



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-1-47-2002-000236-21-3

VISTO el EX-1-47-2002-000236-21-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A solicita la autorización de nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IMFINZI / DURVALUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN, aprobado por Certificado N° 59.066.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A la autorización nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IMFINZI / DURVALUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN, aprobado por Certificado N° 59.066.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2021-85810991-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Información para el Paciente que consta en el Anexo IF-2021-85810849-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los prospectos e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000236-21-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.09.28 10:45:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.28 10:45:36 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

IMFINZI®

Durvalumab 50 mg/ml

Solución inyectable para infusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:

Composición del Producto Farmacéutico (500 mg/vial) vial 10 ml: Durvalumab 500 mg. Excipientes: L-Histidina; Clorhidrato de L-Histidina monohidratado; α,α -Trehalosa dihidratada; Polisorbato 80; Agua para Inyección (WFI).

Composición del Producto Farmacéutico (120 mg/vial) vial 2,4 ml: Durvalumab 120 mg. Excipientes: L-Histidina; Clorhidrato de L-Histidina monohidratado; α,α -Trehalosa dihidratada; Polisorbato 80; Agua para Inyección (WFI).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, anticuepros monoclonales

Código ATC: L01XC28

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (NSCLC de sus siglas en inglés non-small cell lung cancer):

IMFINZI® está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC irreseccable localmente avanzado cuya enfermedad no ha progresado después de la terapia de quimiorradiación con platino.

Cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, de sus siglas en inglés: small cell lung cancer)

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

La expresión de la proteína ligando-1 (PD-L1) de muerte celular programada es una respuesta inmune adaptativa que ayuda a los tumores a evadir su detección y eliminación por el sistema inmune. PD-L1 se puede inducir por señales inflamatorias (p.ej., IFN-gamma) y se puede expresar tanto en células tumorales como en células inmunes asociadas a tumores en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea la función y la activación de los linfocitos T a través de la interacción con PD-1 y CD80 (B7.1). Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad, la proliferación y la producción de citocinas de los linfocitos T citotóxicos.

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1 κ) de alta afinidad, completamente humano, que bloquea selectivamente la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80 (B7.1) mientras deja intacta la interacción PD-1/PD-L2. Durvalumab no induce citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). El bloqueo selectivo de las interacciones PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 mejora las respuestas inmunes antitumorales. Estas respuestas antitumorales pueden dar como resultado la eliminación del tumor.

En estudios preclínicos, el bloqueo de PD-L1 produjo un aumento de la activación de los linfocitos T y una disminución del tamaño tumoral.

Eficacia y seguridad clínica

En los estudios clínicos en NSCLC y ES-SCLC se evaluaron dosis de durvalumab de 10 mg/kg cada 2 semanas o de 1500 mg cada 4 semanas. Según el modelado y la simulación de la exposición, las relaciones entre exposición y seguridad y las comparaciones de los datos de exposición y eficacia, no se prevén diferencias clínicamente significativas en la eficacia y seguridad entre las dosis de durvalumab de 10 mg/kg cada 2 semanas y la de 1500 mg cada 4 semanas.

Estudio PACIFIC - NSCLC localmente avanzado

La eficacia de IMFINZI® se evaluó en el estudio PACIFIC, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, en 713 pacientes con NSCLC irreseccable localmente avanzado histológicamente o citológicamente confirmado. Los pacientes habían completado al menos 2 ciclos de quimiorradiación definitiva con platino entre 1 y 42 días antes del inicio del estudio y tenían un estado de performance ECOG de 0 o 1. Noventa y tres por ciento de los pacientes habían recibido una dosis total de 54 a 66 Gy de radiación. El estudio excluyó pacientes con progresión de la enfermedad después de la terapia de quimiorradiación, pacientes con enfermedad autoinmune activa o documentada hasta 2 años antes del inicio del estudio; antecedente de inmunodeficiencia; antecedentes de reacciones adversas inmunomediadas graves; afecciones médicas que requirieron inmunosupresión sistémica, excepto la dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos; tuberculosis activa, infección por el virus de la hepatitis B o C o por VIH o pacientes que recibieron vacunas vivas atenuadas 30 días antes o después del inicio de IMFINZI®. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir 10 mg/kg de IMFINZI® (n= 476) o 10 mg/kg de placebo (n= 237) por infusión intravenosa cada 2 semanas hasta 12 meses, toxicidad inaceptable o progresión confirmada de la enfermedad. La aleatorización se estratificó por sexo, edad (< 65 años vs. ≥ 65 años) y tabaquismo (fumador vs. no fumador). A los pacientes con control de la enfermedad a los 12 meses se les dio la opción de un nuevo tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas.

Se balancearon adecuadamente las características demográficas e iniciales entre los grupos del estudio. Las variables demográficas iniciales de la población general del estudio fueron las siguientes: hombres (70%), edad ≥ 65 años (45%), caucásicos (69%), asiáticos (27%), otros (4%), fumadores activos (16%), ex-fumador (75%) y nunca fumador (9%), OMS/ECOG PS 0 (49%), OMS/ECOG PS 1 (51%).

Las características de la enfermedad fueron las siguientes: Estadio IIIA (53%), Estadio IIIB (45%), subgrupos histológicos: escamoso (46%), no escamoso (54%), expresión de PD-L1 en células tumorales (TC) ≥ 25% (22%), expresión PD-L1 en TC < 25% (41%). (El estado de PD-L1 se analizó retrospectivamente en 451 pacientes con muestras disponibles, tomadas antes de la terapia de quimiorradiación concurrente).

Los dos objetivos primarios del estudio fueron la supervivencia global (OS de sus siglas en inglés: Overall Survival) y la supervivencia libre de progresión (PFS de sus siglas en inglés: Progression Free Survival) de IMFINZI® frente a placebo. Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron PFS, la tasa de respuesta objetiva (ORR de sus siglas en inglés: Objective Response Rate), la duración de la respuesta (DoR de sus siglas en inglés: Duration of Response) y el tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia (TTDM de sus siglas en inglés: time to death or metastasis). PFS, ORR, DoR y TTDM fueron evaluados por el comité de revisión central independiente cegado (BICR) de conformidad con RECIST V1.1.

El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la OS en el grupo tratado con IMFINZI® en comparación con el grupo placebo [HR = 0,68 (IC

95%: 0,53, 0,87), $p = 0,00251$]. En el grupo tratado con IMFINZI® no se alcanzó la mediana de OS, mientras que en el grupo placebo fue alcanzada con una mediana de OS de 28,7 meses. El estudio demostró una mejoría estadística y clínicamente significativa de la PFS en el grupo tratado con IMFINZI® en comparación con el grupo con placebo [Hazard ratio (HR)= 0.52 (IC 95%: 0.42, 0.65), $p < 0.0001$]. La mediana de PFS fue de 16,8 meses para el grupo tratado con IMFINZI® y de 5,6 meses para el grupo placebo. Ver la Tabla 1 y la Figura 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio PACIFIC

	IMFINZI® (N= 476)	Placebo (N= 237)
OS		
Número de muertes (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)
Mediana de OS (meses) (IC 95%)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)
HR (IC 95%)	0,68 (0,53; 0,87)	
2- sided p-value	0,0251	
OS a 24 meses (%) (IC 95%)	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,8%)
Valor p	0,005	
PFS		
Nª de eventos (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)
Mediana de PFSª (meses) (IC 95%)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
HR (IC 95%)	0,52 (0,42; 0,65)	
Valor p	$p < 0,0001$	
PFS a 12 meses (%) (IC 95%)	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3 % (29,0%; 41,7%)
Nª de eventos (%)	182 (38,2%)	126 (53,2%)
Mediana de TTDM (meses) (IC 95%)	28,3 (24,0; 34,9)	16,2 (12,5;21,1)
HR (IC 95%)	0,53 (0,41; 0,68)	
Valor p	$p < 0,0001$	
TFST^d		
Nº de eventos	267 (56,1%)	169 (71,3%)
Mediana de TFST (meses) (IC 95%)	21,0 (16,6; 25,5)	10,4 (8,3; 12,5)
HR (IC 95%)	0,58 (0,47; 0,72)	
Valor p	$p < 0,0001$	
ORR ^e n (%) (IC 95%)	133 (30,0%) (25,79%; 34,53%)	38 (17,8%) (12,95%, 23,65%)
Valor p	$p < 0,001$	
Respuesta completa n (%)	8 (1,8%)	1 (0,5%)
Respuesta Parcial n (%)	125 (28,2%)	37 (17,4%)
Mediana de DoR (meses)	NR	18,4

	IMFINZI® (N= 476)	Placebo (N= 237)
(IC 95%)	(27,4; NR)	(6,7; 24,5)

^a El análisis de OS, PFS2 y su análisis actualizado de TTDM, TFST, ORR y DoR fue realizado aproximadamente 13 meses después del análisis primario de PFS.

