

IMJUDO® 20 mg/mL

(Tremelimumab)

Concentrado para solución para perfusión

1. INDICACIONES Y USO

1.1. Carcinoma hepatocelular

IMJUDO®, en combinación con durvalumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable (uHCC).

1.2. Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

IMJUDO®, en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC metastásico sin mutaciones sensibilizantes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ni aberraciones tumorales genómicas de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1. Dosis recomendada

Las dosis recomendadas de IMJUDO® se presentan en las Tablas 1, 2 y 3.

Administre IMJUDO® como una perfusión intravenosa después de la dilución recomendada [ver Preparación y administración (2.3)].

IMJUDO®, en combinación con durvalumab

Tabla 1: Dosis recomendada de IMJUDO®

Indicación	Dosis recomendada de IMJUDO®	Duración del tratamiento
uHCC	<p><u>Pacientes con un peso corporal de 30 kg y más:</u></p> <ul style="list-style-type: none">Una dosis única de Imjudo¹ 300 mg seguido por durvalumab² 1500 mg en el día 1 del ciclo 1;Continúe con durvalumab 1500 mg como agente único cada 4 semanas <p><u>Pacientes con un peso corporal menor de 30 kg:</u></p> <ul style="list-style-type: none">Una dosis única de Imjudo¹ 4 mg/kg seguido por durvalumab² 20 mg/kg en el día 1 del ciclo 1;Continue con durvalumab 420 mg/kg como agente único cada 4 semanas	Después del Ciclo 1 de terapia combinada, administre durvalumab como agente único cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

¹ Administrar IMJUDO® antes de durvalumab el mismo día.

² Consulte la información sobre la dosificación de durvalumab en la Información de Prescripción.

IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino

En las Tablas 2 y 3 se indican el programa de dosificación y los regímenes recomendados para IMJUDO® en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico.

Pesar a los pacientes antes de cada perfusión.

Calcule la dosis adecuada utilizando la Tabla 3 a continuación, según el peso del paciente y la histología del tumor.

Tabla 2: Programa de dosificación recomendado

	Semana ^{1,2}																								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Ciclo:	1			2			3			4			5				6				7				8
IMJUDO ^{3,4}	X			X			X			X							X								
Durvalumab ^{1,3}	X			X			X			X			X				X				X				X
Quimioterapia	X			X			X			X			X ⁵				X ⁵				X ⁵				X ⁵

¹ continuar con durvalumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable.

² el intervalo de dosificación cambia de cada 3 semanas a cada 4 semanas a partir del ciclo 5.

³ perfusión intravenosa durante 60 minutos [véase preparación y administración (2.3)].

⁴ si los pacientes reciben menos de 4 ciclos de quimioterapia basada en platino, los ciclos restantes de IMJUDO® (hasta un total de 5) deben administrarse después de la fase de quimioterapia basada en platino, en combinación con durvalumab, cada 4 semanas.

⁵ Terapia opcional con pemetrexed desde la semana 12 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable para pacientes con enfermedad no escamosa que recibieron tratamiento con pemetrexed y carboplatino/cisplatino.

Tabla 3: Régimen y dosis recomendados

Histología del tumor	Peso del paciente	Dosis de IMJUDO	Dosis de Durvalumab ¹	Régimen de quimioterapia basado en platino ¹
No escamoso	≥ 30 kg	75 mg	1500 mg	<ul style="list-style-type: none"> carboplatino y nab- paclitaxel <p>O</p>
	< 30 kg	1 mg/kg	20 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> carboplatino o cisplatino y pemetrexed
Escamoso	≥ 30 kg	75 mg	1500 mg	<ul style="list-style-type: none"> carboplatino y nab-paclitaxel <p>O</p>
	< 30 kg	1 mg/kg	20 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> carboplatino o cisplatino y gemcitabina

¹ Consulte el prospecto para obtener información sobre la dosis.

2.2. Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

No se recomienda reducir la dosis de tratamiento. En general, suspender el régimen de tratamiento en el caso de presentar reacciones adversas severas (Grado 3) inmunomediadas. Descontinuar permanentemente el régimen de tratamiento en el caso de reacciones adversas inmunomediadas que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones recurrentes severas (Grado 3) inmunomediadas que requieran tratamiento inmunosupresor sistémico, o imposibilidad de reducir la dosis del corticosteroide a 10 mg de prednisona o su equivalente por día dentro de 12 semanas del inicio de los corticosteroides.

Las modificaciones de tratamiento recomendadas se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Modificaciones recomendadas de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ¹	Modificación de la dosis
Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ²
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2	Suspender ²
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Perforación Intestinal	Cualquier Grado	Descontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado	La ALT o AST aumentan hasta 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 ²
	La ALT o AST aumentan hasta más de 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Descontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ³	La ALT o AST son mayores de 1 y hasta 3 veces el ULN inicialmente y aumentan a más de 5 y hasta 10 veces el ULN o La ALT o AST son mayores de 3 y hasta 5 veces el ULN inicialmente y aumentan a más de 8 y hasta 10 veces el ULN	Suspender ²
	La ALT o AST aumentan a más de 10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías	Grado 3 o 4	Suspender hasta que esté clínicamente estable o descontinuar en forma permanente dependiendo de la severidad.
Nefritis con disfunción renal	Grado 2 o 3 creatinina en sangre aumentada	Suspender ²
	Grado 4 creatinina en sangre aumentada	Descontinuar permanentemente
Condiciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN, o DRESS	Suspender ²
	SJS, TEN, o DRESS confirmado	Descontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3, o 4	Descontinuar permanentemente

Reacción adversa	Severidad ¹	Modificación de la dosis
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ²
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la perfusión [ver Advertencias y precauciones (5.2)]	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la velocidad de perfusión
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente

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

1 Basado en los Criterios de terminología común del Instituto Nacional de Cáncer para eventos adversos, versión 4.03.
2 Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) después de reducción progresiva del corticosteroide. Descontinuar permanentemente si no hay resolución completa o parcial dentro de 12 semanas después de iniciar los esteroides o incapacidad para reducir la dosis del corticosteroide a 10 mg de prednisona o menos por día (o su equivalente) dentro de 12 semanas después de iniciar los corticosteroides.

3 Si la AST y ALT son menores o iguales al ULN inicialmente en pacientes con compromiso hepático, suspender o descontinuar en forma permanente la administración de durvalumab según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.

2.3 Preparación y administración

Preparación

- Inspeccionar visualmente el medicamento en busca de partículas y decoloración. Desechar si la solución está turbia, decolorada o se observan partículas visibles
- No agitar el vial.
- Extraer el volumen necesario del vial(es) de IMJUDO® y deseche el vial con cualquier porción no utilizada.
- Transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio inyectable al 0.9% USP o dextrosa inyectable al 5% USP y diluya a una concentración entre 0.1 mg/mL y 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave. No agitar la solución.

Almacenamiento de la solución de perfusión diluida de IMJUDO®

- IMJUDO® no contiene preservantes.
- Administrar la solución de la perfusión inmediatamente después de preparada. Si la solución de la perfusión no se administra inmediatamente y es necesario almacenarla, el tiempo total desde la preparación hasta el inicio de la administración no debe ser superior a:
 - 24 horas en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C
 - 24 horas a temperatura ambiente a una temperatura hasta 30°C
- No congelar.
- No agitar.

