 (%)	Grado [†] 3 o 4 (%)
Química		
Hiponatremia	18	13

Aumento de gamma-glutamyltransferasa	12	13
Aumento de bilirrubina	10	14
Hipopotasemia	8	4.4
Aumento de AST	8	8
Aumento de ALT	7	6
Aumento de la creatinina en sangre	5	2.1
Hipomagnesemia	4.5	2.2
Hipoalbuminemia	3.6	2.9
Hiperpotasemia	2.1	2.1
Aumento de la fosfatasa alcalina	1.8	3.8
Hipocalcemia	1.8	2.4
Hematología		
Neutropenia	48	49
Anemia	31	28
Leucopenia	28	28
Linfopenia	23	15
Trombocitopenia	18	18

* El corte de frecuencia se basa en cualquier cambio de grado con respecto a la línea basal.

† Calificado según la versión 5.0 de NCI CTCAE. La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían tanto de una medición basal como de al menos una medición de laboratorio durante el estudio: IMFINZI + Gem/Cis (rango: 312 a 335) y Placebo + Gem/Cis (rango: 319 a 341).

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl se evaluó en un total de 388 pacientes con uCHC en HIMALAYA, un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado [consulte Estudios clínicos]. Los pacientes recibieron 1500 mg de IMFINZI administrados como una infusión intravenosa única en combinación con 300 mg de tremelimumab-actl el mismo día, seguido de IMFINZI cada 4 semanas o 400 mg de sorafenib administrados por vía oral dos veces al día.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41 % de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl. Las reacciones adversas graves en > 1 % de los pacientes incluyeron hemorragia (6 %), diarrea (4 %), sepsis (2.1 %), neumonía (2.1 %), erupción cutánea (1.5 %), vómitos (1.3 %), lesión renal aguda (1.3%) y anemia (1.3%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 8 % de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluida la muerte (1 %), hemorragia intracraneal (0.5 %), paro cardíaco (0.5 %), neumonitis (0.5 %), insuficiencia hepática (0.5 %) y hepatitis inmunomediada (0.5%). Las reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en ≥ 20% de los pacientes) fueron erupción cutánea, diarrea, fatiga, prurito, dolor musculoesquelético y dolor abdominal.

La interrupción permanente del régimen de tratamiento debido a una reacción adversa ocurrió en el 14 % de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento (≥ 1 %) fueron hemorragia (1.8 %), diarrea (1.5 %), aumento de AST (1 %) y hepatitis (1 %).

Las interrupciones de la dosis o el retraso del régimen de tratamiento debido a una reacción adversa ocurrieron en el 35% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción o el retraso

de la dosificación en ≥ 1 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT (3,6 %), diarrea (3,6 %), erupción cutánea (3,6 %), aumento de amilasa (3,4 %), aumento de AST (3,1 %), aumento de lipasa (2,8 %), neumonía (1,5 %), hepatitis (1,5 %), pirexia (1,5 %), anemia (1,3 %), trombocitopenia (1 %), hipertiroidismo (1 %), neumonitis (1 %) y creatinina en sangre aumentó (1%).

La Tabla 9 resume las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl en el estudio HIMALAYA.

Tabla 9. Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10 % de los pacientes en el estudio HIMALAYA

Reacción Adversa	IMFINZI y Tremelimumab-actl (N=388)		Sorafenib (N=374)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea*	27	6	45	4.3
Dolor abdominal*	20	1.8	24	4
Náuseas	12	0	14	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción*	32	2.8	57	12
Prurito	23	0	6	0.3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	17	1.3	18	0.8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga*	26	3.9	30	6
Pirexia*	13	0.3	9	0.3
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10	0.3	4.3	0
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo*	14	0	6	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				

Reacción Adversa	IMFINZI y Tremelimumab-actl (N=388)		Sorafenib (N=374)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Dolor musculoesquelético*	22	2.6	17	0.8

* Representa un compuesto de múltiples términos relacionados.

La Tabla 10 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en pacientes tratados con IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl en el estudio HIMALAYA.

Tabla 10. Anomalías de laboratorio que empeoran desde el inicio que ocurren en ≥ 20 % de los pacientes en el estudio HIMALAYA

Anormalidad de Laboratorio	IMFINZI y Tremelimumab-actl		Sorafenib	
	Cualquier grado [†] (%) [‡]	Grado 3 [†] o 4 (%) [‡]	Cualquier grado [†] (%) [‡]	Grado 3 [†] o 4 (%) [‡]
Química				
Aumento de aspartato aminotransferasa	63	27	55	21
Aumento de la alanina aminotransferasa	56	18	53	12
Disminución de sodio	46	15	40	11
Aumento de la bilirrubina	41	8	47	11
Aumento de la fosfatasa alcalina	41	8	44	5
Aumento de la glucosa	39	14	29	4
Disminución del calcio	34	0	43	0.3
Disminución de la albúmina	31	0.5	37	1.7
Aumento de potasio	28	3.8	21	2.6
Aumento de la creatinina	21	1.3	15	0.9
Hematología				
Disminución de la hemoglobina	52	4.8	40	6
Disminución de los linfocitos	41	11	39	10
Disminución de plaquetas	29	1.6	35	3.1
Disminución de los leucocitos	20	0.8	30	1.1

[†] Clasificado según NCI CTCAE versión 4.03.

‡ La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio inicial y al menos una durante el estudio: IMFINZI con tremelimumab-actl (rango: 367-378) y sorafenib (rango: 344-352).

8.2. Reporte de sospecha de eventos adversos

Para Perú: Reportar al correo electrónico patientsafety.peru@astrazeneca.com o vía telefónica al 6101515 (anexo 1 y luego anexo 3).