^b PFS2 se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la segunda progresión (definida por la práctica clínica local estándar) o la muerte.

^cTTDM se define como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la primera fecha de metástasis a distancia o la muerte en ausencia de metástasis a distancia. La metástasis a distancia se define como cualquier lesión nueva que se encuentre fuera del campo de radiación según RECIST 1.1 o que se haya confirmado mediante biopsia.

^dTFST se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha inicial de la primera terapia posterior después de la interrupción del tratamiento, o la muerte.

^e Con base en un subgrupo de la población ITT con enfermedad medible al inicio del estudio de acuerdo con RECIST v1.1; IMFINZI® (N= 443), Placebo (N= 213), evaluado dentro de los 0-42 días después de la quimiorradiación concurrente y antes del inicio de la droga en estudio NR = no alcanzado

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la OS

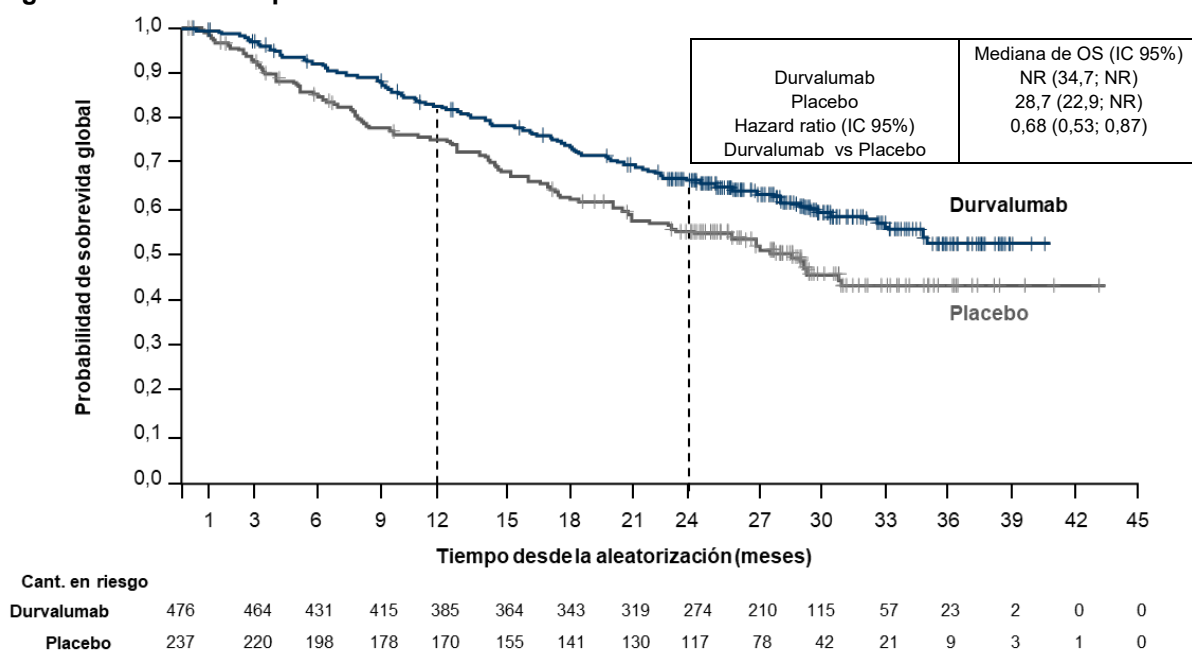
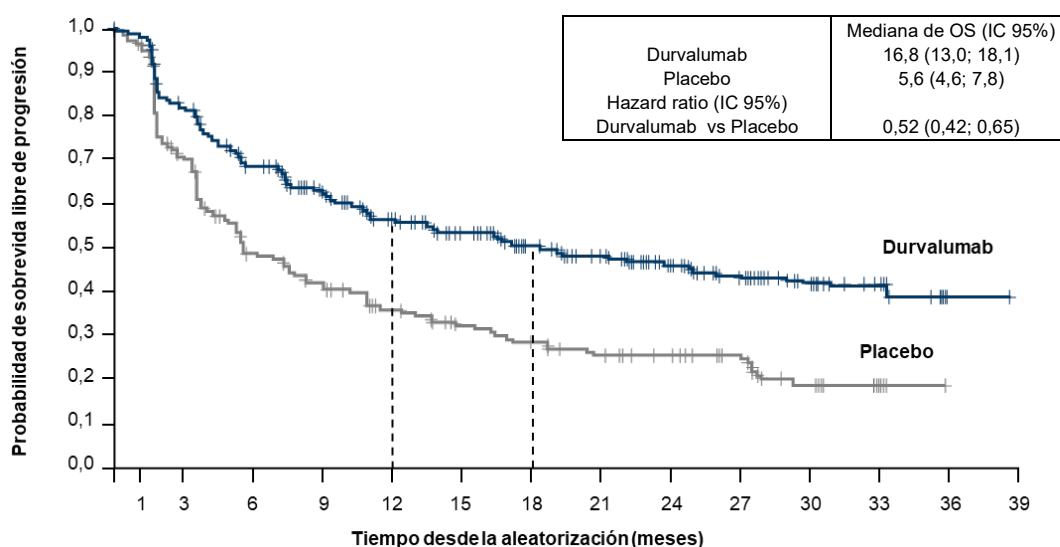


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la PFS



Número de pacientes en riesgo

Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

La mejoría de OS y la PFS a favor de los pacientes tratados con IMFINZI® en comparación con los que recibieron placebo se observaron sistemáticamente a través de los subgrupos predefinidos analizados. Los análisis de sensibilidad de OS y PFS demostraron un efecto de tratamiento consistente con el observado en el análisis primario.

Resultados reportados por el paciente

Los síntomas, la función y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) reportados por el paciente se obtuvieron utilizando EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ LC13). LC13 y C30 se evaluaron al inicio del estudio, cada 4 semanas durante las primeras 8 semanas y, posteriormente, cada 8 semanas hasta la finalización del período de tratamiento o la interrupción del medicamento del estudio debido a toxicidad o progresión de la enfermedad. La adherencia fue alta y muy similar entre los grupos de tratamiento con IMFINZI® y placebo.

Al inicio del estudio, no se observaron diferencias en los síntomas, la función y la HRQoL reportadas por los pacientes entre los grupos con IMFINZI® y placebo. Durante el estudio y hasta la semana 48, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los grupos de tratamiento con IMFINZI® y placebo en los síntomas, el funcionamiento y la HRQoL (evaluada por una diferencia mayor o igual a 10 puntos).

Estudio CASPIAN - SCLC

CASPIAN fue un estudio diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI® en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino. CASPIAN fue un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico en 805 pacientes sin tratamiento previo con ES-SCLC con un estado funcional de la OMS / ECOG de 0 o 1, adecuado para recibir un régimen de quimioterapia con platino como tratamiento de primera línea para SCLC, con esperanza de vida ≥ 12 semanas, con metástasis cerebrales asintomáticas o

tratadas, al menos una lesión diana según RECIST 1.1 y función adecuada de órganos y médula ósea. El estudio excluyó pacientes con antecedentes de radioterapia en tórax; antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa; trastornos autoinmunes incluyendo síndrome paraneoplásico (SNP) activo o autoinmune previamente documentado o trastornos inflamatorios; uso de inmunosupresores sistémicos dentro de los 14 días anteriores al primer dosis del tratamiento, excepto la dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos; tuberculosis o hepatitis B o C activa o infección por VIH; o pacientes que reciben vacuna viva atenuada dentro de los 30 días anteriores o posteriores al inicio de IMFINZI®.