Administración

- Administrar IMJUDO® concentrado para solución para perfusión intravenosa durante 60 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro estéril, de unión baja a proteínas, de 0.2 o 0.22 micras.
- Utilice bolsas de infusión y filtros distintos para cada medicamento.

IMJUDO® en combinación con otros productos

- Administrar todos los medicamentos en infusiones intravenosas separadas.
- No coadministre otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.

- Para la quimioterapia basada en platino, consulte la información de administración en la Información de prescripción.
- Para el tratamiento con pemetrexed, consulte la información de administración en la Información de prescripción.

Regímenes combinados: Orden de las perfusiones

IMJUDO® en combinación con durvalumab

- Infundir IMJUDO®, seguido de durvalumab el mismo día de la dosis.

IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino

- Infundir primero IMJUDO®, seguido de durvalumab y luego quimioterapia basada en platino el mismo día de la dosis.

IMJUDO® en combinación con terapia con Durvalumab y Pemetrexed

- Infundir primero IMJUDO®, seguido de durvalumab y luego tratamiento con pemetrexed el día de la dosis.

Regímenes combinados: Instrucciones de perfusión

IMJUDO® en combinación con Durvalumab

- Observe al paciente durante 60 minutos después de completar la perfusión de IMJUDO® [ver Advertencias y precauciones (5.2)]. Luego administre durvalumab como una perfusión intravenosa separada durante 60 minutos.

IMJUDO® en combinación con Durvalumab y quimioterapia basada en platino/terapia con pemetrexed

Ciclo 1:

- Infundir IMJUDO® durante una hora. Una o dos horas después de finalizar la perfusión de IMJUDO®, infundir durvalumab durante una hora. Una o dos horas después de finalizar la perfusión de durvalumab, administrar quimioterapia basada en platino.

Ciclos posteriores:

Si no se producen reacciones a la perfusión durante el ciclo 1, los ciclos posteriores de durvalumab pueden administrarse inmediatamente después de IMJUDO®. El tiempo transcurrido entre el final de la perfusión de durvalumab y el inicio de la quimioterapia puede reducirse a 30 minutos.

3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y PRESENTACIONES

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión.

Inyección: solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla en un vial de dosis única de 25 mg/1.25mL (20 mg/mL) o 300 mg/15 mL (20 mg/mL).

4. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1. Reacciones adversas inmunomediadas severas y fatales

IMJUDO® es un anticuerpo monoclonal que bloquea las señales inhibitorias de las células T inducidas por la vía de CTLA-4, eliminando así la inhibición de la respuesta inmunitaria. En combinación con durvalumab, un inhibidor de PD-L1, estos fármacos tienen el potencial de inducir reacciones adversas inmunomediadas. Las reacciones adversas inmunomediadas enumeradas aquí pueden no incluir todas las posibles reacciones graves y mortales inmunomediadas.

En cualquier sistema orgánico o tejido pueden ocurrir reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales. Las reacciones adversas inmunomediadas se pueden presentar en cualquier momento después de iniciar IMJUDO® en combinación con durvalumab. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas se manifiestan generalmente durante el tratamiento, también se pueden manifestar después de discontinuar IMJUDO® y/o durvalumab.

La identificación y el tratamiento precoces de las reacciones adversas inmunomediadas son esenciales para garantizar el uso seguro de IMJUDO® en combinación con durvalumab. Vigilar los signos y síntomas que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas subyacentes inmunomediadas. Evaluar la química clínica, incluyendo enzimas hepáticas, creatinina, nivel de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y función tiroidea al inicio y antes de cada dosis. Establecer un tratamiento médico con prontitud, incluyendo la consulta con especialista si es necesario.

Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® y durvalumab dependiendo de la severidad [*ver Dosis y administración (2.2)*]. En general, si la combinación de IMJUDO® y durvalumab requiere interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroide sistémico (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente) hasta obtener mejoría a Grado 1 o menos. Al mejorar a Grado 1 o menos, iniciar reducción gradual del corticosteroide y continuar reduciendo durante al menos 1 mes. Considerar la posibilidad de administrar otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no se controlen con el tratamiento corticosteroide.

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

Neumonitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar neumonitis inmunomediada, que puede ser fatal.

IMJUDO® con durvalumab

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 1.3% (5/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas fatales (0.3%) y Grado 3 (0.2%). Los eventos se resolvieron en 3 de los 5 pacientes y dieron lugar a una discontinuación permanente en 1 paciente; de estos, 5 requirieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente (1/5) requirió otros inmunosupresores.

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.5 % (21/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas mortales (0.5 %) y de grado 3 (1 %). Los eventos se resolvieron en 11 de los 21 pacientes y dieron lugar a la

descontinuación permanente en 7 pacientes. Todos los pacientes con neumonitis inmunomediada necesitaron corticosteroides sistémicos, mientras que 1 paciente (1/21) necesitó otros inmunosupresores.

Colitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino puede causar colitis inmunomediada, que puede ser mortal.

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar colitis inmunomediada que se asocia frecuentemente a diarrea. Se ha descrito la infección/reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada refractaria a los corticosteroides. En los casos de colitis refractaria a los corticosteroides, se debe considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para excluir otras etiologías.

IMJUDO® con durvalumab

Ocurrió colitis inmunomediada o diarrea en el 6% (23/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (3.6%). En 22 de los 23 pacientes se resolvieron los eventos y en 5 dieron como resultado discontinuación permanente. Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 20 de los 23 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron otros inmunosupresores.

Se ha observado perforación intestinal en otros estudios de IMJUDO® en combinación con durvalumab.

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjeron colitis inmunomediadas en el 6.5 % (39/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas mortales (0.2 %) y de grado 3 (2.5 %). Los eventos se resolvieron en 33 de los 39 pacientes y dieron lugar a la discontinuación permanente en 11 pacientes. Todos los pacientes con colitis inmunomediada precisaron corticosteroides sistémicos, mientras que 4 pacientes (4/39) necesitaron otros inmunosupresores.

Se notificó perforación intestinal y perforación del intestino grueso en el 0.1 % de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab.

Hepatitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar hepatitis inmunomediada, que puede ser fatal.

IMJUDO® con durvalumab

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7.5% (29/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas fatales (0.8%), Grado 4 (0.3%) y Grado 3 (4.1%). Los eventos se resolvieron en 12 de los 29 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 29 pacientes; y todos los 29 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ocho pacientes (8/29) necesitaron otros inmunosupresores.

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjeron hepatitis inmunomediadas en el 3.9 % (23/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas mortales (0.3 %), de grado 4 (0.5 %) y de grado 3 (2 %). Los eventos se resolvieron en 12 de los 23 pacientes y

dieron lugar a la discontinuación permanente en 27 pacientes. Todos los pacientes con hepatitis inmunomediada precisaron corticosteroides sistémicos, mientras que 2 pacientes (2/23) necesitaron el uso de otros inmunosupresores.

Endocrinopatías inmunomediadas

Insuficiencia adrenal: IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar insuficiencia adrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluyendo reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o interrumpir permanentemente IMJUDO® en combinación con durvalumab en función de la gravedad [ver Dosis y administración (2.2)].

IMJUDO® con durvalumab

Se produjo insuficiencia adrenal inmunomediada en el 1.5% (6/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0.3%). Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 6 pacientes, y de estos, 1 paciente requirió tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en el 2.2 % (13/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.8 %). Los eventos se resolvieron en 2 de los 13 pacientes y dieron lugar a la discontinuación permanente en 1 paciente. Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal precisaron corticosteroides sistémicos. Un paciente también requirió terapia endocrina.