9. USO EN POBLACIONES ESPECIALES

9.1. Embarazo

Resumen de Riesgos

Según su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, IMFINZI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Farmacología Clínica*]. No hay datos disponibles sobre el uso de IMFINZI en mujeres embarazadas.

En estudios de reproducción en animales, la administración de durvalumab a monas cynomolgus preñadas desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 6 a 20 veces superiores a los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg (basada en el AUC), dio como resultado un aumento en el parto prematuro, pérdida fetal y muerte neonatal prematura (*ver Datos*). Se sabe que la inmunoglobulina humana G1 (IgG1) cruza la barrera placentaria; por lo tanto, durvalumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

Datos

Datos de Animales

Como se reporta en la literatura, la vía PD-1/PD-L1 desempeña un papel central en la preservación del embarazo al mantener la tolerancia inmune materna al feto. En modelos de embarazo alogénico en ratones, se demostró que la interrupción de la señalización de PD-L1 produce un aumento de la pérdida fetal. Los efectos de durvalumab en el desarrollo prenatal y postnatal se evaluaron en estudios de reproducción en monos cynomolgus. Durvalumab se administró desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 6 a 20 veces más altos que los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg (según el AUC). La administración de durvalumab resultó en parto prematuro, pérdida fetal (aborto y muerte fetal) y un aumento de las muertes neonatales. Durvalumab se detectó en suero infantil en el día 1 posparto, lo que indica la presencia de transferencia placentaria de durvalumab. Según su mecanismo de acción, la exposición fetal al durvalumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos inmunomediados o alterar la respuesta inmunitaria normal, y se ha informado de trastornos inmunomediados en ratones knockout PD-1.

9.2. Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay información sobre la presencia de durvalumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. La IgG1 humana se excreta en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición local gastrointestinal y la exposición sistémica limitada en el niño lactante a IMFINZI. Durvalumab estuvo presente en la leche de monos cynomolgus lactantes y se asoció con muerte neonatal prematura (*ver Datos*).

Debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes amamantados, aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con IMFINZI y durante 3 meses después de la última dosis.

Datos

En monos cynomolgus lactantes, durvalumab estuvo presente en la leche materna a aproximadamente el 0.15% de las concentraciones séricas maternas después de la administración de durvalumab desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 6 a 20 veces más altos que los observados en la dosis clínica recomendada de 10 mg/kg (basado en AUC). La administración de durvalumab resultó en muerte neonatal prematura.

9.3. Mujeres y Hombres de Potencial Reproductivo

IMFINZI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [consulte Uso en poblaciones específicas].

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con IMFINZI.

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IMFINZI y durante 3 meses después de la última dosis de IMFINZI.

9.4. Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de IMFINZI no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

9.5. Uso Geriátrico

De los 476 pacientes tratados con IMFINZI en el estudio PACIFIC, el 45% tenía 65 años o más, mientras que el 7.6% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre pacientes de 65 años o más y pacientes más jóvenes. El estudio PACIFIC no incluyó un número suficiente de pacientes de 75 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

La seguridad y la eficacia fueron similares para los pacientes de 65 años o menos y aquellos mayores de 65 años en pacientes con ES-SCLC tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia. De los 265

pacientes con ESSCLC, 101 (38 %) pacientes tenían 65 años o más y 19 (7.2 %) pacientes tenían 75 años o más.

De los 338 pacientes con BTC tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia en el estudio TOPAZ-1, 158 (47%) pacientes tenían 65 años o más y 38 (11%) pacientes tenían 75 años o más. No se han observado diferencias globales en la seguridad o efectividad de IMFINZI entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes adultos más jóvenes.

De los 393 pacientes con uCHC tratados con IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, el 50 % de los pacientes tenían 65 años o más y el 13 % de los pacientes tenían 75 años o más. No se han observado diferencias generales en la seguridad o eficacia de IMFINZI entre pacientes de 65 años de edad y pacientes adultos mayores y jóvenes.

10. DESCRIPCIÓN

Durvalumab es un anticuerpo bloqueador del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1). Durvalumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana G1 kappa (IgG1 κ) que se produce mediante tecnología de ADN recombinante en cultivos en suspensión de células de ovario de hámster chino (CHO).

IMFINZI (durvalumab) Inyectable para uso intravenoso es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.

Cada vial de 500 mg de IMFINZI contiene 500 mg de durvalumab en 10 ml de solución. Cada ml contiene durvalumab, 50 mg, L-histidina (2 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (2,7 mg), α,α -trehalosa dihidrato (104 mg), polisorbato 80 (0,2 mg) y agua para inyección, USP .

Cada vial de 120 mg de IMFINZI contiene 120 mg de durvalumab en 2,4 ml de solución. Cada ml contiene durvalumab, 50 mg, L-histidina (2 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (2,7 mg), α,α -trehalosa dihidrato (104 mg), polisorbato 80 (0,2 mg) y agua para inyección, USP .

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de Acción

La expresión del ligando-1 de muerte celular programada (PD-L1) puede ser inducida por señales inflamatorias (por ejemplo, IFN-gamma) y puede expresarse tanto en células tumorales como en células inmunes asociadas a tumores en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea la función y la activación de las células T a través de la interacción con PD-1 y CD80 (B7.1). Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad de las células T citotóxicas, la proliferación y la producción de citocinas.

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1 κ) humana que se une a PD-L1 y bloquea la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80 (B7.1). El bloqueo de las interacciones PD-L1 / PD-1 y PD-L1 / CD80 libera la inhibición de las respuestas inmunes, sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

El bloqueo de PD-L1 con durvalumab condujo a un aumento de la activación de las células T in vitro y una disminución del tamaño del tumor en modelos de ratón xenoinjerto de células inmunes y tumor humano coinjerto.