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

Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir:

- Brazo 1: IMFINZI® 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopósido y carboplatino o cisplatino
- Brazo 2: IMFINZI® 1500 mg + etopósido y carboplatino o cisplatino.
- Brazo 3: Carboplatino (AUC 5 o 6 mg / ml / min) o cisplatino (75-80 mg / m²) en día 1 y etopósido (80-100 mg / m²) por vía intravenosa en los días 1, 2 y 3 de cada 21 días ciclo de entre 4 y 6 ciclos.

Para los pacientes asignados al azar a los brazos 1 y 2, se utilizó etopósido y carboplatino o cisplatino limitado a 4 ciclos en un programa cada 3 semanas posterior a la asignación al azar. Se continuó IMFINZI® en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La administración de la monoterapia con IMFINZI® se permitió más allá de la progresión de la enfermedad, si el paciente estaba clínicamente estable y derivaba en un beneficio clínico según lo determinado por el investigador.

A los pacientes asignados al azar en el brazo 3, se les permitió recibir un total de hasta 6 ciclos de etopósido y carboplatino o cisplatino. Después de completar la quimioterapia, se permitió irradiación craneal profiláctica (PCI) solo en el brazo 3 según el criterio del investigador.

Las evaluaciones tumorales se realizaron en la semana 6 y la semana 12 desde la fecha de aleatorización y luego cada 8 semanas hasta la progresión objetiva confirmada de la enfermedad. Las evaluaciones de supervivencia se realizaron cada 2 meses después de la interrupción del tratamiento.

El objetivo primario del estudio fueron la supervivencia global (OS) de IMFINZI® + quimioterapia (Brazo 2) versus quimioterapia sola (Brazo 3) e IMFINZI® + tremelimumab + quimioterapia (Grupo 1) frente a quimioterapia sola (Grupo 3). El objetivo secundario principal fue la supervivencia libre de progresión (PFS). Otros objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR), OS a los 18 meses y PFS a los 6 y 12 meses y resultados percibidos por el paciente (PRO). PFS y ORR se evaluaron utilizando la evaluación de los investigadores según RECIST v1.1.

En un análisis interino planificado, IMFINZI® + quimioterapia (brazo 2) versus quimioterapia (brazo 3) cumplió con el objetivo primario desde la OS. Los resultados se resumen a continuación.

La demografía y las características basales de la enfermedad estaban bien balanceadas entre los dos brazos del estudio (268 pacientes en el brazo 2 y 269 pacientes en el brazo 3). Los datos demográficos basales de la población general del estudio fue la siguiente: hombres (69,6%), edad ≥ 65 años (39,6%), mediana 63 años (rango: 28 a 82 años), blanco (83,8%), asiático (14,5%), negro o africano americano (0,9%), otro (0,6%), no hispano o latino (96,1%), fumador actual o pasado (93,1%), nunca fumador (6,9%), WHO / ECOG PS 0 (35,2%), WHO / ECOG PS 1 (64,8%), Etapa IV 90,3%; 24,6% de los pacientes recibieron cisplatino y 74,1% de los pacientes recibieron carboplatino. En el brazo 3, el 56,8% de los pacientes recibió 6

ciclos de quimioterapia y el 7,8% de los pacientes recibieron PCI. El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en OS con IMFINZI® + quimioterapia (brazo 2) versus quimioterapia sola (brazo 3) [HR = 0,73 (95% IC: 0,591; 0,909), p = 0,0047]. IMFINZI® + quimioterapia demostraron una mejora en SLP versus quimioterapia sola [HR = 0,78 (IC 95%: 0,645, 0,936) valor p nominal = 0,0078]. Ver Tabla 2 y Figuras 3 y 4.

Tabla 2 – Resultados de eficacia para el estudio CASPIAN

	Brazo 2: IMFINZI® + etopósido y carboplatino o cisplatino (N=268)	Brazo 3: etopósido y carboplatino o cisplatino (N=269)
OS		
Nº de muertes (%)	155 (57,8)	181 (67,3)
Mediana de OS (meses) (IC 95%)	13,0 (11,5; 14,8)	10,3 (9,3; 11,2)
HR (IC 95%) ^d	0,73 (0,591; 0,909)	
valor de p ^c	0,0047	
OS a 12 meses (%) (IC 95%)	53,7 (47,4; 59,5)	39,8 (33,7; 45,8)
OS a 18 meses (%) (IC 95%)	33,9 (26,9; 41,0)	24,7 (18,4; 31,6)
PFS		
Nº de eventos (%)	226 (84,3%)	233 (86,6)
Mediana de PFS (meses) (IC 95%)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)
HR (IC 95%) ^d	0,78 (0,645; 0,936)	
valor de p ^b	0,0078	
PFS a 6 meses (%) (IC 95%)	45,4 (39,3; 51,3)	45,6 (39,3; 51,7)
PFS a 12 meses (%) (IC 95%)	17,5 (13,1; 22,5)	4,7 (2,4; 8,0)
ORR N (%)^a	182 (67,9)	155 (57,6)
Respuesta completa N(%)	6 (2,2)	2 (0,7)
Respuesta parcial N(%)	176 (65,7)	153 (56,9)
Odds ratio (IC 95%) ^e	1,56 (1,095; 2,218)	
Valor de p ^b	0,0136	
Mediana de DoR (meses) (IC 95%)^a	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)
DoR a 12 meses (%) ^a	22,7	6,3

^a Respuesta objetiva confirmada.

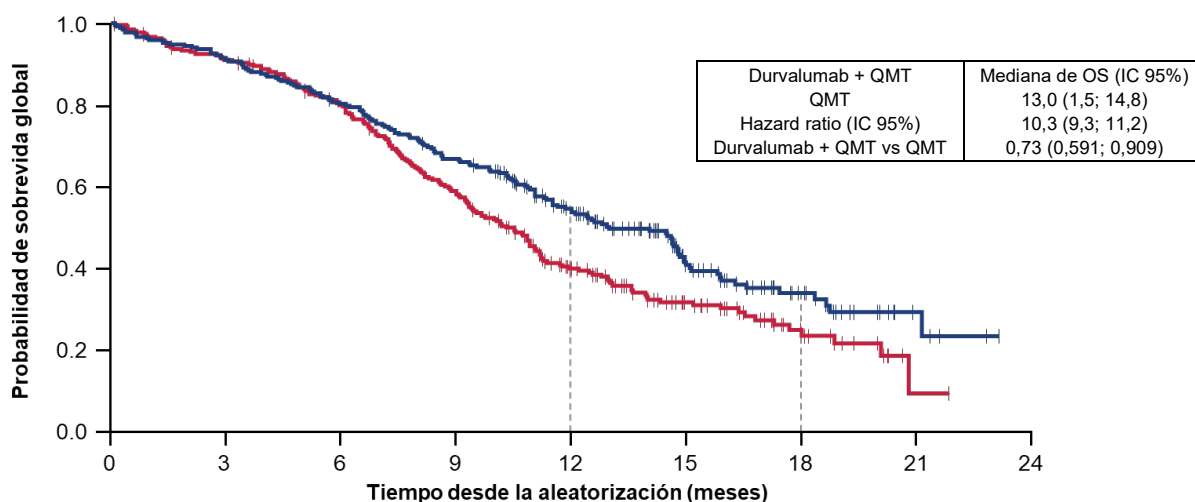
^b Valor de p nominal. PFS se incluyó en la jerarquía del procedimiento de prueba múltiple (MTP) en el segundo nivel. No se pudo probar dentro del MTP, ya que el brazo 2 fue necesario para lograr significancia estadística antes de renunciar a PFS. ORR no se incluyó en el MTP.

^c Basado en función del gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo O'Brien Fleming con el número real de eventos observados, los límites para declarar significancia estadística son 0,0178 para un 4% alfa general (Lan^o y^oDeMets 1983).

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

^e El análisis se realizó utilizando un modelo de regresión logística que se ajusta para la terapia de platino planificada en el ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) con un IC del 95% calculado por el perfil de la probabilidad.