Hipofisitis: IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis se puede presentar con síntomas agudos asociados a con un efecto de masa, como cefalea, fotofobia o reducciones del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar tratamiento sintomático que incluya reemplazo hormonal según lo clínicamente indicado. Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® en combinación con durvalumab, dependiendo de la severidad [ver Dosis y administración (2.2)].

IMJUDO® con durvalumab

Ocurrió hipofisitis inmunomediada en el 1 (4/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. 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 corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Dos pacientes también necesitaron terapia endocrina.

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjo hipofisitis inmunomediada en el 1.3 % (8/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.5%). Los eventos dieron lugar a la discontinuación permanente en 1 paciente. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 6 pacientes con hipofisitis inmunomediada; de ellos, 2 de los 8 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Cuatro pacientes necesitaron también tratamiento endocrino.

Trastornos tiroideos: IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar trastornos tiroideos inmunomediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Iniciar la terapia de reemplazo hormonal para el hipotiroidismo o instituir el manejo médico del hipertiroidismo según esté clínicamente indicado. Suspender o interrumpir IMJUDO® en combinación con durvalumab según la severidad [ver Dosis y administración (2.2)].

Tiroiditis:

IMJUDO® con durvalumab

Se produjo tiroiditis inmunomediada en el 1.5% (6/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. 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 necesitó tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia, incluyendo terapia de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador.

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjo tiroiditis inmunomediada en el 1.2 % (7/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino. Los eventos se resolvieron en 2 de los 7 pacientes y uno de ellos dio lugar a una discontinuación permanente. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes (2/7) con tiroiditis inmunomediada, mientras que todos los pacientes requirieron terapia endocrina.

Hipertiroidismo:

IMJUDO® con durvalumab

Se produjo hipertiroidismo inmunomediado en el 4.6% (18/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0.3%). Los eventos se resolvieron en 15 de los 18 pacientes. Dos pacientes (2/18) necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Diecisiete pacientes requirieron otra terapia, (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador).

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjo hipertiroidismo inmunomediado en el 5 % (30/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.2 %). Los eventos se resolvieron en 21 de los 30 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 5 pacientes (5/30) con hipertiroidismo inmunomediado, mientras que 28 pacientes (28/30) requirieron tratamiento endocrino.

Hipotiroidismo:

IMJUDO® con durvalumab

Ocurrió hipotiroidismo inmunomediado en el 11% (42/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. Los eventos se resolvieron en 5 de los 42 pacientes. Un paciente recibió tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador).

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjo hipotiroidismo inmunomediado en el 8.6 % (51/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.5 %). Se requirieron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes (2/51) y todos los pacientes requirieron terapia endocrina.

Diabetes mellitus tipo 1: Diabetes mellitus tipo 1, que puede presentarse con cetoacidosis diabética: Supervisar a los pacientes para detectar hiperglicemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según lo clínicamente indicado. Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® en combinación con durvalumab según la severidad [ver Dosis y administración (2.2)].

IMJUDO® con durvalumab

Dos pacientes (0.5%; 2/388) tuvieron eventos de hiperglicemia que requirió tratamiento con insulina, que no se había resuelto en el último seguimiento.

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjo diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada en el 0.5 % (3/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.3 %). Todos los pacientes requirieron tratamiento endocrino.

Nefritis con disfunción renal inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar nefritis inmunomediada.

IMJUDO® con durvalumab

Se produjo nefritis inmunomediada en el 0.1% (4/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0.5%). Los eventos se resolvieron en 3 de los 4 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis inmunomediada; de estos, 3 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjo nefritis inmunomediada en el 0.7 % (4/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.2 %). Los eventos se resolvieron en 1 de los 4 pacientes y dieron lugar a la discontinuación permanente en 3 pacientes. Todos los pacientes con nefritis inmunomediada precisaron corticosteroides sistémicos.

Reacciones dermatológicas inmunomediadas

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar erupción cutánea o dermatitis inmunomediadas. Se ha presentado dermatitis exfoliativa, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con anticuerpos bloqueadores del CTLA-4 y PD-1/L-1. Los emolientes tópicos y/o corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar las erupciones cutáneas leves a moderadas. Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® en combinación con durvalumab, dependiendo de la severidad [ver Dosis y administración (2.2)].

IMJUDO® con durvalumab

Se produjo erupción cutánea o dermatitis inmunomediada en el 4.9% (19/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0.3%) y Grado 3 (1.5%). Los eventos se resolvieron en 13 de los 19 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con erupción cutánea o dermatitis inmunomediada; de estos, 12 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente recibió otros inmunosupresores.

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjeron erupciones cutáneas o dermatitis inmunomediadas en el 7.2 % (43/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.3 %). Los eventos se resolvieron en 32 de los 43 pacientes y dieron lugar a la discontinuación permanente en 2 pacientes. Todos los pacientes que presentaron erupciones cutáneas o dermatitis inmunomediadas necesitaron corticosteroides sistémicos.

Pancreatitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar pancreatitis inmunomediada.

IMJUDO® con durvalumab

Ocurrió pancreatitis inmunomediada en el 2.3% (9/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0.3%) y Grade 3 (1.5%). Los eventos se resolvieron en 6 de los 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 9 pacientes, y de estos, 7 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas inmunomediadas se produjeron con una incidencia inferior al 1%, cada una en pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab o se notificaron con el uso de otros Inhibidores del punto de control inmunológico.

Cardíacas/vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Del sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia grave (incluyendo exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Puede ocurrir uveítis, iritis, y otras toxicidades inflamatorias oculares, Algunos casos se puede asociar a desprendimiento de la retina. Se pueden presentar diversos grados de alteración visual que incluyen ceguera. Si ocurre uveítis en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar la posibilidad de síndrome similar a Vogt-Koyanagi-Harada, ya que este puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida de la visión permanente.

Gastrointestinales: Gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y trastornos del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas, incluyendo falla renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunológicas): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, y trombocitopenia inmunitaria.

5.2. Reacciones relacionadas con la perfusión

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas o que ponen en peligro la vida.

Supervisar para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión. Interrumpir, reducir la velocidad o discontinuar en forma permanente IMJUDO® y durvalumab según la severidad [ver Dosis y administración (2.2)]. Para reacciones Grado 1 o 2 relacionadas con la perfusión, considerar la posibilidad de usar pre-medicación con las dosis posteriores.

IMJUDO® con durvalumab

Ocurrieron reacciones relacionadas con la perfusión en 10 (2.6%) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab.

IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 2.9 % (17/596) de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.3 %).

5.3. Toxicidad embriofetal

Según los resultados de los estudios en animales y su mecanismo de acción, IMJUDO® puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, el bloqueo de CTLA-4 se asocia con una mayor incidencia de pérdida de embarazo.

Aconseje a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IMJUDO® y durante los 3 meses siguientes a la última dosis de IMJUDO® [ver Uso en poblaciones específicas (7.1, 7.3)].

6. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se comentan en forma más detallada en otras secciones de la etiqueta.

- Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
- Reacciones relacionadas con la perfusión [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

6.1. Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en Advertencias y precauciones reflejan la exposición a IMJUDO® 300 mg en combinación con durvalumab 1500 mg en 388 pacientes del estudio HIMALAYA. En el estudio

HIMALAYA los pacientes recibieron IMJUDO® 300 mg administrado como perfusión intravenosa única en combinación con durvalumab 1500 mg el mismo día, seguido de durvalumab cada 4 semanas.

Los datos también reflejan la exposición a IMJUDO® 75 mg en combinación con durvalumab 1500 mg y regímenes de quimioterapia con platino basados en la histología en la población de seguridad combinada (N=596) de 330 pacientes en POSEIDON [ver Estudios clínicos (11.1)] y 266 pacientes en CASPIAN que recibieron hasta cuatro ciclos de platino-etopósido más durvalumab 1500 mg con tremelimumab-actl 75 mg cada 3 semanas, seguido de durvalumab 1500 mg cada 4 semanas (un régimen no aprobado para el cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso). De estos pacientes, el 64 % recibió el máximo de 5 dosis de IMJUDO® y el 79 % recibió al menos 4 dosis.

En esta población de seguridad combinada, las reacciones adversas más frecuentes (> 20 %) fueron náuseas (37 %), disminución del apetito (25 %) y fatiga (22 %). En esta población de seguridad combinada, las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 (> 10 %) más frecuentes fueron neutropenia (39 %), leucopenia (21%), linfopenia (20 %), anemia (20 %), hiponatremia (14 %), aumento de la lipasa (12 %) y trombocitopenia (11 %).

Los datos descritos en esta sección reflejan la exposición a IMJUDO® en pacientes con uHCC incluidos en el estudio HIMALAYA y en pacientes con NSCLC metastásico enrolados en el estudio POSEIDON.

Carcinoma hepatocelular

Carcinoma hepatocelular no resecable (uHCC) - HIMALAYA

La seguridad de IMJUDO® administrado en combinación con durvalumab fue evaluado en un total de 388 pacientes con uHCC en HIMALAYA, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, [ver Estudios clínicos (11.1)].

Los pacientes que recibieron IMJUDO® 300 mg administrado como una perfusión intravenosa en combinación con durvalumab 1500 mg en el mismo día, seguido por durvalumab cada 4 semanas o sorafenib 400 mg dado oralmente dos veces por día.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41% de los pacientes quienes recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab. Las reacciones adversas graves en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron hemorragia (6%), diarrea (4%), sepsis (2.1%), neumonía (2.1%), erupción cutánea (1.5%), vómito (1.3 %), insuficiencia renal aguda (1.3 %) y anemia (1.3 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 8 % de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluida 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 frecuentes (que se produjeron en $\geq 20\%$ 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 ($\geq 1\%$) 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 $\geq 1\%$ 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 5 resume las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab en el estudio HIMALAYA.

Tabla 5. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes en el estudio HIMALAYA

Reacción adversa	IMJUDO® y durvalumab N = 388		Sorafenib N = 374	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ¹	27	6	45	4.3
Dolor abdominal ¹	20	1.8	24	4
Náuseas	12	0	14	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ¹	32	2.8	57	12
Prurito	23	0	6	0.3
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	17	1.3	18	0.8
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga ¹	26	3.9	30	6
Pirexia ¹	13	0.3	9	0.3
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10	0.3	4.3	0
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ¹	14	0	6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ¹	22	2.6	17	0.8

¹ Representa un compuesto de varios términos relacionados.

La Tabla 6 resume las alteraciones de laboratorio que se produjeron en pacientes tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab en el estudio HIMALAYA.

Tabla 6: Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el inicio, producidas en $\geq 20\%$ de los pacientes en el estudio HIMALAYA

Alteración de laboratorio	IMJUDO® y durvalumab		Sorafenib	
	Cualquier grado ¹ (%) ²	Grado 3 ¹ o 4 (%) ²	Cualquier grado ¹ (%) ²	Grado 3 ¹ o 4 (%) ²
Química				
Aspartato Aminotransferasa aumentada	63	27	55	21
Alanina Aminotransferasa aumentada	56	18	53	12
Sodio disminuido	46	15	40	11
Bilirrubina aumentada	41	8	47	11
Fosfatasa alcalina aumentada	41	8	44	5
Glucosa aumentada	39	14	29	4
Calcio disminuido	34	0	43	0.3
Albúmina disminuida	31	0.5	37	1.7

Alteración de laboratorio	IMJUDO® y durvalumab		Sorafenib	
	Cualquier grado ¹ (%) ²	Grado 3 ¹ o 4 (%) ²	Cualquier grado ¹ (%) ²	Grado 3 ¹ o 4 (%) ²
Potasio aumentado	28	3.8	21	2.6
Creatinina aumentada	21	1.3	15	0.9
Hematología				
Hemoglobina disminuida	52	4.8	40	6
Linfocitos disminuidos	41	11	39	10
Plaquetas disminuidas	29	1.6	35	3.1
Leucocitos disminuidos	20	0.8	30	1.1

¹ Clasificado según NCI CTCAE versión 4.03.

² Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medida de laboratorio inicial y al menos una durante el estudio: IMJUDO® con durvalumab (rango: 367-378) y sorafenib (rango: 344-352).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

NSCLC metastásico – POSEIDON

La seguridad de IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino en pacientes con NSCLC metastásico se evaluó en POSEIDON (NCT03164616), un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico y controlado de forma activa. Un total de 330 pacientes recibieron IMJUDO® (≥ 30 kg de peso corporal recibieron 75 mg y ≤ 30 kg de peso corporal recibieron 1mg/kg) en combinación con durvalumab 1500 mg y regímenes de quimioterapia con platino basados en la histología [ver Estudios clínicos (11.2)]. De estos pacientes, el 66 % recibió hasta el máximo de 5 dosis de IMJUDO® y el 79 % recibió al menos 4 dosis. El tratamiento se continuó con durvalumab como agente único (o con durvalumab y pemetrexed basado en la histología para pacientes no escamosos, según la decisión del investigador) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa o previa o con afecciones médicas que requirieran corticosteroides sistémicos o inmunosupresores [ver Estudios clínicos (11.2)].

La mediana de edad de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino fue de 63 años (rango: 27 a 87); 80 % varones; 61 % blancos, 29 % asiáticos, 58 % ex fumadores, 25 % fumadores actuales y 68 % ECOG de rendimiento 1.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 44 % de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino. Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en al menos el 2 % de los pacientes fueron neumonía (11%), anemia (5 %), diarrea (2.4 %), trombocitopenia (2.4 %), pirexia (2.4 %) y neutropenia febril (2.1%). Se produjeron reacciones adversas mortales en un total del 4.2 % de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino. Estas incluyen hepatitis, nefritis, miocarditis, pancreatitis (todas en el mismo paciente), muerte (2 pacientes), sepsis (2 pacientes), neumonitis (2 pacientes), lesión renal aguda (2 pacientes), neutropenia febril (1 paciente), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1 paciente), disnea (1 paciente), muerte súbita (1 paciente) e ictus isquémico (1 paciente).

La discontinuación permanente de IMJUDO® o durvalumab debido a una reacción adversa ocurrió en el 17 % de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente de IMJUDO® o durvalumab en > 2 % de los pacientes incluyeron neumonía.