11.2 Farmacodinámica

El AUC, C_{min} y C_{max} en estado estacionario en pacientes administrados con 1500 mg cada 4 semanas son 6% más altos, 19% menores y 55% superiores a los administrados con 10 mg/kg cada 2 semanas, respectivamente. Basándose en el modelado de los datos farmacocinéticos y las relaciones de exposición para la seguridad, no hay diferencias clínicamente significativas en cuanto a eficacia y seguridad para las dosis de 1500 mg cada 4 semanas en comparación con 10 mg/kg cada 2 semanas en pacientes que pesan > 30 kg NSCLC.

11.3 Farmacocinética

La farmacocinética de durvalumab como agente único se estudió en pacientes con dosis que van desde 0.1 mg/kg (0.01 veces la dosis recomendada recomendada) hasta 20 mg/kg (2 veces la dosis recomendada aprobada) administrados una vez cada dos, tres o cuatro semanas.

La exposición a PK aumentó más de una dosis proporcional a dosis <3 mg/kg (0.3 veces la dosis recomendada aprobada) y dosis proporcional a dosis \geq 3 mg/kg cada 2 semanas. El estado estacionario se logró aproximadamente a las 16 semanas.

La farmacocinética de durvalumab es similar cuando se evalúa como un agente único, cuando se combina con quimioterapia, y cuando se combina con tremelimumab-actl.

Distribución

La media geométrica (% coeficiente de variación [CV%]) volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) fue 5.6 (18%) L.

Eliminación

El aclaramiento de durvalumab disminuye con el tiempo, con una reducción máxima media (CV%) de los valores basales de aproximadamente el 23% (57%) que resulta en un aclaramiento medio geométrico (CV%) de estado estacionario (CL_{ss}) de 8.2 ml / h (39%) en el día 365; la disminución de CL_{ss} no se considera clínicamente relevante. La vida media terminal geométrica media (CV%), basada en la CL basal fue de aproximadamente 18 (24%) días.

Poblaciones Específicas

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de durvalumab en función de la edad (18 a 96 años), el peso corporal (31 a 175 kg), el sexo, la raza (blanca, negra, asiática, nativa de Hawai, de las islas del Pacífico o india americana), los niveles de albúmina (4-57 g/L), los niveles de lactato deshidrogenasa (18 a 15,800 U/L), PD-L1 soluble (67 a 3,470 pg/mL), tipo de tumor (NSCLC, SCLC, BTC y HCC), insuficiencia renal de leve a moderada (CL_{cr} de 30 a 89 ml/min) e insuficiencia hepática de leve a moderada (bilirrubina \leq 3x ULN y cualquier AST). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave

(CLcr 15 a 29 ml/min) o de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3x ULN y cualquier AST) sobre la farmacocinética de durvalumab

11.4 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos anti-fármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden una comparación significativa de la incidencia de anticuerpos anti-fármaco (ADA) en los estudios descritos a continuación con la incidencia de ADA en otros estudios incluyendo los de IMFINZI.

De los 2,280 pacientes que recibieron IMFINZI 10 mg/kg cada 2 semanas o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único, 69 pacientes (3%) dieron positivo para ADA y 12 (0.5%) dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. El desarrollo de ADA contra durvalumab no parece tener ningún efecto clínicamente relevante sobre su farmacocinética o seguridad.

De los 201 pacientes del estudio CASPIAN que recibieron 1,500 mg de IMFINZI cada 3 semanas en combinación con quimioterapia durante cuatro dosis seguidas de 1,500 mg de IMFINZI cada 4 semanas, ningún paciente dio positivo para ADA emergentes del tratamiento.

De los 240 pacientes del estudio TOPAZ-1 que recibieron 1,500 mg de IMFINZI cada 3 semanas en combinación con quimioterapia hasta 8 ciclos seguidos de 1,500 mg de IMFINZI cada 4 semanas, 2 (0.8%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento y anticuerpos neutralizantes, respectivamente. No hubo un número suficiente de pacientes con ADA o anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento (2 pacientes cada uno) para determinar si los ADA tienen un impacto en la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad y/o eficacia de IMFINZI.

Durante el período de tratamiento de 12 semanas en el estudio HIMALAYA, de los 294 pacientes que recibieron IMFINZI una vez cada 4 semanas en combinación con una dosis única de tremelimumab-actl y que fueron evaluados para detectar la presencia de ADA contra IMFINZI en la semana 0 previa a la dosis, la semana 4 y la semana 12, el 3,1 % (9/294) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-durvalumab. Entre los 9 pacientes que dieron positivo para ADA, el 55,6% (5/9) dieron positivo para anticuerpos neutralizantes contra durvalumab. No se identificó ningún efecto clínicamente significativo de los anticuerpos anti-durvalumab sobre la seguridad de durvalumab; sin embargo, se desconoce el efecto de los ADA sobre la farmacocinética y la eficacia de durvalumab.

12. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad animal con durvalumab.

En estudios de toxicología de dosis repetidas con durvalumab en monos cynomolgus sexualmente maduros de hasta 3 meses de duración, no hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos.