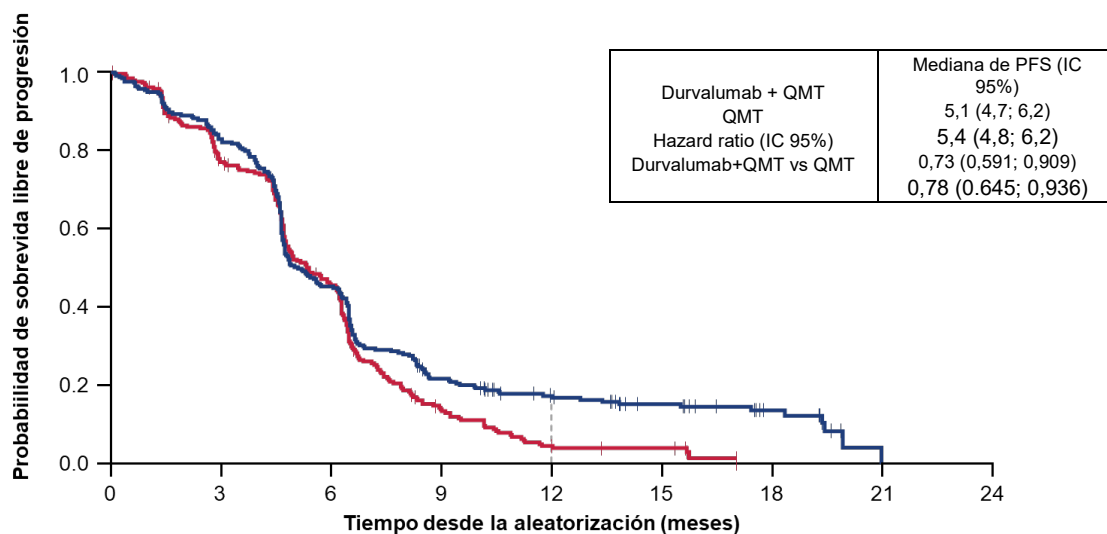
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la OS



Número de pacientes en riesgo

Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Durvalumab + Quimioterapia	268	244	214	177	116	57	25	5	0
Quimioterapia	269	242	209	153	82	44	17	1	0

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la PFS



Número de pacientes en riesgo

Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Durvalumab+ Quimioterapia	268	220	119	54	34	22	10	0	0
Quimioterapia	269	194	109	30	9	7	0	0	0

Análisis de subgrupos

Las mejoras en la OS a favor de los pacientes que reciben IMFINZI® + quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola, se observaron consistentemente en todos los subgrupos preespecificados basados en datos

demográficos, región geográfica, uso de carboplatino o cisplatino y características de la enfermedad.

Resultados informados por el paciente

Fueron recolectados los síntomas informados por el paciente, la función y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) usando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). Ambos cuestionarios fueron administrados hasta la segunda progresión de la enfermedad (PFS2) o muerte (lo que ocurriera primero). Al inicio del estudio, el paciente informó síntomas, funcionamiento o puntajes de HRQoL que fueron comparables entre los brazos del estudio. El cumplimiento fue del 60% o más durante 84 semanas en IMFINZI® + quimioterapia y 20 semanas en el brazo de quimioterapia solamente.

Retraso en el tiempo hasta el deterioro de los síntomas, del funcionamiento y del estado de salud global / QoL:

IMFINZI® + quimioterapia demostró una mejoría al retrasar el tiempo de deterioro en una amplia gama de síntomas informados por el paciente, función y estado de salud global / calidad de vida en comparación con quimioterapia sola (ver Tablas 3 y 4)

Tabla 3 – Retraso en la mediana de tiempo hasta el deterioro del estado de salud general / QoL y la función (EORTC QLQ-C30)^a

	Tiempo de deterioro (meses) Brazo 2 (N=261) vs Brazo 3 (N=260)
Estado de salud general	8,4 vs. 7,2 0,81 (0,63; 1,05); p=0,1166
Físico	8,5 vs. 6,5 0,75 (0,58; 0,97); p=0,0276
Cognitivo	8,4 vs. 6,0 0,61 (0,47; 0,78); p=0,0276
de rol	7,4 vs. 5,9 0,71 (0,55; 0,90); p=0,0059
Emocional	12,9 vs. 7,3 0,61 (0,46; 0,80); p=0,0003
Social	7,6 vs. 6,2 0,70 (0,55; 0,90); p=0,00048

^a valores de p para el tiempo hasta el deterioro basados en la prueba de log-rank estratificada y que no se ajustaron para multiplicidad

Tabla 4: Retraso en la mediana del tiempo hasta el deterioro de los síntomas (EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13)^a

	Retraso en el tiempo de deterioro (meses) Brazo 2 (N=261) vs. Brazo 3 (N=260)
Tos	9,3 vs. 7,7 0,78 (0,60; 1,03); p=0,0747
Disnea (QLQ-C30)	9,0 vs. 7,4 0,75 (0,57; 0,99); p=0,0406
Disnea (QLQ-LC13)	0,5 vs. 5,5 0,79 (0,63; 1,01); p=0,0578
Dolor	7,8 vs. 6,7 0,79 (0,62; 1,02); p=0,0718
Dolor de Pecho	10,6 vs. 7,8 0,76 (0,58; 1,00); p=0,0464
Dolor de brazo o de hombro	9,9 vs. 7,5 0,70 (0,54; 0,92); p=0,0088
Dolor de otras partes del cuerpo	7,8 vs. 6,4 0,72 (0,56; 0,92); p=0,0096
Fatiga	5,5 vs. 4,3 0,82 (0,65; 1,03); p=0,0835
Insomnio	8,6 vs. 7,3

	0,75 (0,57; 0,98); p=0,0349
Pérdida de apetito	8,3 vs. 6,6 0,70 (0,54; 0,90); p=0,0054
Constipación	11,1 vs. 7,3 0,65 (0,50; 0,86); p=0,0018
Diarrea	14,6 vs. 7,7 0,59 (0,44; 0,77); p=0,0002
Náuseas / vómitos	8,4 vs 6,6 0,80 (0,63; 1,03); p=0,0809
Hemoptisis	18,3 vs. 10,5 0,64 (0,47; 0,88); p=0,0049

^a valores de p para el tiempo hasta el deterioro basados en la prueba de log-rank estratificada y que no se ajustaron para multiplicidad

Cambio desde el inicio en síntomas de cáncer de pulmón durante 12 meses (modelo mixto para medidas repetidas):

IMFINZI® + quimioterapia mejoraron la pérdida de apetito al demostrar una diferencia estadísticamente significativa en el cambio medio desde el inicio versus la quimioterapia sola durante el período general de tiempo desde la aleatorización hasta 12 meses (diferencia de medias estimada -4.5; 99% IC -9.04, - 0,04; p = 0,009). Ambos brazos de tratamiento demostraron una reducción numérica de los síntomas en la tos, el dolor de pecho, la disnea y la fatiga durante el mismo período de tiempo.

Los resultados finales informados por el paciente deben interpretarse en el contexto del diseño del estudio abierto.

Propiedades farmacocinéticas:

La farmacocinética (PK de sus siglas en inglés Pharmacokinetics) de durvalumab se evaluó tanto para IMFINZI® como un agente único y en combinación con quimioterapia.

La farmacocinética de durvalumab se estudió en 2903 pacientes con tumores sólidos, y con dosis que oscilan entre 0.1 a 20 mg/kg administrados una vez cada dos, tres o cuatro semanas. La PK aumentó más que de manera proporcional a la dosis (PK no lineal) a dosis < 3 mg/kg y de manera proporcional a la dosis (PK lineal) a dosis ≥ 3 mg/kg. El estado de equilibrio se logró aproximadamente a las 16 semanas. Con base en el análisis de PK poblacional que incluyó 1878 pacientes con dosis de ≥ 10 mg/kg Q2W, la media geométrica del volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) fue de 5.64 L. El aclaramiento de durvalumab (CL) disminuyó con el tiempo, lo que resultó en una media geométrica de aclaramiento en estado de equilibrio (CL_{ss}) de 8.16 ml/h en el día 365; la disminución en CL_{ss} no se consideró clínicamente relevante. La semivida terminal (t_{1/2}), basada en el CL inicial, fue de aproximadamente 18 días. No hubo diferencia clínicamente significativa entre la PK de durvalumab como agente único y en combinación con quimioterapia.

