

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI 500mg (500mg/10mL) en vía de 10 mL para perfusión intravenosa

IMFINZI 120mg (120mg/2,4mL) en vía de 10 mL para perfusión intravenosa

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

- IMFINZI, 500 mg (500mg/10mL) en vial de 10 mL para perfusión intravenosa
- IMFINZI, 120 mg (120 mg/2.4mL) en vial de 10 mL para perfusión intravenosa

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 50 mg de IMFINZI.

Cada vial de 2,4 mL contiene 120 mg de durvalumab.

Cada vial de 10 mL contiene 500 mg de durvalumab.

IMFINZI es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1κ).

Para consultar la lista completa de excipiente(s), véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución concentrada para perfusión; 50 mg/mL por vial de monodosis para administración Intravenosa.

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

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (NSCLC)

IMFINZI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado e irresecable cuya enfermedad no ha progresado después de radioquimioterapia con platino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

4.2. Posología y modo de administración

NSCLC localmente avanzado

La dosis recomendada de IMFINZI es de 10 mg/kg administrada en ~~infusión~~ **perfusión** intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

No se recomienda el aumento escalonado o la reducción de la dosis. Es posible que se requiera la suspensión o interrupción de la dosificación con base en la seguridad y tolerabilidad individuales.

Las guías para el manejo de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune se describen en la **Tabla 1**. Consultar la sección 4.4 para obtener más información sobre la monitorización y evaluación.

Tabla 1. 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
Neumonitis inmuno- mediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de suspensión gradual
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de suspensión gradual
Hepatitis inmuno-mediada	Grado 2 con ALT o AST > 3-5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5-3 x ULN	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de esquema de suspensión gradual
	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 ^b	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

	ALT o AST >3 x ULN y bilirrubina total >2 x ULN concurrentes sin otra causa		
Colitis o diarrea inmuno-mediada	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de suspensión gradual
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Endocrinopatías inmuno-mediadas: Hipertiroidismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmuno-mediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmuno-mediadas: 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 gradual de retiro y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmuno-mediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmuno-mediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5-3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de suspensión gradual
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3-6 x ULN;	Interrumpir de forma permanente ^b	
	Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN		
Rash o dermatitis inmuno-mediada	Grado 2 por > 1 semana	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de suspensión gradual
	Grado 3		
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

Miocarditis inmuno-mediada	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de suspensión gradual
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmuno-mediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{b,d}	Iniciar 1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de suspensión gradual
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Reacciones relacionadas con la infusión perfusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión perfusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones perfusiones posteriores.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
<u>Infeción</u>	<u>Grado 3 ó 4</u>	<u>Suspender administración hasta que el paciente esté clínicamente estable</u>	
<u>Otras reacciones adversas inmunomediadas</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Suspender administración</u>	<u>Considerar una dosis inicial de 1 mg/kg/día a 4 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de reducción</u>
	<u>Grado 4</u>	<u>Interrumpir de forma permanented</u>	

^a Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ULN: límite superior normal.

^b Considerar aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar otros inmunosupresores sistémicos si hay empeoramiento o no hay mejoría. Tras la mejoría a Grado ≤ 1 , se debe iniciar el esquema gradual de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. Después de la suspensión, IMFINZI puede ser reanudado dentro de las 12 semanas si la reacción adversa mejora a ≤ 1 a un grado y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día. IMFINZI debe ser permanentemente discontinuado si las reacciones adversas ocurren a Grado 3 o 4 (Severas o que sean una amenaza para la vida de la persona).

^c Si no se presenta mejoría en un plazo de 3 a 5 días a pesar del uso de corticosteroides, iniciar inmediatamente terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar el esquema gradual de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes, después de lo cual se puede reanudar el tratamiento con IMFINZI con base en el criterio clínico.