12.2 Toxicología y/o Farmacología Animal

En modelos animales, la inhibición de la señalización PD-L1 / PD-1 aumentó la gravedad de algunas infecciones y mejoró las respuestas inflamatorias. Los ratones knockout PD-1 infectados con M.

tuberculosis presentan una supervivencia marcadamente disminuida en comparación con los controles de tipo salvaje, lo que se correlacionó con una mayor proliferación bacteriana y respuestas inflamatorias en estos animales. El bloqueo de PD-1 usando un primate anti-PD-1 también mostró que exacerba la infección por *M. tuberculosis* en macacos rhesus. Los ratones knockout PD-L1 y PD-1 también han mostrado una disminución de la supervivencia después de la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

La eficacia de IMFINZI se evaluó en el estudio PACIFIC (NCT02125461), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con NSCLC en Estadio III no reseccable que completaron al menos 2 ciclos de quimioterapia simultánea basada en platino y radiación definitiva dentro de 42 días antes del inicio del fármaco del estudio y tenía un estado de rendimiento de la OMS de 0 o 1. El estudio excluyó a pacientes que habían progresado después de la quimiorradiación concurrente, pacientes con enfermedad autoinmune documentada activa o previa dentro de los 2 años posteriores al inicio del estudio o pacientes con condiciones médicas que requirieron inmunosupresión sistémica. La aleatorización se estratificó por sexo, edad (<65 años frente a \geq 65 años) y antecedentes de tabaquismo (fumador versus no fumador). Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir IMFINZI 10 mg/kg o placebo por vía intravenosa cada 2 semanas durante un máximo de 12 meses o hasta una toxicidad inaceptable o progresión confirmada definida por RECIST v1.1. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) según la evaluación de un BICR RECIST v1.1, y la supervivencia general (OS). Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron ORR y DoR evaluados por BICR.

Un total de 713 pacientes fueron asignados al azar: 476 pacientes al brazo IMFINZI y 237 al brazo placebo. Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 23 a 90); 70% hombres; 69% blancos y 27% asiáticos; 16% fumadores actuales, 75% exfumadores y 9% nunca fumadores; 51% del estado de desempeño de la OMS de 1; 53% con Estadio IIIA y 45% eran Estadio IIIB; 46% con histología escamosa y 54% con histología no escamosa. Todos los pacientes recibieron radioterapia definitiva según el protocolo, de los cuales el 92% recibió una dosis de radiación total de 54 Gy a 66 Gy; el 99% de los pacientes recibió quimioterapia concomitante a base de platino (55% a base de cisplatino, 42% a base de carboplatino y 2% cambió entre cisplatino y carboplatino).

En un análisis intermedio preespecificado para la OS basado en 299 eventos (61% del total de eventos planificados), el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS en pacientes asignados al azar a IMFINZI en comparación con placebo. El análisis intermedio previamente especificado de PFS basado en 371 eventos (81% del total de eventos planificados) demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS en pacientes asignados al azar a IMFINZI en comparación con placebo. La Tabla 11 y la Figura 1 resumen los resultados de eficacia para PACIFIC.

Tabla 11. Resultados de Eficacia para el Estudio PACIFIC

Punto final	IMFINZI (N = 476)*	Placebo (N = 237)*
Supervivencia General (OS) †		
Número de muertes	183 (38%)	116 (49%)
Mediana en meses (95% IC)	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)
Tasa de Peligro (95% IC)‡	0.68 (0.53, 0.87)	
valor p ^{‡,§}	0.0025	
Supervivencia Libre de Progresión (PFS)^{¶,#}		
Número (%) de pacientes con evento	214 (45%)	157 (66%)
Mediana en meses (95% IC)	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)
Tasa de Peligro (95% IC) ^{‡,p}	0.52 (0.42, 0.65)	
valor p ^{‡,β}	< 0.0001	

* Entre la población de ITT, el 7% en el brazo IMFINZI y el 10% en el brazo placebo tenían una enfermedad no medible según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1

† Los resultados de OS se basan en el análisis provisional de OS realizado en 299 eventos de OS que ocurrieron 46 meses después del inicio del estudio

‡ Valor p de dos lados basado en una prueba de log-rank estratificada por sexo, edad e historial de tabaquismo

§ En comparación con el α asignado de 0.00274 (función de gasto de Lan DeMets que se aproxima al límite de O'Brien Fleming) para el análisis intermedio

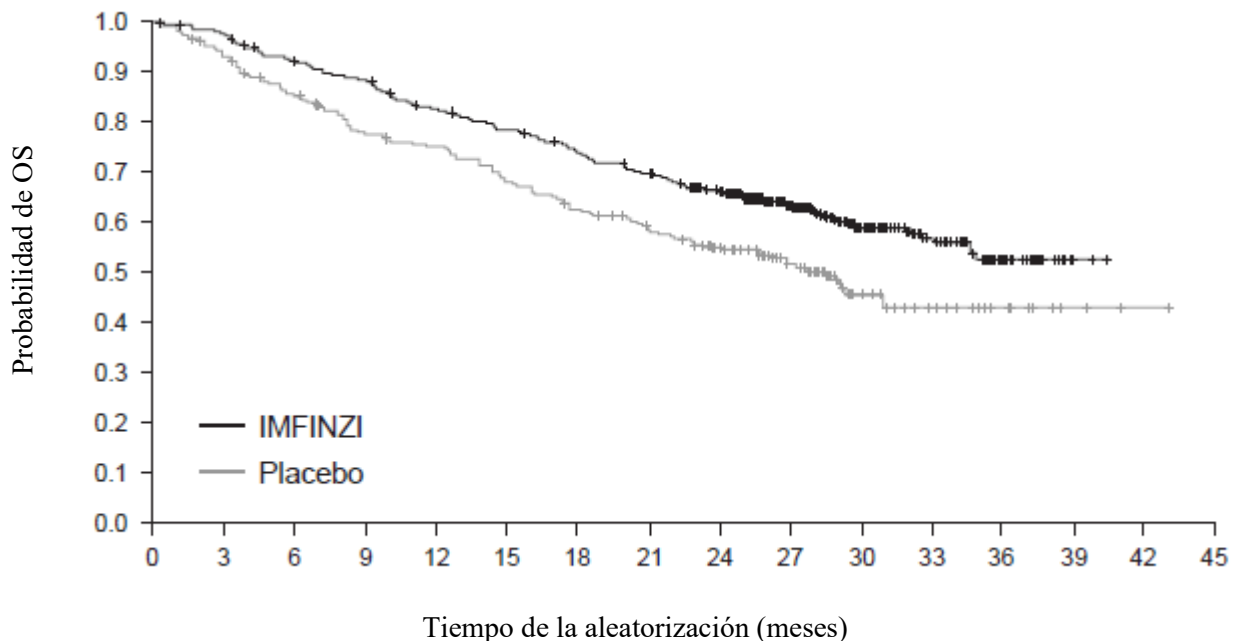
¶ Según lo evaluado por BICR RECIST v1.1