Poblaciones especiales

Edad (19-96 años), peso corporal (31-149 Kg), sexo, estado positivo de anticuerpos anti-drogas (ADA), niveles de albúmina, niveles de LDH, niveles de creatinina, PD-L1 soluble, tipo de tumor, raza, insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CRCL) de 60 a 89 ml/min) insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (CRCL) de 30 a 59 ml/ min), insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ ULN y AST > ULN o bilirrubina > 1.0 a 1.5 × ULN y cualquier valor de AST), o el estado ECOG/OMS no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de durvalumab.

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CRCL 15 a 29 ml/ min) o la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina > 1.5 a 3 x ULN y cualquier valor de AST)

o insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3.0 x ULN y cualquier valor de AST) en la farmacocinética de durvalumab.

Adultos mayores:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos mayores (≥65 años).

De los 476 pacientes con NSCLC irreseccable localmente avanzado (población de eficacia primaria) tratados con IMFINZI[®], 215 pacientes tenían 65 años o más. No se reportaron diferencias globales clínicamente significativas en la seguridad entre pacientes ≥ 65 años y pacientes más jóvenes.

De los 265 pacientes con ES-SCLC tratados con IMFINZI[®] en combinación con quimioterapia, 101 (38%) pacientes tenían 65 años o más. No hubo en general, diferencias clínicamente significativas en seguridad o efectividad entre pacientes ≥ 65 años y pacientes menores.

Estudios de interacción medicamentosa

Se desconoce la interacción medicamentosa potencial de durvalumab.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de IMFINZI[®] como monoterapia está basada en datos combinados en 2280 pacientes tratados con 10 mg/kg de IMFINZI[®] cada 2 semanas o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluable para la presencia de anticuerpos anti-drogas (ADA). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) arrojaron resultados positivos para ADA emergentes al tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en el 0,5% (12/2280) de los pacientes. La presencia de ADA no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética o la seguridad.

En el estudio CASPIAN, de los 201 pacientes que fueron tratados con IMFINZI[®] 1500 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluable para la presencia de ADA, 0 (0%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento. Los tipos de EA reportados en pacientes positivo para durvalumab ADA fueron similares a los reportados en pacientes que fueron negativos para durvalumab ADA. El impacto de la ADA emergente del tratamiento en la farmacocinética y clínica la eficacia de durvalumab no fue evaluable ya que ninguna muestra de pacientes dio positivo para el tratamiento emergente durvalumab ADA.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, incluida la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente.

Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra IMFINZI[®] con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Toxicología en la reproducción

Como se ha reportado 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, y en modelos de embarazo alogénico en ratones se demostró que la interrupción de la señalización PD-L1 resulta en un aumento de la pérdida fetal. En estudios de reproducción en monos Cynomolgus, la administración de durvalumab desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 22 veces mayores que los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg de durvalumab (con base en el ABC) no se asoció con toxicidad materna o

efectos en el desarrollo embrionario fetal, el desenlace del embarazo o el desarrollo postnatal.

Toxicología y/o farmacología animal

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas en monos *Cynomolgus* sexualmente maduros con durvalumab de hasta 3 meses de duración no reportaron ningún efecto adverso que se considerara relevante para los humanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada de IMFINZI® depende de la indicación, tal como se presenta en la Tabla 5. IMFINZI® se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 5. Dosis recomendada de IMFINZI®

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI®	Duración del tratamiento
NSCLC localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas ^a	Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
ES-SCLC	1500 mg ^b en combinación con quimioterapia ^{c,d} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

^a Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis en base al peso, equivalente a IMFINZI® 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^b Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis según el peso, equivalente a IMFINZI® 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^c Administrar IMFINZI® antes de la quimioterapia, cuando se administre el mismo día.

^d Cuando IMFINZI® se administra en combinación con quimioterapia, consulte la información sobre la dosificación en la Información para Prescribir de etopósido y carboplatino o cisplatino.

No se recomienda el aumento escalonado o la reducción de la dosis de IMFINZI®. En general, suspender IMFINZI® en caso de reacciones adversas inmunológicas severas (Grado 3). Discontinuar IMFINZI® de manera permanente en caso de reacciones adversas inmunológicas potencialmente mortales (Grado 4), reacciones inmunológicas severas recurrentes (Grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o imposibilidad de disminuir la dosis de corticosteroides a 10 mg por día o menos de prednisona o su equivalente dentro de las 12 semanas de comenzar con corticosteroides.

Las guías para el manejo de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune se describen en la Tabla 6. Consultar la sección “Advertencias y Precauciones” para obtener más información sobre la monitorización y evaluación.

Tabla 6. Modificaciones del tratamiento recomendadas para IMFINZI® y recomendaciones de manejo

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI® Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario ^b
Neumonitis inmunomediada / Enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3- 5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5- 3 x ULN	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT >5 - ≤ 8 x ULN o bilirrubina total >3 - ≤ 5 x ULN		
	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo, Tiroiditis	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente

Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5-3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3-6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
Erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3		
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^d	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{c,e}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Miastenia gravis	Grado 3	Suspender la dosis ^c Discontinuar de manera permanente si no se resuelve a Grado ≤ 1 dentro de los 30 días o si hay signos de insuficiencia respiratoria o autónoma	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva

	Grado 4 o cualquier Grado con signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Discontinuar de manera	
Otras reacciones adversas inmunomediadas ^f	Grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 mg/kg/día a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 4	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	

- ^a Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.
- ^b Tras la mejoría a Grado ≤ 1 , se debe iniciar la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. Considerar aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar inmunosupresores sistémicos adicionales si hay empeoramiento o no hay mejoría.
- ^c Después de la suspensión, se puede reanudar el tratamiento con IMFINZI dentro de las 12 semanas si las reacciones adversas mejoran a Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día. IMFINZI debe discontinuarse de manera permanente en caso de reacciones adversas recurrentes de Grado 3, según corresponda.
- ^d Si no hay mejoría en un plazo de 2 a 3 días a pesar del uso de corticosteroides, iniciar inmediatamente una terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), debe iniciarse la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes, después de lo cual puede reanudarse el tratamiento con IMFINZI según el criterio clínico.
- ^e Discontinuar IMFINZI de manera permanente si la reacción adversa no se resuelve a Grado ≤ 1 en un plazo de 30 días o si hay signos de insuficiencia respiratoria.
- ^f Incluye trombocitopenia inmunitaria.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas.

Para las reacciones adversas no mediadas por el sistema inmune, mantener IMFINZI[®] en caso de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta Grado ≤ 1 o basal. IMFINZI[®] debe suspenderse para reacciones adversas Grado 4 (con la excepción de anormalidades de laboratorio de Grado 4, sobre las cuales la decisión de suspender debe basarse en los signos / síntomas clínicos que lo acompañan y según juicio clínico)

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI[®] en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI[®] no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años) (ver *Propiedades farmacodinámicas* y *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI[®] en pacientes con insuficiencia renal (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia hepática. IMFINZI® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:

Preparación de la solución

IMFINZI® se suministra como un vial de monodosis sin conservantes; se debe usar una técnica aséptica.

- Inspeccionar visualmente el medicamento para detectar partículas y cambios de la coloración. IMFINZI® es una solución transparente a opalescente, incolora o ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución es turbia, descolorida o se observan partículas visibles. No agitar el vial.
- Extraer el volumen requerido de los viales de IMFINZI® y transferirlo a una bolsa intravenosa (IV) que contenga cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5% para inyección. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. La concentración final de la solución diluida debe ser entre 1 mg/ml y 15 mg/ml. No congelar o agitar la solución.
- Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas.
- No ingresar en el vial nuevamente después de retirar el medicamento; administrar únicamente una dosis por vial.
- Descartar cualquier porción sin usar que quede en el vial.

Administración

- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 60 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de baja unión a proteínas y de 0.2 o 0.22 micras.
- No administrar junto con otros medicamentos en la misma línea para infusión.

Todo medicamento sin utilizar o material de desperdicio se debe eliminar según la normativa local.

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Consultar la *Posología y modo de administración*, Tabla 7 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas y el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas.

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® (ver *Reacciones adversas*). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. Los pacientes con sospecha de neumonitis se deben evaluar con imágenes radiográficas y se deben manejar tal y como se recomienda en *Posología y modo de administración*.

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis

y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis, incluyendo neumonitis inmunomediada y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con IMFINZI® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con IMFINZI® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® (ver *Reacciones adversas*). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®. La hepatitis inmunomediada se debe manejar tal y como se recomienda en *Posología y modo de administración*.