^d Interrumpir IMFINZI de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve a Grado ≤ 1 en un plazo de 30 días o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o descartar posibles etiologías. Si hay empeoramiento o no se produce mejora, se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de corticoesteroides y/o de utilizar inmunosupresores sistémicos adicionales. Tras la mejora hasta Grado ≤ 1 , se debe iniciar la reducción de los corticoesteroides y continuar su administración durante al menos 1mes. Tras la suspensión, se puede reanudar la administración de IMFINZI en un intervalo de 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado hasta Grado ≤ 1 y la dosis de corticoesteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. IMFINZI se debe interrumpir de forma permanente si se producen reacciones adversas inmunomediadas recurrentes de Grado 3 ó 4 (graves o potencialmente mortales).

Para reacciones adversas no inmuno-mediadas, suspenda IMFINZI para reacciones adversas de Grado 2 y 3 hasta que alcancen \leq Grado 1 o estado basal. IMFINZI debe discontinuarse para las reacciones adversas de Grado 4 (con excepción de las anomalías de laboratorio de Grado 4, sobre las cuales la decisión de suspender debe basarse en signos / síntomas clínicos acompañado del criterio 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 (véase la sección 5.2).

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) (véanse las secciones 5.1 y 5.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI en pacientes con insuficiencia renal (véase la sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI en pacientes con insuficiencia hepática leve. IMFINZI no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (véase la sección 5.2).

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

La sección 6.6 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración.

4.3. Contraindicaciones

~~Ninguna.~~ **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes**

4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Consultar la sección 4.2, Tabla 1 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas y el manejo de las reacciones adversas inmuno-mediadas.

Neumonitis inmuno-mediada

Se presentó neumonitis inmuno-mediada 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 (véase la sección 4.8). 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 la sección 4.2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

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 inmuno-mediada 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 inmuno-mediada

Se presentó hepatitis inmuno-mediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI. La hepatitis inmuno-mediada se debe manejar tal y como se recomienda en la sección 4.2.

Colitis inmuno-mediada

Se presentó colitis o diarrea inmuno-mediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8). 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 la sección 4.2.

Endocrinopatías inmuno-mediadas

Hipotiroidismo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

Se presentó hipotiroidismo inmuno-mediado en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8). 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 la sección 4.2.

Hipertiroidismo

Se presentó hipertiroidismo inmuno-mediado (incluyendo tiroiditis) en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8). 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 la sección 4.2.

Insuficiencia suprarrenal

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmuno-mediada en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8). 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 la sección 4.2.

Diabetes mellitus tipo 1

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1. Se debe manejar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sintomático como se recomienda en la sección 4.2.

Hipofisitis/Hipopituitarismo

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmuno-mediado en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8). 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 como se recomienda en la sección 4.2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

Nefritis inmuno-mediada

Se presentó nefritis inmuno-mediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8). 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 como se recomienda en la sección 4.2.

Rash inmuno-mediada

Se presentó rash o dermatitis inmuno-mediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8).

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de rash o dermatitis, y se deben manejar como se recomienda en la sección 4.2.

Otras reacciones adversas inmuno-mediadas

Dado el mecanismo de acción de IMFINZI, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmuno-mediadas. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas y se deben manejar como se recomienda en la sección 4.2. En los pacientes tratados con IMFINZI como agente único en los ensayos clínicos (n= 1889), se presentaron las siguientes reacciones adversas inmuno-mediadas y clínicamente significativas: miocarditis (< 0.1%) y miositis (0.2%). Se reportó un caso de polimiositis con desenlace fatal (< 0.1%) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico en curso.

Reacciones relacionadas con la ~~infusión~~ perfusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la ~~infusión~~ perfusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la ~~infusión~~ perfusión graves en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8).

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

No se recomienda el uso de corticoesteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con durvalumab, con la excepción de dosis fisiológica sistémica de corticosteroides (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente), debido a la posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia de durvalumab. Sin embargo, se pueden utilizar corticoesteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de haber iniciado el tratamiento con durvalumab, para tratar las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver sección 4.2).

Durvalumab es una inmunoglobulina y, por lo tanto, no se han realizado estudios de farmacocinética formales de interacciones medicamentosas con durvalumab.