Los resultados de PFS se basan en el análisis intermedio de PFS realizado en 371 eventos de PFS que ocurrieron 33 meses después del inicio del estudio

p Estimador de Pike

β En comparación con el α asignado de 0.011035 (función de gasto de Lan DeMets que se aproxima al límite de O'Brien Fleming) para el análisis intermedio

Figura 1 Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia General en Estudio PACIFIC



Número de pacientes en riesgo																
Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

13.2 Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (SCLC)

La eficacia de IMFINZI en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino en ES-SCLC no tratado previamente se investigó en CASPIAN, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de control activo, abierto (NCT03043872). Los pacientes elegibles tenían un estado de rendimiento de la OMS de 0 o 1 y eran adecuados para recibir un régimen de quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea para el SCLC. Los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas o tratadas fueron elegibles. La elección del agente de platino fue a discreción del investigador, teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina calculado. Pacientes con antecedentes de radioterapia torácica; antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa; trastornos autoinmunes, incluido el síndrome paraneoplásico; trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente documentados; El uso de inmunosupresores sistémicos dentro de los 14 días previos a la primera dosis del tratamiento, excepto que la dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos no era elegible.

La aleatorización se estratificó mediante la terapia planificada basada en platino en el ciclo 1 (carboplatino o cisplatino).

La evaluación de la eficacia para ES-SCLC se basó en la comparación entre:

- IMFINZI 1500 mg, y la elección del investigador de carboplatino (AUC 5 o 6 mg/ml/min) o cisplatino (75-80 mg/m²) el Día 1 y etopósido (80-100 mg/m²) por vía intravenosa en los Días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o
- La elección del investigador de carboplatino (AUC 5 o 6 mg/ml/min) o cisplatino (75-80 mg/m²) el Día 1 y etopósido (80-100 mg / m²) por vía intravenosa los Días 1, 2 y 3 de cada uno Ciclo de 21 días, hasta 6 ciclos. Después de completar la quimioterapia, PCI según se administre según el criterio del investigador.

La administración de IMFINZI como agente único estaba permitida más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia global (OS) de IMFINZI más quimioterapia versus quimioterapia sola. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador y la tasa de respuesta objetiva (ORR), según RECIST v1.1.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 28 a 82); 40% de 65 años o más; 70% hombres; 84% blanco, 15% asiático y 0.9% negro; 65% OMS/ECOG PS de 1; y el 93% eran ex/actuales fumadores. El noventa por ciento de los pacientes tenía enfermedad en Estadio IV y el 10% tenía metástasis cerebral al inicio del estudio. Un total del 25% de los pacientes recibió cisplatino y el 74% de los pacientes recibió carboplatino. En el brazo de quimioterapia sola, el 57% de los pacientes recibió 6 ciclos de quimioterapia y el 8% de los pacientes recibió PCI.

Los resultados de OS se resumen en la Tabla 12 y la Figura 2.

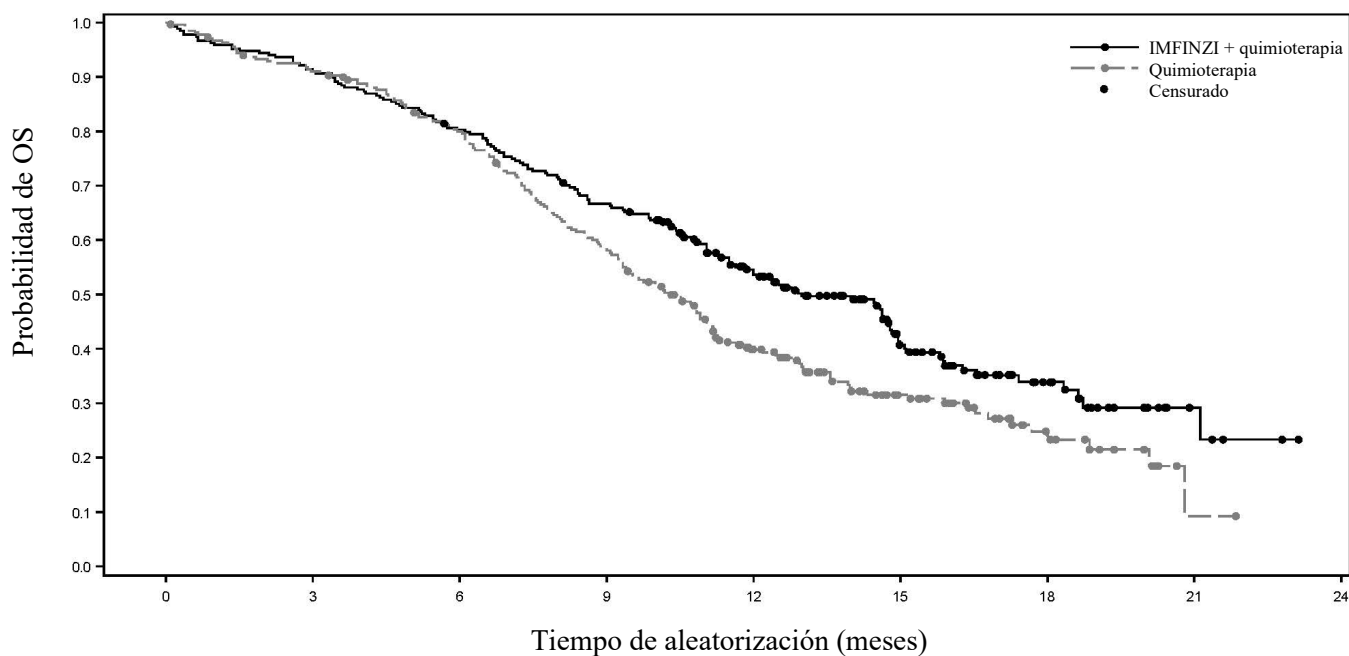
Tabla 12. Resultados de OS para el Estudio CASPIAN