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® (ver *Reacciones adversas*). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea, y se deben manejar tal y como se recomienda en *Posología y modo de administración*.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Tiroiditis inmunomediados

Se presentaron hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con IMFINZI® (ver *Reacciones adversas*). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento, y se deben manejar tal y como se recomienda en *Posología y modo de administración*.

Insuficiencia suprarrenal inmunomediada

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI® (ver *Reacciones adversas*). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Se debe manejar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal sintomática tal y como se recomienda en *Posología y modo de administración*.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI® (ver *Reacciones adversas*). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1, que puede presentarse con cetoacidosis diabética. Se debe manejar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sintomática tal y como se recomienda en *Posología y modo de administración*.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI® (ver *Reacciones adversas*). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo. Se debe manejar a los pacientes con hipofisitis o hipopituitarismo sintomático tal y como se recomienda en *Posología y modo de administración*.

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® (*ver Reacciones adversas*). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®, y se debe manejar tal y como se recomienda en *Posología y modo de administración*.

Erupción inmunomediada

Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® (*ver Reacciones adversas*). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis, y se deben manejar tal y como se recomienda en *Posología y modo de administración*.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de IMFINZI®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas y se deben manejar tal y como se recomienda en *Posología y modo de administración*. Otras reacciones adversas inmunomediadas son: miastenia gravis, miocarditis, miositis, polimiositis y trombocitopenia inmunitaria.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con IMFINZI® (*ver Reacciones adversas*).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Durvalumab es una inmunoglobulina y las principales vías de eliminación de este anticuerpo son el catabolismo de proteínas a través del sistema reticuloendotelial o disposición mediada por la diana terapéutica, por lo tanto, no se han realizado estudios de farmacocinética (PK) formales de interacciones medicamentosas con durvalumab, ya que no se esperan interacciones medicamentosas fármaco-fármaco. La interacción PK fármaco-fármaco entre durvalumab y quimioterapia se evaluó en el estudio CASPIAN y no se identificó interacción farmacológica PK clínicamente significativa.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

En estudios de reproducción animal, la administración de durvalumab a monos *Cynomolgus* hembra preñadas desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 22 veces mayores que los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg de durvalumab (con base en el ABC) no se asoció con toxicidad materna o efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal, el desenlace del embarazo o el desarrollo postnatal (*ver Datos preclínicos sobre seguridad*). No hay datos sobre el uso de durvalumab en mujeres embarazadas. Con base su mecanismo de acción, durvalumab tiene el potencial de afectar el mantenimiento del embarazo y puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se sabe que las IgG1 humanas atraviesan la barrera placentaria. No se recomienda el uso de durvalumab durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la administración de la última dosis.

Lactancia

No hay información con respecto a la presencia de durvalumab en la leche humana, la absorción y los efectos en el lactante, o los efectos en la producción de leche. La IgG humana se excreta en la leche humana. En estudios de reproducción animal, la administración de durvalumab a monos *Cynomolgus* hembra preñadas se asoció con una baja excreción de durvalumab relacionada con la dosis en la leche materna. Debido a la posibilidad del desarrollo de reacciones adversas en lactantes con durvalumab, no se recomienda a las mujeres lactantes amamantar durante el tratamiento y al menos 3 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre los posibles efectos de durvalumab en la fertilidad en humanos. En estudios de toxicología de dosis repetidas con durvalumab en monos *Cynomolgus* sexualmente maduros de hasta 3 meses de duración, no se observaron efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

Con base en sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que durvalumab afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si los pacientes experimentan reacciones adversas que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se les debe aconsejar tener precaución al conducir o manejar maquinaria.

Incompatibilidades:

Durvalumab

No se han observado incompatibilidades entre IMFINZI® y cloruro de sodio 9 g/l (0.9%) o dextrosa 50 g/l (5%) en bolsas de polivinilcloruro o poliolefina IV.

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en *Instrucciones de uso, manipulación y eliminación*.

No administrar junto con otros medicamentos en la misma línea intravenosa.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de IMFINZI® como monoterapia se basa en datos agrupados sobre 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumores.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron: tos (21,5%), diarrea (16,3%) y erupción cutánea (16,0%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 7 enumera las reacciones adversas del conjunto de datos de seguridad en monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 7. Reacciones adversas en pacientes tratados con IMFINZI® en monoterapia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa al fármaco	Frecuencia de cualquier grado		Frecuencia de Grado 3 o 4	
Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos	Tos/Tos productiva	Muy frecuente	646 (21,5%)	Poco frecuente	11 (0,4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3,8%)	Poco frecuente	26 (0,9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3,1%)	Raro	2 (<0,1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0,6%)	Poco frecuente	4 (0,1%)
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la aspartato aminotransferasa o Aumento de la alanina aminotransferasa ^{a,b}	Frecuente	244 (8.1%)	Frecuente	69 (2.3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0,8%)	Poco frecuente	12 (0,4%)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12.7%)	Frecuente	53 (1.8%)
	Diarrea	Muy frecuente	491 (16.3%)	Poco frecuente	19 (0,6%)
	Colitis ^e	Poco Frecuente	28 (0.9%)	Poco frecuente	10 (0,3%)
Trastornos endócrinos	Hipotiroidismo ^f	Muy Frecuente	305 (10.1%)	Poco frecuente	5 (0,2%)
	Hipertiroidismo ^g	Frecuente	137 (4.6%)		0
	Tiroiditis ^h	Poco Frecuente	23 (0.8%)	Raro	2 (<0,1%)
	Insuficiencia adrenal	Poco frecuente	18 (0,6%)	Raro	3 (<0,1%)
	Hipofisitis / Hipopituitarismo	Raro	2 (<0,1%)	Raro	2 (<0,1%)
	Diabetes Mellitus Tipo 1	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
	Diabetes insípida	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	105 (3.5%)	Raro	3 (<0,1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1,3%)		0
	Nefritis ⁱ	Poco frecuente	9 (0,3%)	Raro	2 (<0,1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^j	Muy frecuente	480 (16,0%)	Poco frecuente	18 (0,6%)
	Prurito ^k	Muy frecuente	325 (10.8%)	Raro	1 (<0,1%)
	Sudoración nocturna	Frecuente	3 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
	Dermatitis	Poco frecuente	47 (1,6%)	Raro	2 (<0,1%)
	Penfigoide ^l	Raro	3 (<0,1%)		0
Trastornos cardíacos	Miocarditis	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio	Pirexia	Muy frecuente	414 (13.8%)	Poco frecuente	10 (0,3%)
	Edema	Frecuente	291	Poco	9

de la administración	periférico ^m		(9.7%)	frecuente	(0,3%)
Infecciones y infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ⁿ	Muy frecuente	407 (13.5%)	Poco frecuente	6 (0,2%)
	Neumonía ^{a,o}	Frecuente	269 (8.9%)	Frecuente	106 (3,5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2.1%)		0
	Infecciones dentales y de los tejidos blandos orales ^p	Frecuente	50 (1,7%)	Raro	1 (<0,1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1.6%)	Raro	2 (<0,1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Común	178 (5,9%)	Raro	2 (<0,1%)
	Miositis	Poco Común	6 (0,2%)	Raro	1 (<0,1%)
	Polimiositis	No determinado ^q		No determinado ^q	
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	No determinado ^r		No determinado ^r	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia inmunitaria ^a	Raro	2 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada a la infusión ^s	Frecuente	49 (1,6%)	Poco frecuente	5 (0,2%)

^a Incluyendo resultados fatales.

^b Incluye incremento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas y aumento de transaminasas.

^c Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.

^d Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor en flancos.

^e Incluye colitis, enteritis, enterocolitis y proctitis.

^f Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.

^g Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.

^h Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis y tiroiditis subaguda.

ⁱ Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.

^j Incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, eritema, eccema y erupción.

^k Incluye prurito generalizado y prurito.

^l Incluye penfigoide, dermatitis ampollosa y pénfigo. La frecuencia reportada en estudio completos y en curso es poco frecuente.

^m Incluye edema periférico e hinchazón periférica

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

^o Incluye infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por adenovirus, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por *Haemophilus*, neumonía por *Klebsiella*, neumonía necrosante, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.