Se produjeron interrupciones o retrasos de la dosificación de IMJUDO® y durvalumab debido a una reacción adversa en el 41 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción o el retraso de la dosis de IMJUDO® y durvalumab en > 1 % de los pacientes incluyeron anemia,

leucopenia/disminución del recuento de glóbulos blancos, neumonía, neumonitis, colitis, diarrea, hepatitis, erupción cutánea, astenia, aumento de la amilasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la lipasa, disminución del recuento de neutropenia/neutrófilos y disminución del recuento de trombocitopenia/plaquetas.

Las reacciones adversas más frecuentes (ocurrieron en ≥ 20 % de los pacientes) fueron náuseas, fatiga, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, erupción cutánea y diarrea. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 (≥ 10 %) fueron neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, aumento de la lipasa, hiponatremia y trombocitopenia.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas en POSEIDON.

Tabla 7. Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con NSCLC que recibieron IMJUDO® en el estudio POSEIDON

Reacción adversa	IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino N = 330		Quimioterapia basada en platino N = 333	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva ^a	12	0	8	0.3
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	42	1.8	37	2.1
Diarrea	22	1.5	15	1.5
Constipación	19	0	24	0.6
Vómitos	18	1.2	14	1.5
Estomatitis ^b	10	0	6	0.3
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^c	13	0	2.1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ^d	27	2.4	10	0.6
Alopecia	10	0	6	0
Prurito	11	0	4.5	0
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio				
Fatiga/Atenia ^e	36	5	32	4.5
Pirexia ^f	19	0	8	0
Edema ^g	10	0	10	0.6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^h	29	0.6	22	1.5
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	28	1.5	25	1.2
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ⁱ	17	8	12	4.2
Infecciones del tracto respiratorio superior ^j	15	0.6	9	0.9
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza ^k	11	0	8	0.6

^a Incluye tos y tos productiva.

^b Incluye inflamación de mucosas y estomatitis.

^c Incluye aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre e hipotiroidismo.

^d Incluye eczema, eritema, dermatitis, erupción medicamentosa, eritema multiforme, penfigoide, erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción pustulosa.

^e Incluye astenia y fatiga.

^f Incluye aumento de la temperatura corporal, hiperpirexia, hipertermia y pirexia.

^g Incluye edema facial, edema localizado y edema periférico.

^h Incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor espinal.

ⁱ Incluye infección del tracto respiratorio inferior, neumonía por pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana.

^j Incluye laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior.

^k Incluye dolor de cabeza, migraña.

La Tabla 8 resume las anomalías de laboratorio en POSEIDON.

Tabla 8: Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 10\%$) que empeoraron respecto al inicio en pacientes con NSCLC que recibieron IMJUDO® en el estudio POSEIDON

Anormalidad de laboratorio ¹	IMJUDO® con Durvalumab y quimioterapia basada en platino ²		Quimioterapia basada en platino ³	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Química				
Aumento de la lipasa	35	14	25	5
Hiponatremia	55	13	50	11
Hipernatremia	15	0	14	0
Aumento de la amilasa	41	9	25	6
Hipopotasemia	21	7	17	2.8
Hiperglucemia	42	6	37	3.1
Aumento de ALT	64	6	56	4.7
Aumento de AST	63	5	55	2.2
Aumento de la creatinina en sangre	89	4.0	83	1.9
Aumento de la fosfatasa alcalina	33	3.4	26	1.2
Aumento de la gamma glutamil transferasa	38	2.2	35	4.7
Hiperpotasemia	49	2.2	35	2.8
Disminución de la albúmina	27	1.9	18	0.9
Hipocalcemia	58	0.9	49	0.9
Hipomagnesemia	12	4	23	0
Bilirrubinemia	16	0.9	8	0.3
Hematología				
Neutropenia	71	37	69	32
Anemia	84	24	84	25
Leucopenia	77	21	81	18
Linfopenia	67	20	60	19
Trombocitopenia	53	11	54	12

¹ Calificados según la versión 4.03 de CTCAE del NCI.

² El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 45 a 326 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor postratamiento.

³ El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 43 a 323 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor postratamiento.

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento. Esto permite una vigilancia continua del balance beneficio-riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Para Perú: Informar al correo electrónico patientsafety.peru@astrazeneca.com o al teléfono 6101515 (Anexo 1 y luego Anexo 3).

7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1. Embarazo

Resumen del riesgo

Según hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, IMJUDO® puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada [ver Farmacología clínica (9)]. No hay datos disponibles sobre el uso de IMJUDO® en mujeres embarazadas. En estudios con animales, el bloqueo de CTLA-4 se asocia con un mayor riesgo de rechazo inmunitario del feto en desarrollo y muerte fetal (ver Datos).

Se sabe que la inmunoglobulina humana G2 (IgG2) atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, IMJUDO® tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Informar a las mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto.

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

Datos

Datos en animales

En un estudio de reproducción, la administración de tremelimumab a simias cynomolgus preñadas durante el periodo de organogénesis no se asoció a toxicidad materna ni a efectos sobre el desarrollo embrionario a niveles de exposición aproximadamente 4 a 31 veces más altos que los observados con un rango de dosis recomendada de 75mg a 300 mg basada en el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés). La CTLA-4 desempeña un papel en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica materna hacia el feto para preservar las pérdidas de embarazo, los pesos fetales o las anomalías esqueléticas, viscerales o externas o los pesos de seleccionados y en la regulación inmunológica del recién nacido. En un modelo murino de embarazo, el bloqueo de CTLA-4 dio como resultado un aumento de las reabsorciones y una reducción de los fetos vivos. Ratonés genéticamente modificados acoplados heterocigotos para CTLA-4 (CTLA-4+/-) dieron a luz a crías CTLA-4+/- y crías deficientes en CTLA-4 (homocigotos negativos, CTLA-4-/-) que parecían saludables al nacer. La descendencia homocigota negativa para CTLA-4-/- desarrolló signos de un trastorno linfoproliferativo y murió a las 3 o 4 semanas de edad con destrucción de tejido multiorgánico. Según su mecanismo de acción, la exposición fetal a tremelimumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos inmunomediados o alterar la respuesta inmunológica normal.

7.2. Lactancia

Resumen del riesgo

No existen datos sobre la presencia de tremelimumab en la leche humana, sus efectos en el lactante o en la producción de leche. La IgG materna es conocida por estar presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada en el niño lactante a IMJUDO®. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en el niño lactante, se recomienda a las mujeres lactantes no alimentar al seno durante el tratamiento con IMJUDO® y por 3 meses después de la última dosis. Consulte la Información de prescripción de los agentes administrados en combinación con IMJUDO® para conocer las recomendaciones de lactancia, según corresponda.

7.3. Mujeres y hombres con potencial reproductivo

IMJUDO® puede causar daño fetal al administrarse a una mujer embarazada [ver Uso en poblaciones específicas (7.1)].

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con IMJUDO®.

Anticoncepción

Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IMJUDO® y durante 3 meses después de la última dosis. Consulte la Información de prescripción de los agentes administrados en combinación con IMJUDO® para conocer la duración recomendada de la anticoncepción, según corresponda.

7.4. Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de tremelimumab en pacientes pediátricos.

7.5. Uso geriátrico

De los 393 pacientes con uHCC tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab, 50% de los pacientes tenían 65 años o eran mayores y 13% de los pacientes tenían 75 años o más. No han sido observadas diferencias en general en la seguridad o efectividad de IMJUDO® entre los pacientes de 65 años o mayores y los adultos más jóvenes.

De los 330 pacientes con NSCLC metastásico tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, 143 (43 %) pacientes tenían 65 años o más y 35 (11 %) pacientes tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes.