Punto final	IMFINZI con Etopósido y Carboplatino o Cisplatino (n=268)	Etopósido y Carboplatino o Cisplatino (n=269)
Supervivencia General (OS)		
Número de muertes (%)*	155 (58)	181 (67)
Mediana de OS (meses) (95% IC)	13.0 (11.5, 14.8)	10.3 (9.3, 11.2)
Tasa de Peligro (95% IC)†	0.73 (0.59, 0.91)	
valor p ¹	0.0047	

* En un análisis intermedio previamente especificado, se observaron 336 eventos de SO (79% del total de eventos planificados), y el límite para declarar la eficacia (0.0178) se determinó mediante una función de gasto alfa de Lan-Demets con el límite de tipo O'Brien Fleming

† El análisis se realizó utilizando la prueba de log-rank estratificada, ajustando la terapia de platino planificada en el Ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) y utilizando las pruebas de rango del enfoque de asociación

Figura 2. Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia General en el Estudio CASPIAN



Número de pacientes en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + quimioterapia	268	244	214	177	116	57	25	5	0
quimioterapia	269	242	209	153	82	44	17	1	0

La PFS evaluada por el investigador (96% del total de eventos planificados) mostró una HR de 0.78 (IC del 95%: 0.65, 0.94), con una mediana de PFS de 5,1 meses (IC del 95%: 4.7, 6.2) en el brazo de IMFINZI más

quimioterapia y 5.4 meses (IC 95%: 4.8, 6.2) en el brazo de quimioterapia sola. La ORR confirmada evaluada por el investigador fue del 68% (IC 95%: 62%, 73%) en el brazo de IMFINZI más quimioterapia y del 58% (IC 95%: 52%, 63%) en el brazo de quimioterapia sola.

En los análisis exploratorios de subgrupos de OS basados en la quimioterapia de platino planificada recibida en el ciclo 1, la HR fue de 0.70 (IC 95% 0.55, 0.89) en pacientes que recibieron carboplatino, y la HR fue de 0.88 (IC 95% 0.55, 1.41) en pacientes que recibieron cisplatino.

13.3 Cáncer de Vías Biliares (BTC)

La eficacia de IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino en pacientes con BTC localmente avanzado o metastásico se investigó en TOPAZ-1 (NCT03875235), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 685 pacientes con BTC localmente avanzado, irreseccable o metastásico confirmado histológicamente que no habían recibido terapia sistémica previa. Los pacientes con enfermedad recurrente >6 meses después de la cirugía y/o la finalización de la terapia adyuvante fueron elegibles. Los pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG de 0 y 1 y al menos una lesión objetivo según RECIST 1.1. No eran elegibles los pacientes con carcinoma ampular; trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o documentados con anterioridad; infección por VIH o infecciones activas, incluida la tuberculosis o la hepatitis C; uso actual o previo de medicación inmunosupresora en los 14 días anteriores a la primera dosis de IMFINZI.

La aleatorización se estratificó según el estado de la enfermedad (recurrente vs. inicialmente irreseccable) y la localización del tumor primario (colangiocarcinoma intrahepático [ICCA] vs. colangiocarcinoma extrahepático [ECCA] vs. cáncer de vesícula biliar [GBC]). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir:

- IMFINZI 1,500 mg el Día 1+ gemcitabina 1,000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta 8 ciclos, seguidos de IMFINZI 1,500 mg cada 4 semanas, o
- Placebo el Día 1+ gemcitabina 1,000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta 8 ciclos, seguido de placebo cada 4 semanas.

El tratamiento con IMFINZI o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (OS). Otras medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (PFS), la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DoR) evaluadas por el investigador. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas después de la fecha de aleatorización, y después cada 8 semanas hasta que se confirmara la progresión objetiva de la enfermedad.

Las características de la población del estudio fueron: 50% varones, mediana de edad de 64 años (rango 20-85), 47% de 65 años o más; 56% asiáticos, 37% blancos, 2% negros o afroamericanos, 0.1% indios americanos o nativos de Alaska y 4% otros; 51% tenían un ECOG PS de 1; la localización del tumor primario fue ICCA 56%, ECCA 18% y GBC 25%; 20% de los pacientes tenían enfermedad recurrente; 86% de los pacientes tenían enfermedad metastásica y 14% tenían enfermedad localmente avanzada.

En un análisis provisional preespecificado, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de OS y PFS en los pacientes aleatorizados a IMFINZI en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia. En la Tabla 13 se resumen los resultados de eficacia de TOPAZ-1.

Tabla 13. Resultados de Eficacia del Estudio TOPAZ-1

Criterio de valoración	IMFINZI con Gemcitabina y Cisplatino (n=341)	Placebo con Gemcitabina y Cisplatino (n=344)
Supervivencia general (OS)		
Número de muertes (%)	198 (58)	226 (66)
Mediana de la OS (meses) (CI del 95%)*	12.8 (11.1, 14)	11.5 (10.1, 12.5)
Índice de riesgo (CI del 95%)†	0.80 (0.66, 0.97)	
valor p‡	0.021	
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Número de pacientes con evento (%)	276 (81)	297 (86)
Mediana en meses (CI del 95%)*	7.2 (6.7, 7.4)	5.7 (5.6, 6.7)
Índice de riesgo (CI del 95%)†	0.75 (0.63, 0.89)	
valor p§	0.001	

* Mediana estimada de Kaplan-Meier con CI del 95% derivada mediante el método de Brookmeyer-Crowley.