^p Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.

^q Se observó polimiositis (fatal) en un paciente tratado con IMFINZI® en un estudio clínico patrocinado en curso, fuera del conjunto de datos agrupados: raro en cualquier grado, raro en grado 3 o 4 o 5.

^r Frecuencia reportada de estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos agrupados es rara, sin eventos en Grado > 2.

^s Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con inicio el día de la administración o 1 día después.

En la Tabla 8 se enumeran las anomalías de laboratorio reportadas en datos de seguridad para monoterapia con IMFINZI®

Tabla 8. Anomalías de laboratorio que empeoran con IMFINZI® en monoterapia

Anormalidad de laboratorio	N	Cualquier grado	Grado 3 o 4
Aumento de la alanina aminotransferasa	2866	813 (28,4%)	69 (2,4%)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	2858	891 (31,2%)	102 (3,6%)
Aumento de la creatinina sanguínea	2804	642 (22,9%)	13 (0,5%)
Aumento de la TSH > ULN y por encima del valor inicial	3006	566 (18,8%)	NA
Disminución de la TSH < LLN y por debajo del valor inicial	3006	545 (18,1%)	NA

LSN = límite superior de la normalidad; LIN = límite inferior de la normalidad

La seguridad de IMFINZI® en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC) y fue consistente con la monoterapia con IMFINZI® y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

A continuación, se muestra información sobre reacciones adversas significativas para IMFINZI® como monoterapia en el conjunto de datos de seguridad agrupados en todos los tipos de tumor (n = 3006).

Las pautas de manejo para estas reacciones adversas se describen en las secciones “Posología y Modo de Administración” y “Advertencias y Precauciones”.

Neumonitis inmunomediada

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI®, la neumonitis inmunomediada ocurrió en 92 pacientes (3,1%), incluido Grado 3 en 25 pacientes (0,8%), Grado 4 en 2 pacientes (<0,1%) , y Grado 5 en 6 pacientes (0,2%). El tiempo medio para el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron dosis altas en tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día), 2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina. IMFINZI® fue discontinuado en 38 pacientes. La resolución ocurrió en 53 pacientes. La neumonitis inmunomediada ocurrió con más frecuencia en pacientes en el estudio PACIFIC que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), en comparación con otros pacientes en la base de datos de seguridad combinada (1,8%)

En el estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC irresecable localmente avanzado (n= 475 en el grupo con IMFINZI® y n= 234 en el grupo con placebo) que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del estudio, se reportó neumonitis inmune mediada en 47 (9,9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y en 14 (6,0%) pacientes en el grupo con placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1,9%) pacientes en IMFINZI® frente a 6 (2,6%) pacientes con placebo y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes con IMFINZI® frente a 3 (1,3%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 46 días (rango: 2-342 días) frente a 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo con placebo. En el grupo tratado con IMFINZI®, 44 de los 51 pacientes

recibieron corticosteroides sistémicos, incluidos 28 pacientes que recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 2 pacientes también recibieron infliximab. En el grupo con placebo, 12 de los 16 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, incluidos 9 pacientes que recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). La resolución se produjo en 29 pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® frente a 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmunomediada

En pacientes que recibieron IMFINZI® en monoterapia, se desarrolló hepatitis inmunomediada en 67 (2,2 %) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) pacientes y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. IMFINZI® se interrumpió en 9 pacientes. La resolución se produjo en 29 pacientes.

Colitis inmunomediada

En pacientes que recibieron IMFINZI® en monoterapia, se presentó colitis o diarrea inmunomediada en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micoquenolato. IMFINZI® se interrumpió en 9 pacientes. La resolución se produjo en 43 pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo inmunomediado

En pacientes que recibieron IMFINZI® en monoterapia, se produjo hipotiroidismo inmunomediado en 245 (8,2%) pacientes, incluidos Grado 3 en 4 pacientes (0,1%). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para el hipotiroidismo inmuno medidado, seguido de reemplazo hormonal. Ningún paciente suspendió IMFINZI® debido a hipotiroidismo inmunomediado. El hipotiroidismo inmunomediado fue precedido por hipertiroidismo inmunomediado en 20 pacientes o tiroiditis inmunomediada en 3 pacientes

Hipertiroidismo inmunomediado

En pacientes que recibieron IMFINZI® en monoterapia, se presentó hipertiroidismo inmunomediado en 50 (1,7%) pacientes; no hubo casos Grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron terapia médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueante de los canales de calcio o betabloqueante), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente interrumpió IMFINZI® debido a hipertiroidismo inmunomediado. La resolución se produjo en 39 pacientes.

Tiroiditis inmunomediada

En pacientes que recibieron monoterapia con IMFINZI®, se produjo tiroiditis inmunomediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo medio de aparición fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12

pacientes, 10 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un paciente suspendió IMFINZI® debido a tiroiditis inmunomediada.

Insuficiencia suprarrenal inmunomediada

En pacientes que recibieron IMFINZI® en monoterapia, se reportó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 14 (0,5%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 3 (< 0.1%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 145,5 días (rango: 20-547 días). Los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente interrumpió IMFINZI® debido a insuficiencia suprarrenal inmunomediada. La resolución se produjo en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediado

En pacientes que recibieron monoterapia con IMFINZI®, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada en 1 (<0,1%) paciente. Este paciente requirió tratamiento prolongado con insulina y se discontinuó IMFINZI® de manera permanente por la diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

En pacientes que recibieron IMFINZI® en monoterapia, se reportó hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 2 (<0,1%) pacientes (ambos Grado 3). El tiempo para el inicio de los eventos fue de 44 y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente interrumpió el tratamiento con IMFINZI® debido a hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediados.

Nefritis inmunomediada

En pacientes que recibieron IMFINZI® en monoterapia, se desarrolló nefritis inmunomediada en 14 (0,5%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 2 (< 0.1%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente también recibió micofenolato. IMFINZI® se interrumpió en 5 pacientes. La resolución se produjo en 8 pacientes.

Erupción inmunomediada

En pacientes que recibieron monoterapia con IMFINZI®, ocurrió erupción cutánea inmunitaria o dermatitis (incluyendo penfigoide) en 50 pacientes (1,7%), incluyendo Grado 3 en 12 pacientes (0,4%). La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 43 días (rango: 4-333 días). Veinticuatro de los 50 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). IMFINZI® se suspendió en 3 pacientes. La resolución ocurrió en 31 pacientes.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes que recibieron IMFINZI® en monoterapia, se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

SOBREDOSIS:

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis con durvalumab, y los síntomas de sobredosis no se han establecido. En caso de sobredosis, los médicos deben tomar medidas generales de apoyo y deben tratar los síntomas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL ALMACENAMIENTO

Vial sin abrir

Conservar entre 2 °C y 8 °C, en el envase original para protegerlos de la luz. No congelar. No agitar.

Luego de la preparación de la solución para infusión

IMFINZI® no contiene conservantes. Administrar la solución para infusión inmediatamente una vez preparada. Si la solución para infusión no se administra inmediatamente y necesita almacenarse, el tiempo total desde la punción del vial hasta el inicio de la administración no debe exceder:

- 24 horas a 2 °C a 8 °C
- 12 horas a temperatura ambiente
- No congelar
- No agitar

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE: 10 ml de concentrado en un vial de vidrio tipo 1 de 10 ml con un tapón elastomérico y un sello de aluminio blanco tipo flip-off que contienen 500 mg de durvalumab y 2,4 ml de concentrado en un vial de vidrio tipo 1 de 2,4 ml con un tapón elastomérico y un sello de aluminio blanco tipo flip-off que contienen 120 mg de durvalumab.

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 1 vial de 2,4 ml y 1 vial de 10 ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionamiento primario en: Catalent Indiana LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, Estados Unidos de Norteamérica.

Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca AB, Forskargatan 18, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.066. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000236-21-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.13 11:28:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.13 11:28:41 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO (Información para el paciente)

Imfinzi® **Durvalumab 50 mg/ml** **(120 mg / 2,4 ml – 500 mg / 10 ml)** **Solución inyectable para infusión intravenosa**

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Imfinzi®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de utilizar **Imfinzi®**
3. Cómo utilizar **Imfinzi®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Imfinzi®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Imfinzi® y para qué se utiliza

Imfinzi® es un medicamento utilizado para el tratamiento del cáncer. Contiene el principio activo durvalumab que pertenece a la clase de anticuerpos monoclonales de medicamentos contra el cáncer. **Imfinzi®** funciona ayudando a su sistema inmune a combatir su cáncer.