4.6. 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), **se asoció a transferencia placentaria, pero no a toxicidad materna ni efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal, el desenlace del embarazo o el desarrollo postnatal (véase la sección 5.3).** No hay datos sobre el uso de durvalumab en mujeres embarazadas. En base a 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

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.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

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.

4.8. Efectos no deseados

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMFINZI como agente único en 1889 pacientes en la base de datos de seguridad combinada, que incluye el estudio PACIFIC (un estudio randomizado, controlado con placebo que enroló pacientes con cáncer de células no pequeñas NSCLC, localmente avanzado, incluyendo 475 en el grupo IMFINZI), estudio 1108 (Estudio abierto, grupo único, multicohorte, que enroló 191 pacientes con carcinoma urotelial y 779 pacientes con otros tipos de tumores sólidos), y un estudio abierto adicional, de grupo único que enroló 444 pacientes con cáncer pulmonar metastásico.

A través de todos los estudios, IMFINZI fue administrado a una dosis de 10mg/Kg por vía intravenosa cada 2 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

En la base de datos de seguridad combinada de monoterapia con durvalumab 10mg/kg (n=1889), la mayoría de las reacciones adversas frecuentes fueron tos (26,5%), diarrea (17,4%) y rash cutáneo (17%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La **Tabla 2**, enumera la incidencia de reacciones adversas en el set de datos de seguridad combinada. 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 conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes tratados con IMFINZI 10mg/Kg

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3 o 4	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos/Tos Productiva	Muy frecuente	500 (26.5%)	Poco frecuente	9 (0.5%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	88 (4.7%)	Poco frecuente	14 (0.7%)
	Disfonia	Frecuente	62 (3.3%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	7 (0.4%)		0
Trastornos hepato biliares	Aumento de la aspartato aminotransferasa o alanino aminotransferasa ^b	Frecuente	185 (9.8%)	Frecuente	60 (3.2%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	14 (0.7%)	Poco frecuente	6 (0.3%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	329 (17.4%)	Poco frecuente	14 (0.7%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	300 (15.9%)	Poco frecuente	46 (2.4%)
	Colitis ^e	Frecuente	21 (1.1%)	Poco frecuente	7 (0.4%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^f	Frecuente	179 (9.5%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Hipertiroidismo ^g	Frecuente	115 (6.1%)	Raro	1 (<0.1%)
	Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	13 (0.7%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Raro	1 (<0.1%)	Raro	1 (<0.1%)
	Hipofisitis/Hipopituitarismo	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	75 (4.0%)	Poco frecuente	3 (0.2%)
	Disuria	Frecuente	31 (1.6%)		0
	Nefritis ^h	Poco frecuente	6 (0.3%)	Raro	1 (<0.1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash ⁱ	Muy frecuente	322 (17.0%)	Poco frecuente	11 (0.6%)
	Prurito ^j	Muy frecuente	225 (11.9%)	Raro	1 (<0.1%)
	Dermatitis	Poco frecuente	15 (0.8%)	Raro	1 (<0.1%)
	Sudoración nocturna	Frecuente	37 (2.0%)	Raro	1 (<0.1%)
Trastornos cardíacos	Miocarditis	Raro	1 (<0.1%)	Raro	1 (<0.1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	288 (15.2%)	Poco frecuente	8 (0.4%)
	Edema periférico	Frecuente	198 (10.5%)	Poco frecuente	4 (0.2%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones en el tracto respiratorio superior ^k	Muy frecuente	288 (15.2)	Poco frecuente	5 (0.3%)
	Neumonía ^{a,l}	Frecuente	174 (9.2%)	Frecuente	68 (3.6%)
	Candidiasis oral	Frecuente	49 (2.6%)		0
	Infecciones dentales y de tejidos blandos ^m	Frecuente	36 (1.9%)		0
	Influenza	Frecuente	26 (1.4%)		0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	140 (7.4%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	3 (0.2%)	Raro	1 (<0.1%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