8. DESCRIPCIÓN

Tremelimumab, un antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), que bloquea el anticuerpo monoclonal humano IgG2, el cual se produce por tecnología ADN recombinante en un cultivo de suspensión celular NS0 y tiene un peso molecular de 149 kDa.

IMJUDO® (Tremelimumab) inyectable es una solución estéril transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla en un vial de dosis única para perfusión intravenosa después de la dilución. IMJUDO® contiene tremelimumab a una concentración de 20 mg/mL en un vial de dosis única de 25 mg/1.25 mL o de 300 mg/15 mL.

Cada mL contiene 20 mg de tremelimumab, y edetato disódico (0.09 mg), histidina (0.68 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (3.3 mg), polisorbato 80 (0.2 mg), trehalosa (76 mg*), y agua para inyección USP. El pH es aproximadamente 5.5.

*Equivalente a Trehalosa dihidrato 84 mg.

9. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo Farmacoterapéutico: Anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos de anticuerpos; Otros anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos de anticuerpos.

Código ATC: L01FX20

9.1. Mecanismo de acción

CTLA-4 es un regulador negativo de la actividad de las células T. Tremelimumab es un anticuerpo monoclonal que se une a CTLA-4 y bloquea la interacción con sus ligandos CD80 y CD86, liberando la inhibición de la activación de células T mediada por CTLA-4. En modelos tumorales de ratón sinérgicos, el bloqueo de la actividad de CTLA-4 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral y un aumento de la proliferación de células T en los tumores.

9.2. Farmacodinámica

La relación exposición-respuesta y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y eficacia de tremelimumab no se han caracterizado por completo.

9.3. Farmacocinética

La farmacocinética de tremelimumab se estudió en pacientes con otros tumores sólidos luego de la administración de dosis de 1 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg (1 a 10 veces la dosis recomendada aprobada) administrada una vez cada 4 semanas. para 4 dosis. Se evaluó la farmacocinética de tremelimumab en dosis única de 300 mg en pacientes con HCC.

El AUC de tremelimumab aumentó proporcionalmente de 1 mg/kg a 10 mg/kg cada 4 semanas (1 a 10 veces la dosis recomendada aprobada) y el estado estacionario se alcanzó aproximadamente a las 12 semanas.

Distribución

La media geométrica (% coeficiente de variación [CV%]) de tremelimumab para el volumen de distribución central (V1) y periférico (V2) fue de 3.45 (24%) y 2.66 (34%) L, respectivamente.

Eliminación

La semivida terminal media geométrica (CV%) de tremelimumab fue de 16.9 días (19 %) después de una dosis única y de 18.2 días (19 %) durante el estado de equilibrio. El aclaramiento medio geométrico (CV%) de tremelimumab fue de 0.286 l/día (32 %) después de una dosis única y de 0.263 l/día (32 %) durante el estado de equilibrio.

Poblaciones Específicas

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tremelimumab según el peso corporal (34 a 149 kg), la edad (18 a 87 años), el sexo, la raza (blanco, negro, asiático, nativo de Hawái,

isleño del Pacífico o indio americano), niveles de albúmina sérica (0.3 a 396 g/L), niveles de lactato deshidrogenasa (12 a 5570 U/L), PD-L1 soluble (67 a 349 pg/mL), tipo de tumor (NSCLC, HCC) disfunción orgánica incluyendo insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30 a 89 mL/min) e insuficiencia hepática de leve a moderada (bilirrubina < 3 x ULN y cualquier AST).

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CLcr de 15 a 29 mL/min) o la insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 x LSN y cualquier AST) sobre la farmacocinética de tremelimumab.

9.4. Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de ADA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de ADA en otros estudios, incluidos los de tremelimumab.

En el estudio HIMALAYA, de los 182 pacientes que fueron tratados con una dosis única de tremelimumab en combinación con durvalumab una vez cada 4 semanas de terapia y evaluables para la presencia de ADA frente a tremelimumab en la semana 0 y semana 4 predosis, 11 % (20/182) de pacientes positivos para anticuerpos anti-tremelimumab. Entre los 20 pacientes que dieron positivo para ADA, el 40 % (8/20) dio positivo para anticuerpos neutralizantes contra tremelimumab. No se identificó ningún efecto clínicamente significativo de los anticuerpos anti-tremelimumab sobre la farmacocinética o la seguridad de tremelimumab; sin embargo, se desconoce el efecto de los ADA y los anticuerpos neutralizantes sobre la eficacia de tremelimumab.

En el estudio POSEIDON, de los 278 pacientes con ADA evaluables que fueron tratados con IMJUDO® 75 mg durante un máximo de cinco dosis en combinación con durvalumab 1500 mg y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas y evaluados para detectar la presencia de ADA frente a tremelimumab-actl en la semana 0, la semana 3 y la semana 12 antes de la dosis, el 14 % (38/278) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos antitremelimumab-actl. Entre los 38 pacientes que dieron positivo para ADA, el 82 % (31/38) dio positivo para anticuerpos neutralizantes contra tremelimumab-actl. No se identificó ningún efecto clínicamente significativo de los anticuerpos antitremelimumab-actl en la farmacocinética o la seguridad de tremelimumab-actl; sin embargo, se desconoce el efecto de los ADA sobre la eficacia de tremelimumab-actl.

10. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

10.1. Carcinogénesis, Mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico y genotóxico de tremelimumab.

No se han realizado estudios de fertilidad con tremelimumab en animales-actl.

11. ESTUDIOS CLÍNICOS

11.1. Carcinoma hepatocelular metastásico (HCC)

Carcinoma hepatocelular no resecable (uHCC) - HIMALAYA

La eficacia de IMJUDO® en combinación con durvalumab se evaluó en el estudio HIMALAYA (NCT03298451), un estudio aleatorizado (1:1:1), abierto y multicéntrico en pacientes con uHCC confirmado que no habían recibido tratamiento sistémico previo para HCC. Los pacientes fueron

aleatorizados a uno de los dos brazos de investigación (IMJUDO® más durvalumab o durvalumab) o sorafenib. El tratamiento del estudio consistió en IMJUDO® como una perfusión intravenosa única de 300 mg en combinación con durvalumab 1500 mg el mismo día, seguido de durvalumab cada 4 semanas; durvalumab 1500 mg cada 4 semanas; 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 IMJUDO® se basa en pacientes aleatorizados al brazo de IMJUDO® más durvalumab frente al brazo de sorafenib. La aleatorización se estratificó por invasión macrovascular (IMV) (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 incluyó a pacientes con estadio C o B del BCLC (no elegibles para terapia locorregional). El estudio excluyó a los pacientes con coinfección de hepatitis viral B y hepatitis C, hemorragia gastrointestinal (GI) activa o previamente documentada en los últimos 12 meses, ascitis que hubiera requerido intervención no farmacológica en los últimos 6 meses, encefalopatía hepática en los últimos 12 meses antes del inicio del tratamiento, y 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, fue requerida 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 global (SG) entre el brazo de IMJUDO® más durvalumab frente al 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 IMJUDO® más durvalumab 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 %), etnicidad desconocida (1%), ECOG PS 0 (62 %); Child-Pugh Class score A (99 %), invasión macrovascular (26 %), diseminación extrahepática (53 %), hepatitis B de etiología viral (31 %), hepatitis C (27 %), no infectada (42 %).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 9 y la Figura 1.