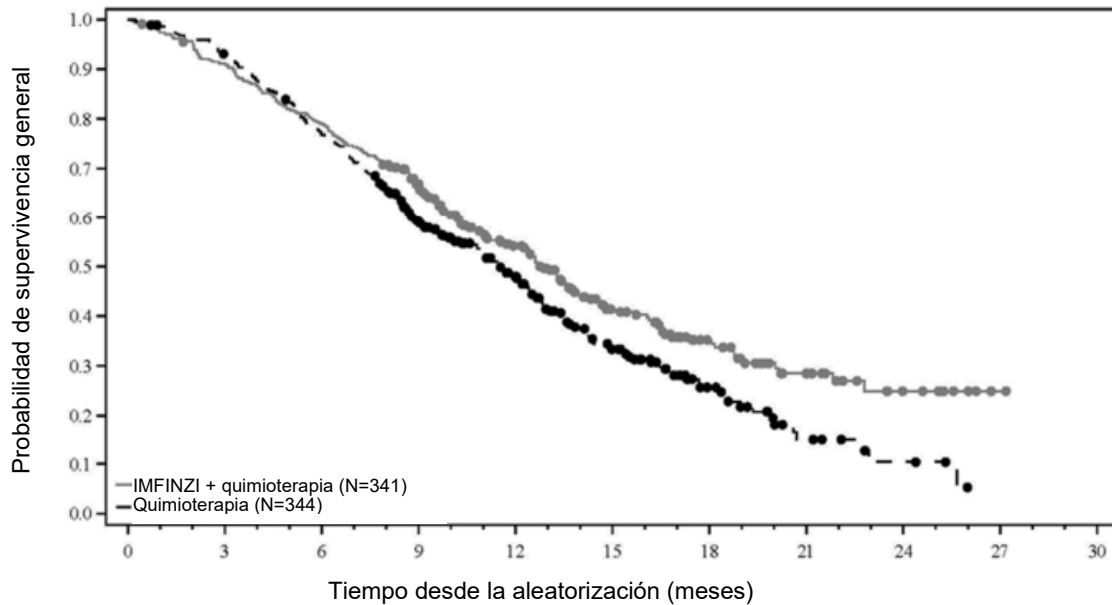
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por estado de la enfermedad y localización del tumor primario.

‡ Valor p bilateral basado en una prueba de rango logarítmico estratificada comparada con un límite alfa de 0.030

§ Valor p bilateral basado en una prueba de rango logarítmico estratificada comparada con un límite alfa de 0.048

La ORR evaluada por el investigador fue del 27% (CI del 95%: 22% - 32%) en el brazo de IMFINZI más quimioterapia y del 19% (CI del 95%: 15%-23%) en el brazo de quimioterapia sola.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la OS en el Estudio TOPAZ-1



Número de pacientes en riesgo

IMFINZI + quimioterapia	341	331	324	309	294	278	268	252	238	208	174	151	135	118	93	79	74	57	49	39	29	24	15	12	9	8	4	1	0
Quimioterapia	344	337	329	317	299	283	261	242	220	183	159	143	125	97	78	65	52	40	29	21	15	10	8	4	4	3	0	0	0

13.4 Carcinoma hepatocelular (HCC)

La eficacia de IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl se evaluó en el estudio HIMALAYA (NCT03298451), un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1) en pacientes con CHu confirmado que no habían recibido tratamiento sistémico previo para CHC. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los dos brazos de investigación (IMFINZI más tremelimumab-act o IMFINZI) o sorafenib). El tratamiento del estudio consistió en 1500 mg de IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl como una infusión intravenosa única de 300 mg el mismo día, seguido de IMFINZI cada 4 semanas; IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas (un régimen no aprobado para uHCC); o sorafenib 400 mg por vía oral dos veces al día, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La evaluación de la eficacia de IMFINZI se basa en pacientes asignados al azar al brazo de IMFINZI más tremelimumab-actl frente al brazo de sorafenib. La aleatorización se estratificó por invasión macrovascular (MVI) (sí o no), etiología de la enfermedad hepática (virus de la hepatitis B frente a virus de la hepatitis C frente a otros) y estado funcional ECOG (0 frente a 1).

El estudio inscribió a pacientes con BCLC en estadio C o B (no elegibles para terapia locorregional). El estudio excluyó a pacientes con coinfección de hepatitis viral B y hepatitis C; sangrado gastrointestinal (GI) activo o previamente documentado dentro de los 12 meses; ascitis que requiere intervención no farmacológica dentro de los 6 meses; encefalopatía hepática dentro de los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento; trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente documentados. La esofagogastroduodenoscopia no era obligatoria antes de la inscripción, pero se requería una terapia endoscópica adecuada, de acuerdo con los estándares institucionales, para los pacientes con antecedentes de hemorragia por várices esofágicas o aquellos evaluados como de alto riesgo de hemorragia por várices esofágicas por el médico tratante.

Se permitió el tratamiento del estudio más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (SG) entre el brazo de IMFINZI más tremelimumab-actl versus el brazo de sorafenib. Los resultados de eficacia adicionales fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador, la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DoR) según RECIST v1.1. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Los datos demográficos iniciales de los brazos de IMFINZI más tremelimumab-actl y sorafenib fueron los siguientes: hombres (85 %), edad < 65 años (50 %), mediana de edad de 65 años (rango: 18 a 88 años), blancos (46 %), asiático (49 %), negro o afroamericano (2 %), nativo de Hawái u otras islas del Pacífico (0,1 %), raza desconocida (2 %), hispano o latino (5 %), no hispano o latino (94 %), etnia Desconocida (1%), ECOG PS 0 (62%); Child-Pugh Class score A (99 %), invasión macrovascular (26 %), diseminación extrahepática (53 %), etiología viral; hepatitis B (31%), hepatitis C (27%), no infectados (42%).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 14 y la Figura 4.