	Polimiositis	No reportado ⁿ		No reportado ⁿ	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión <u>perfusión</u> ^o	Frecuente	27 (1.4%)	Poco frecuente	5 (0.3%)

- a** Incluye resultado mortal.
- b** Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, enzimas hepáticas y transaminasas.
- c** Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatobiliar, hepatitis aguda y hepatotoxicidad.
- d** Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor lumbar.
- e** Incluye colitis, enteritis, enterocolitis y proctitis.
- f** Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- g** Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, tiroiditis, tiroiditis sub-aguda y enfermedad de Basedow.
- h** Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointerstitial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- i** Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash macopapular, rash papular, rash prurítico, rash pustular, eritema, eczema y rash.
- j** Incluye prurito generalizado y prurito.
- k** Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, tonsilitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior.
- l** 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, neumonía estreptocócica.
- m** Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso e infección dental.
- n** Polimiositis (fatal) fue observada en un paciente tratado con IMFINZI del estudio clínico en curso, patrocinado, fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en grado 3 o 4 o 5.
- o** Incluye reacción relacionada con la ~~infusión~~ perfusión y urticaria con inicio el día de la administración o 1 día después de la administración.

La Tabla 3 enumera la incidencia de anomalías de laboratorio informadas en el conjunto combinado de datos de seguridad.

Tabla 3. Anomalías de laboratorio que empeoraron en relación con el inicio

Anomalías de laboratorio	n	Cualquier grado	Grado 3 o 4
Aumento de la alanina aminotransferasa	1814	510 (28,1%)	53 (2,9%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

Aumento de la aspartato aminotransferasa	1808	574 (28,6%)	74 (4,1%)
Aumento de la creatinina	1811	285 (15,7%)	6 (0,3%)
TSH elevada > ULN y basal ≤ ULN	1889	362 (19,2%)	NA
TSH disminuida < LLN y basal ≥ LLN	1889	358 (19,0%)	NA

ULN = Sobre el Límite Normal; LLN = Bajo el Límite Normal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonitis inmuno-mediada

En la cohorte de carcinoma urotelial del Estudio 1108 (n = 191), se presentó neumonitis inmuno-mediada en 1 (0.5%) paciente (Grado 5). En el estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC irreseccable 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 51 (10.7%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI y en 16 (6.8%) pacientes en el grupo con placebo, incluyendo Grado 3 en 8 (1.7%) 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 53 días (rango: 1-341 días) frente a 55.5 días (rango: 0-231 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, 11 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 mejoría se presentó en 27 pacientes en el grupo tratado con IMFINZI frente a 6 en el grupo placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia (n= 1889 múltiples tipos de tumores), se presentó neumonitis inmuno-mediada en 79 (4.2%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 12 (0.6%) pacientes, Grado 4 en 1 (<0.1%) paciente, y Grado 5 en 5 (0.3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 53 días (rango: 1-341 días). Cuarenta y cinco de los 79 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 2 pacientes también recibieron infliximab. IMFINZI se interrumpió en 26 pacientes. Una evolución favorable ocurrió en 42 pacientes. Se desarrolló neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del estudio PACIFIC que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del estudio (10.7%) que en los otros pacientes en la base de datos de seguridad combinada (2.0%).

Hepatitis inmuno-mediada

En la cohorte de carcinoma urotelial del Estudio 1108, se presentó hepatitis inmuno-mediada en 4 (2.1%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 2 (1.0%) pacientes y Grado 5 en 1 (0.5%) paciente. En el estudio PACIFIC, se produjo hepatitis inmunomediada en 3 (0.6%) pacientes. No hubo casos Grado 3 o mayor.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se desarrolló hepatitis inmuno-mediada en 19 (1.0%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 11 (0.6%) pacientes y Grado 5 en 1 (<0.1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 70.0 días (rango: 15-312 días). Trece de los 19 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 micofenolato. IMFINZI se interrumpió en 4 pacientes. La mejoría se presentó en 12 pacientes.