Para qué se utiliza Imfinzi®

Imfinzi® se utiliza para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Se utiliza cuando su NSCLC:

- se ha diseminado en su pulmón y no se puede extirpar con cirugía, y
- ha respondido o se ha estabilizado después del tratamiento inicial con quimioterapia y radioterapia.

Imfinzi® se utiliza para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso (ES-SCLC). Se usa cuando el SCLC:

- se ha diseminado en su pulmón (o a otras partes del cuerpo), y
- no recibió tratamiento previamente.

Cómo actúa Imfinzi®

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal, que es un tipo de proteína diseñada para reconocer y unirse a una sustancia diana específica en el cuerpo. **Imfinzi®** es un medicamento que puede tratar su cáncer de pulmón tipo NSCLC al trabajar con su sistema inmunológico. **Imfinzi®** puede causar que su sistema inmune ataque órganos y

tejidos normales en muchas áreas de su cuerpo y puede afectar la forma en que funcionan.

Imfinzi® solo se lo prescribirá un médico con experiencia en el uso de medicamentos para el cáncer.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona **Imfinzi®** o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de utilizar Imfinzi®

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico, antes de tomar **Imfinzi®**

Antes de tomar **Imfinzi®**, hágale saber a su médico si usted:

- tiene problemas inmunológicos tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o lupus.
- ha tenido un trasplante de órgano.
- tiene problemas pulmonares o respiratorios.
- tiene problemas hepáticos.
- está embarazada o planea quedar embarazada, ya que **Imfinzi®** puede causar daño a su bebé Si está en edad fértil, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de **Imfinzi®**.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si **Imfinzi®** pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de **Imfinzi®**.

Cuando recibe Imfinzi®, puede tener algunos efectos adversos graves.

Si tiene alguno de los siguientes, llame o consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede suministrarle otros medicamentos para prevenir complicaciones más graves y reducir sus síntomas. Su médico puede suspender la siguiente dosis de **Imfinzi®** o interrumpir su tratamiento con **Imfinzi®**

- Inflamación de los pulmones: Los signos y síntomas pueden incluir aparición o empeoramiento de tos, dificultad para respirar y dolor en el pecho.
- Inflamación del hígado: Los signos y síntomas pueden incluir náuseas o vómitos, inapetencia, dolor en el lado derecho del estómago, coloración amarillenta de la piel o del blanco de sus ojos, somnolencia, orina oscura o sangrado o formación de hematomas con más facilidad de lo normal.
- Inflamación del intestino: Los signos y síntomas pueden incluir diarrea o más movimientos intestinales de lo normal, heces negras, alquitranadas, pegajosas o heces con sangre o mucosidad, dolor estomacal intenso o sensibilidad.
- Inflamación de las glándulas hormonales (especialmente la tiroides, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y el páncreas): Los signos y síntomas pueden incluir dolores de cabeza que no desaparecen o dolores de cabeza inusuales, cansancio extremo, aumento o pérdida de peso, mareos o desmayos, sensación de hambre o sed más intensa de lo normal, pérdida de cabello, sensación de frío, estreñimiento, cambios en la voz, orinar con más frecuencia de lo normal, náuseas o vómitos, dolor en el área del estómago (abdomen), cambios en el estado de ánimo o el comportamiento, como disminución del deseo sexual, irritabilidad o pérdida de la memoria, respiración rápida y profunda, confusión, aliento con olor dulce, sabor dulce o metálico en la boca y olor diferente de la orina o del sudor.
- Inflamación de los riñones: Los signos y síntomas pueden incluir cambios en la cantidad o color de su orina, hinchazón en sus tobillos, o pérdida del apetito.

- Inflamación de la piel o la boca: Los signos y síntomas pueden incluir erupción (incluyendo penfigoide), picazón, ampollas en la piel o úlceras en la boca u otras membranas mucosas.
- Inflamación del corazón: Los signos y síntomas pueden incluir dolor en el pecho, dificultad para respirar o latidos irregulares.
- Inflamación de los músculos: Los signos y síntomas pueden incluir debilidad muscular grave, cansancio o dolor en una o más áreas de su cuerpo.
- Disminución de la cantidad de plaquetas: los signos y síntomas pueden incluir sangrados (p. ej., sangrado nasal o de las encías) y/o moretones.
- Reacciones relacionadas con la infusión: Los signos y síntomas pueden incluir escalofríos o temblores, picazón o erupción, enrojecimiento, dificultad para respirar o mareos con sibilancias, fiebre, sensación de desmayo, dolor de espalda o del cuello, o hinchazón facial.

Niños y adolescentes

Imfinzi[®] no se ha estudiado en niños o adolescentes. No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos e Imfinzi[®]

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicinas a base de hierbas y medicinas de venta libre.

Embarazo

- Si está embarazada, cree que está embarazada o planea estarlo, informe a su médico.
- Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo adecuado mientras reciba el tratamiento con **Imfinzi**[®] y durante al menos 3 meses después de su última dosis.

Lactancia

Si está amamantando, infórmelo a su médico.

No amamante mientras toma **Imfinzi**[®] y durante al menos 3 meses después de la última dosis. No se sabe si **Imfinzi**[®] pasa a la leche materna.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que **Imfinzi**[®] afecte su capacidad de conducir o usar maquinaria.

Sin embargo, si experimenta reacciones adversas que afectan su capacidad para concentrarse y reaccionar, debe tener precaución al conducir o manejar maquinaria.

3. Cómo utilizar Imfinzi[®]

Se le administrará **Imfinzi**[®] en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico experimentado.

Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.

¿Cuánto Imfinzi[®] se le administrará?

La dosis recomendada depende de la indicación y será calculada por su médico en base a su peso corporal y su situación particular.

Si pierde una cita para recibir Imfinzi[®]

Llame a su médico de inmediato para reprogramar su cita.

Es muy importante que no omita una dosis de este medicamento.

Si tiene alguna pregunta adicional sobre su tratamiento, consulte a su médico.

Si utiliza más Imfinzi® del que debe

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si tiene alguna otra pregunta relacionada con el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este puede causar reacciones adversas, aunque no todas las personas las presentan.

Cuando se le administre **Imfinzi®**, puede presentar algunos efectos secundarios graves. Consulte la sección 2 *Que necesita saber antes de tomar Imfinzi®*.

Si usted presenta cualquier reacción adversa, informe a su médico. Esto incluye cualquier posible reacción adversa que no figure en este prospecto.

Se han reportado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos:

Efectos adversos serios muy frecuentes

- Infección pulmonar (neumonía)
- Dolor abdominal
- Fiebre
- Inflamación pulmonar (neumonitis)

Efectos adversos muy frecuentes

- Tos
- Infección de las vías respiratorias superiores
- Erupción cutánea, prurito
- Diarrea
- Mareos
- Hipotiroidismo
- Fiebre
- Dolor abdominal
- Hinchazón de las piernas (edema periférico)
- Disminución de la actividad de la glándula tiroidea, o que puede causar cansancio o aumento de peso.

Informe a su médico inmediatamente si nota los efectos adversos mencionados anteriormente.

Si observa algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

5. Cómo conservar Imfinzi®

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento (VENCE) que se indica en el envase y el vial.

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. No agitar.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Imfinzi®

- El principio activo es durvalumab.
- Los demás ingredientes son: L-Histidina; Clorhidrato de L-Histidina monohidratado; α,α -Trehalosa dihidratada; Polisorbato 80; Agua para Inyección.

Qué aspecto tiene Imfinzi® y el contenido del envase

- Solución estéril, sin conservantes, clara a opalescente, incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.

Presentaciones de Imfinzi®: disponible en una caja que contiene 1 vial de 2.4 mL (120 mg) o 1 vial de 10 mL (500 mg).

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y acondicionamiento primario en: Catalent Indiana LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, Estados Unidos de Norteamérica.

Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca AB, Forskargatan 18, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.066. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión :
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-236-21-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.13 11:28:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.13 11:28:30 -03:00