Tabla 14. Resultados de eficacia del estudio HIMALAYA

Criterio de Valoración	IMFINZI y Tremelimumab-actl (N=393)	Sorafenib (N=389)
OS (Supervivencia General)		
Número de muertes (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
Mediana OS (meses) (IC del 95%)	16.4 (14.2, 19.6)	13.8 (12.3, 16.1)
HR (IC del 95%) *	0.78 (0.66, 0.92)	
Valor p ^{†, ‡}	0.0035	
PFS		
Número de eventos (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
Mediana PFS (meses) (IC del 95%)	3.8 (3.7, 5.3)	4.1 (3.7, 5.5)
HR (IC del 95%)*	0.90 (0.77, 1.05)	
ORR		
ORR % (IC del 95%) ^{§, ¶}	20.1 (16.3, 24.4)	5.1 (3.2, 7.8)
Respuesta Completa n (%)	12 (3.1)	0
Respuesta Parcial n (%)	67 (17.0)	20 (5.1)
DoR		
Mediana DoR (months) (IC del 95%)	22.3 (13.7, NR)	18.4 (6.5, 26.0)
% con duración ≥ 6 meses	82.3	78.9
% con duración ≥ 12 meses	65.8	63.2

* HR (IMJUDO y durvalumab frente a sorafenib) basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

† Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

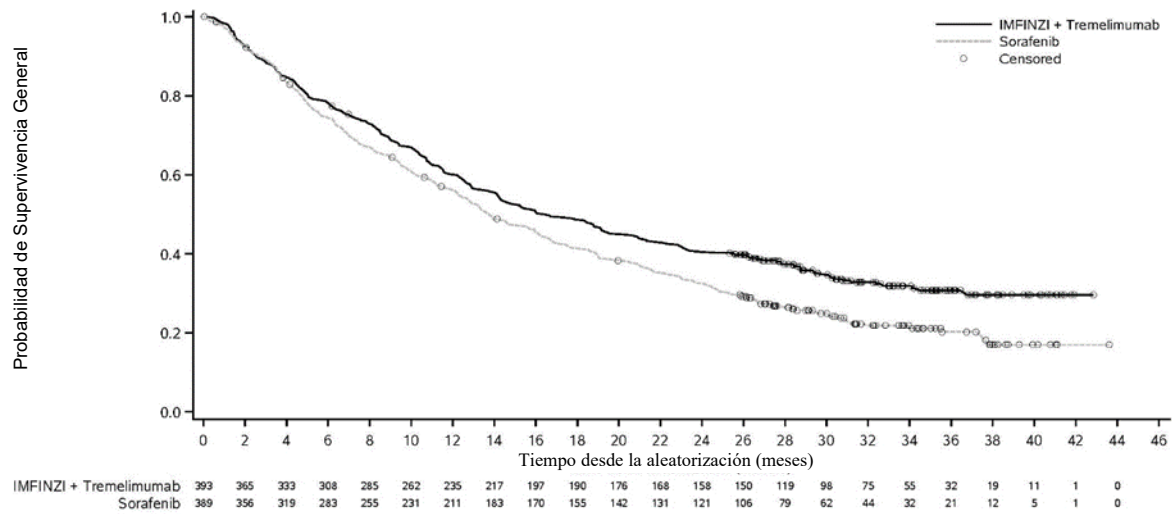
‡ Sobre la base de una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo O'Brien Fleming y el número real de eventos observados, el límite para declarar la significación estadística de IMJUDO y durvalumab frente a sorafenib fue de 0,0398 (Lan y DeMets 1983).

§ Respuesta completa confirmada o respuesta parcial.

¶ Basado en el método de Clopper-Pearson.

IC=Intervalo de Confianza, HR=Razón de Riesgo, NR=No Alcanzado

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de OS



14. DATOS FARMACÉUTICOS

14.1 Lista de excipientes

L-Histidina

L-Histidina clorhidrato monohidrato

α,α -Trehalosa dihidrato

Polisorbato 80

Agua para inyección

14.2 Incompatibilidades

No aplica.

14.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de caducidad indicada en el envase.

14.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar IMFINZI (durvalumab) bajo refrigeración entre 2 °C y 8 °C. Proteger de la luz conservándolo en su envase original hasta el momento de su uso. No congelar ni agitar.

Para las condiciones de almacenamiento después de la preparación de la Perfusión, consultar DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN, Almacenamiento de la solución de Perfusión.

14.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de 2.4 ml de concentrado para solución para perfusión, con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio gris de apertura fácil (flip-off), que contiene 120 mg de durvalumab.

Contenido del envase: 1 vial.

Vial de vidrio Tipo 1 de 10 ml de concentrado para solución para perfusión, con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio blanco de apertura fácil (flip-off), que contiene 500 mg de durvalumab.

Contenido del envase: 1 vial.

14.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

15. Información adicional

Para Ecuador:

Fabricado y envasado por: Catalent Indiana LLC, Blooming, USA

Acondicionado por: AstraZeneca AB, Södertälje, Suecia

Importado y distribuido por: Dyvenpro distribución y venta de productos S.A., Guayaquil, Ecuador.

16. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:

17 de abril de 2023

Versión en español: Doc ID-004917320 v3.0

Versión en inglés: Doc ID-004917319 v3.0

Basado en USPI 10/2022; Doc ID-004061239v13.0

AstraZeneca 