Colitis inmuno-mediada

En la cohorte de carcinoma urotelial del Estudio 1108, se presentó colitis o diarrea inmuno-mediada en 4 (2.1%) pacientes (diarrea en 4 pacientes (2.1%, Grado 1 o 2) y colitis en 1 paciente (0.5%, Grado 2). En el estudio PACIFIC, se reportó colitis o diarrea inmuno-mediada en 5 (1.1%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 2 (0.4%) pacientes. En la base

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se presentó colitis o diarrea inmuno-mediada en 31 (1.6%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 6 (0.3%) pacientes y Grado 4 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 74 días (rango: 1-365 días). Dieciséis de los 31 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. IMFINZI se interrumpió en 8 pacientes. La mejoría se presentó en 23 pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo

En la cohorte de carcinoma urotelial del Estudio 1108, se presentó hipotiroidismo inmuno-mediado en 10 (5.2%) pacientes; no hubo casos Grado 3 o 4. En el estudio PACIFIC, se desarrolló hipotiroidismo inmuno-mediado en 44 (9.3%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI y 3 (1.3%) pacientes en el grupo con placebo, incluyendo Grado 3 en 1 (0.2%) paciente en IMFINZI frente 0 pacientes en placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas en el grupo tratado con IMFINZI fue de 106.5 días (rango: 13-377 días) frente a 98 días (rango: 0-99 días) en el grupo con placebo. En el grupo tratado con IMFINZI, 41 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal. En el grupo con placebo, los 3 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se reportó hipotiroidismo inmuno-mediado en 137 (7.3%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 85 días (rango: 9-378 días). De los 137 pacientes, 134 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 2 recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para tratar el hipotiroidismo y terapia de reemplazo hormonal, posteriormente. Ningún paciente interrumpió IMFINZI debido a hipotiroidismo.

Hipertiroidismo

En la cohorte de carcinoma urotelial del Estudio 1108, se presentó hipertiroidismo inmuno-mediado en 2 (1.0%) pacientes (Grado 2). En el estudio PACIFIC, se produjo hipertiroidismo inmuno-mediado en 13 (2.7%) pacientes. No hubo casos Grado 3-4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se presentó hipertiroidismo inmuno-mediado en 34 (1.8%) pacientes; no hubo casos Grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 41 días (rango: 14-195 días). Veintiséis de los 34 pacientes recibieron terapia médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo o betabloqueador), 12 pacientes recibieron tiroxina cuando el hipertiroidismo pasó a hipotiroidismo, 12 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 3 de los 12 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 hipertiroidismo. La mejoría se presentó en 23 pacientes. Ocho pacientes experimentaron hipotiroidismo después de hipertiroidismo.

Insuficiencia suprarrenal

En la cohorte de carcinoma urotelial del Estudio 1108, se presentó insuficiencia suprarrenal inmuno-mediada en 1 (0.5%) paciente (Grado 1). En el estudio PACIFIC, se presentó insuficiencia suprarrenal inmuno-mediada en 1 (0.2%) paciente. No hubo casos Grado 3-4. En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se reportó insuficiencia suprarrenal inmuno-mediada en 7 (0.4%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 141 días (rango: 70-265 días). Los 7 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 2 de los 7 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. La mejoría se presentó en 1 paciente.

Diabetes mellitus tipo 1

En el estudio PACIFIC, se desarrolló diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada en 1 (0.2%) paciente (Grado 3). IMFINZI se interrumpió debido a diabetes mellitus tipo 1. El tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 42 días. Este paciente recibió insulina.

Hipofisitis/Hipopituitarismo

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se reportó hipopituitarismo inmuno-mediado en 1 (< 0.1%) paciente (Grado 3). Este paciente recibió

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y no interrumpió el tratamiento con IMFINZI.