Tabla 9. Resultados de la eficacia del estudio HIMALAYA

Punto final	IMJUDO® y durvalumab(N=393)	Sorafenib (N=389)
OS		
Número de muertes (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
Promedio de OS (meses) (IC 95%)	16.4 (14.2-19.6)	13.8 (12.3-16.1)
HR (IC 95%) ¹	0.78 (0.66, 0.92)	
Valor de p ^{2,3}	0.0035	
PFS		
Número de eventos (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
Promedio de PFS (meses) (IC 95%)	3.8 (3.7-5.3)	4.1 (3.7-5.5)

HR (IC 95%) ¹	0.90 (0.77-1.05)	
ORR		
ORR % (95% CI) ^{4,5}	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		
Promedio de DoR (meses) (95% CI)	22.3 (13.17-NR)	18.4 (6.5-26.0)
% con duración ≥ 6 meses	82.3	78.9
% con duración ≥ 12 meses	65.8	63.2

¹ HR (IMJUDO® y durvalumab frente a sorafenib) basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

² Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

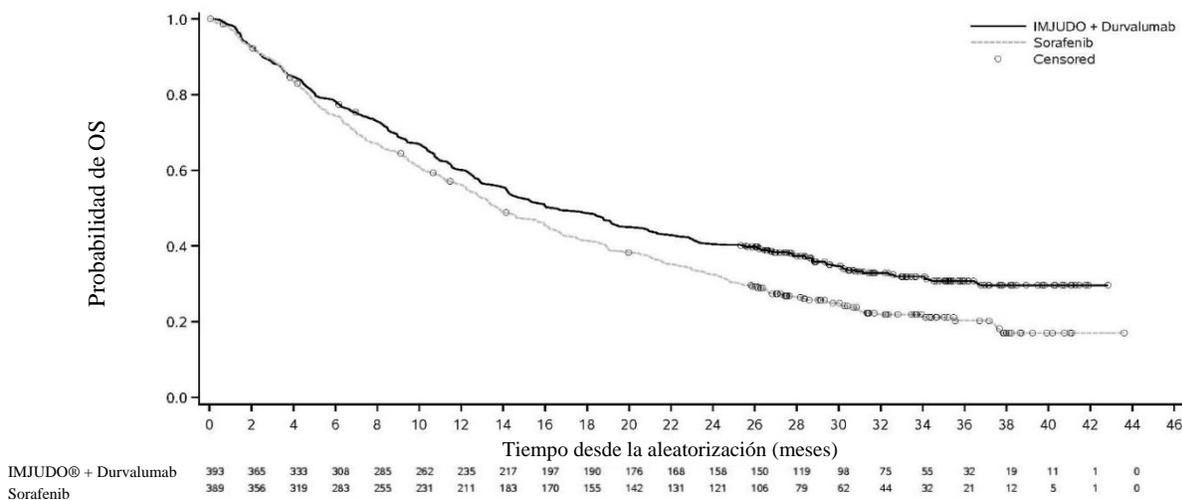
³ Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo O'Brien Fleming y el número real de eventos observados, el límite para declarar significación estadística para IMJUDO® y durvalumab frente a sorafenib fue 0.0398 (Lan y DeMets 1983).

⁴ Respuesta completa confirmada o respuesta parcial.

⁵ Basado en el método de Clopper-Pearson.

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

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la OS



11.2. NSCLC metastásico

Cáncer de pulmón de células no pequeñas NSCLC metastásico - POSEIDON

La eficacia de IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino en pacientes con NSCLC metastásico no tratados previamente sin mutación sensibilizante del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ni aberraciones tumorales genómicas de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) se investigó en POSEIDON, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado activamente y abierto (NCT03164616). Los pacientes elegibles tenían un estado de rendimiento de 0 o 1 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y no debían haber recibido quimioterapia previa ni ningún otro tratamiento sistémico para el NSCLC metastásico. La elección de la quimioterapia basada en platino quedó a discreción del investigador, teniendo en cuenta el cálculo de la depuración de creatinina. No fueron

elegibles los pacientes con metástasis cerebrales activas y/o no tratadas; antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa; trastornos autoinmunes, incluidos trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente documentados; uso de inmunosupresores sistémicos en los 14 días anteriores a la primera dosis del tratamiento, excepto dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos.

La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 en células tumorales (TC) ($TC \geq 50\%$ vs. $TC < 50\%$), estadio de la enfermedad (estadio IVA vs. estadio IVB) e histología (no escamosa vs. escamosa).

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir IMJUDO® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino según los regímenes indicados a continuación, durvalumab y quimioterapia basada en platino (un régimen no aprobado para el NSCLC metastásico), o quimioterapia basada en platino. La evaluación de la eficacia para el NSCLC metastásico se basó en la comparación entre:

- IMJUDO® 75 mg (o 1mg/kg para pacientes < 30 kg) con durvalumab 1500 mg y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab 1500 mg cada 4 semanas como agente único. Se administró una quinta dosis de IMJUDO® 75 mg (o 1 mg/kg para pacientes < 30 kg) en la Semana 16 en combinación con la dosis 6 de durvalumab.
- Quimioterapia basada en platino cada 3 semanas como monoterapia durante 4 ciclos. Los pacientes podían recibir 2 ciclos adicionales (un total de 6 ciclos después de la aleatorización), según indicación clínica, a criterio del investigador.

Los pacientes recibieron IMJUDO® y durvalumab en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia basados en platino:

- NSCLC no escamoso
 - Pemetrexed 500 mg/m² con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos
- NSCLC escamoso
 - Gemcitabina 1000 o 1250 mg/m² los días 1 y 8 con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 el día 1 cada 3 semanas durante 4 ciclos
- NSCLC no escamoso y escamoso
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² los Días 1, 8 y 15 con carboplatino AUC 5-6 el Día 1 cada 3 semanas durante 4 ciclos

IMJUDO® se administró hasta un máximo de 5 dosis. Durvalumab y pemetrexed basado en la histología continuaron cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de durvalumab en monoterapia más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según determinado por el investigador. A los pacientes con progresión de la enfermedad durante la monoterapia con durvalumab se les dio la opción de ser tratados de nuevo con 4 ciclos adicionales de IMJUDO® en combinación con durvalumab. Las evaluaciones del tumor se realizaron en la semana 6, en la semana 12 y, a partir de entonces, cada 8 semanas.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia general (OS) de IMJUDO® y durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino en comparación con la quimioterapia basada en platino sola. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta general (ORR) y la duración de la respuesta (DoR). La PFS, la ORR y la DoR se evaluaron mediante una revisión central independiente ciega (BICR) de acuerdo con RECIST v1.1.

Un total de 675 pacientes fueron aleatorizados para recibir IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino (n=338) o quimioterapia basada en platino (n=337). La mediana de edad fue de 63 años

(rango: 27 a 87), el 46 % de los pacientes tenían ≥ 65 años, el 77 % eran varones, el 57 % eran blancos, el 34 % asiáticos, el 0.3 % nativos de Hawai u otras islas del Pacífico, el 3 % indios americanos o nativos de Alaska, el 2 % negros o afroamericanos, el 4% de otra raza, el 79 % eran ex fumadores o fumadores actuales, el 34 % ECOG PS 0 y el 66 % ECOG PS 1. El treinta y seis por ciento tenía histología escamosa, el 63 % histología no escamosa, el 29 % expresión de PD-L1 TC ≥ 50 %, el 71 % expresión de PD-L1 TC < 50 %.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 10 y la Figura 2.

Tabla 10. Resultados de eficacia de POSEIDON

	IMJUDO® con durvalumab y quimioterapia basada en platino (n=338)	Quimioterapia basada en platino (n=337)
OS¹		
Número de muertes (%)	251 (74)	285 (85)
Mediana de OS (meses) (CI del 95 %)	14.0 (11.7, 16.1)	11.7 (10.5, 13.1)
HR (CI del 95 %)	0.77 (0.65, 0.92)	
valor p ²	0.00304	
PFS¹		
Número de eventos (%)	238 (70)	258 (77)
Mediana de PFS (meses) (CI del 95 %)	6.2 (5.0, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)
HR (CI del 95 %)	0.72 (0.60, 0.86)	
valor p ²	0.00031	
ORR % (CI del 95 %)³	39 (34, 44)	24 (20, 29)
Mediana de DoR (meses) (CI del 95 %)	9.5 (7.2, NR)	5.1 (4.4, 6.0)

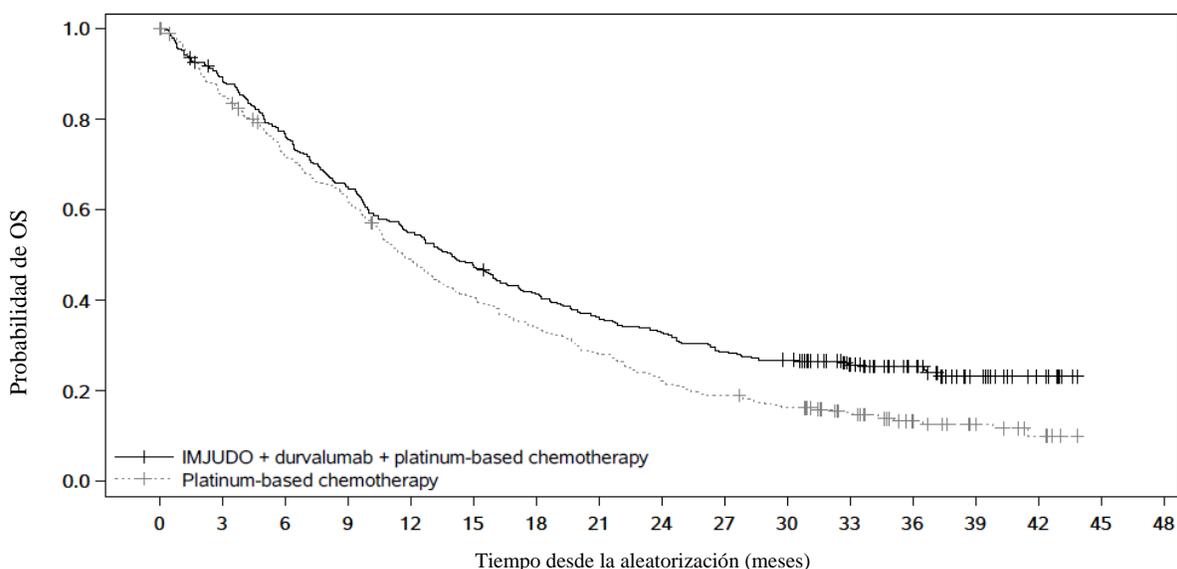
¹ Los resultados de PFS/OS se basan en análisis planificados que se realizaron 25/45 meses, respectivamente, después del inicio del estudio.

²Valores p de 2 lados basados en pruebas de rango logarítmico estratificados por PD-L1, histología y estadio de la enfermedad y comparadas con un valor límite de 0.00735 para PFS y 0.00797 para OS.

³ Respuestas confirmadas con intervalos de confianza de Clopper-Pearson del 95 %.

NR=No Alcanzado, CI=Intervalo de Confianza

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la OS en POSEIDON



Número de pacientes en riesgo																
Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO® + durvalumab + quimioterapia basada en platino																
	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Quimioterapia basada en platino																
	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

12. FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

IMJUDO® (tremelimumab) es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla, suministrada en una caja de cartón que contiene un vial de dosis única en las siguientes presentaciones:

- 25 mg/1.25 mL
- 300 mg/15 mL

Almacenar en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C en la caja de cartón original para protegerlo de la luz.

No congelar. No agitar.

Mantener fuera del alcance de los niños.

12.1. Vida útil

No sobrepasar la fecha de caducidad indicada en el envase.

12.2. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de concentrado para solución para perfusión, con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio violeta de apertura fácil (flip-off), que contiene 25 mg de tremelimumab. Contenido del envase: 1 vial.

Vial de vidrio Tipo 1 de concentrado para solución para perfusión, con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio azul oscuro de apertura fácil (flip-off), que contiene 300 mg de Tremelimumab. Contenido del envase: 1 vial.

13. INFORMACIÓN DE ASESORÍA AL PACIENTE

Recomendar al paciente que lea el inserto para el paciente.

Reacciones adversas inmunomediadas

Informar a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas inmunomediadas que pueden requerir tratamiento con corticosteroides e interrupción o discontinuación de IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo [ver Advertencias y precauciones (5.1)]:

- Neumonitis: Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si presentan tos nueva o empeoramiento, dolor en el pecho, o dificultad para respirar.
- Colitis: Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si presentan diarrea, sangre o moco en las heces, o dolor abdominal severo.
- Hepatitis: Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si presentan ictericia, náuseas severas o vómito, dolor al lado derecho del abdomen, letargia, o aparición fácil de hematomas o sangrado.
- Endocrinopatías: Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si presentan signos o síntomas de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia adrenal, diabetes mellitus tipo 1, o hipofisitis.
- Nefritis: Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si presentan signos o síntomas de nefritis.
- Reacciones dermatológicas: Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si presentan signos o síntomas de reacciones dermatológicas severas.
- Pancreatitis: Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de signos o síntomas de pancreatitis.
- Otras reacciones adversas inmunomediadas: Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si presentan signos o síntomas de meningitis aséptica, trombocitopenia inmunitaria, miocarditis, anemia hemolítica, miositis, uveítis, queratitis y miastenia grave.

Reacciones relacionadas con la perfusión:

- Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si presentan signos o síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

Toxicidad embriofetal:

- Advertir a las mujeres en edad reproductiva que IMJUDO® puede causar daño al feto e informar a su proveedor de cuidado de la salud sobre un embarazo conocido o sospechado [ver Advertencias y precauciones (5.3) and Uso en poblaciones específicas (7.1, 7.3)].
- Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de IMJUDO® [ver Uso en poblaciones específicas (7.3)].

Lactancia:

- Recomendar a las pacientes de sexo femenino no amamantar mientras estén tomando IMJUDO® y por 3 meses después de la última dosis [ver Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (7.2)].

14. Información adicional

Para Ecuador:

Fabricado por: Vetter Pharma, Ravensburg, Alemania.

Acondicionado por: AstraZeneca AB, Södertälje, Suecia.

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

Fecha de preparación de esta versión: 11 de octubre de 2023

Versión en español: Doc ID-004998069 v.5.0

Versión en inglés: Doc ID-004998067 v.5.0

Documento de referencia: USPI 11/2022 y 6/2023 (Doc ID-005006613 v. 4.0 y 5.0)

IMJUDO® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

©AstraZeneca 2023