Nefritis inmuno-mediada

En la cohorte de carcinoma urotelial del Estudio 1108, se produjo nefritis inmuno-mediada en 1 (0.5%) paciente (Grado 3). En el estudio PACIFIC, se produjo nefritis inmuno-mediada en 1 (0.2%) paciente. No hubo casos Grado 3-4.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se desarrolló nefritis inmuno-mediada en 3 (0.2%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 95 días (rango: 28-239 días). Dos (0.1%) pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI se interrumpió en los 3 pacientes. La mejoría se alcanzó en 2 pacientes.

Rash inmuno-mediado

En la cohorte de carcinoma urotelial del Estudio 1108, se presentó rash o dermatitis inmunomediada en 2 (1%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 1 (0.5%) paciente. En el estudio PACIFIC, se reportó rash o dermatitis inmunomediada en 9 (1.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI y en 1 (0.4%) paciente en el grupo con placebo, incluyendo casos Grado 3 en 2 (0.4%) pacientes con IMFINZI frente a 0 pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas en el grupo tratado con IMFINZI fue de 36 días (rango: 5-110 días) frente a 110 días en el paciente tratado con placebo. En el grupo tratado con IMFINZI, los 9 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, incluyendo 5 pacientes que recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). En el grupo con placebo, el paciente recibió corticosteroides sistémicos.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se presentó rash o dermatitis inmuno-mediada en 30 (1.6%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 7 (0.4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 74 días (rango: 1-365 días). Once de los 30 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI se interrumpió en 2 pacientes. La mejoría se alcanzó en 18 pacientes.

Reacciones relacionadas con la ~~infusión~~ perfusión

Se desarrollaron reacciones relacionadas con la ~~infusión~~ perfusión en 1.0% (2/191) de los pacientes con carcinoma urotelial, y en 9 (1.9%) pacientes en el estudio PACIFIC. En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se reportaron reacciones relacionadas con la ~~infusión~~ perfusión en 35 (1.9%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 5 (0.3%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Informe de efectos secundarios

Si usted recibe información acerca de eventos adversos, incluyendo posibles efectos secundarios no mencionados en este folleto, favor informar directamente a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com

4.9. 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. 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,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

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 (IgG1k) 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.

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

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 e histológicamente o citológicamente confirmado. Los pacientes habían completado al menos dos ciclos de radioquimioterapia basada en platino entre 1 y 42 días previo al inicio del estudio y tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. Noventa y dos 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 concurrente, 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 **perfusión** intravenosa cada 2 semanas por hasta 12 meses o hasta 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

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. La evaluación tumoral se realizó cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas.

Las características demográficas y de la enfermedad basal fueron bien balanceadas entre las ramas del estudio. Las características demográficas iniciales de la población general del estudio fueron las siguientes: hombres (70%), edad \geq 65 años (45%), caucásicos (69%), asiáticos (27%), otros (4%), fumadores activos (16%), ex-fumador (75%) y nunca fumador (9%), ECOG PS 0 (49%), 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 TC \geq 25% (22%), expresión PD-L1 en TC < 25% (41%). (El estado de PD-L1 fue analizado retrospectivamente en 451 pacientes con muestras disponibles tomadas antes o simultáneamente a la terapia de quimiorradiación).

Los criterios de valoración primarios del estudio fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS) de IMFINZI frente a placebo. Tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DoR) y el tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia (TTDM). PFS, ORR, DoR y TTDM fueron evaluados por el comité de revisión central independiente ciego (BICR) de conformidad con RECIST 1.1. El estudio demostró mejoría clínica y estadísticamente significativa en la OS en el grupo tratado con IMFINZI en comparación con el grupo placebo [HR=0.68 (95% IC: 0.53, 0.87), P=0,00251]. La mediana de OS no fue alcanzada en el grupo tratado con IMFINZI y fue de 28,7 meses en el grupo placebo. El estudio demostró mejoría clínica y estadísticamente significativa en PFS en el grupo IMFINZI en comparación con el grupo placebo [HR=0,52 (95% IC: 0.42, 0.65), P<0,0001]. La mediana de PFS fue de 16,8 meses en el grupo tratado con IMFINZI y 5,6 meses en el grupo placebo (Ver **tabla 4** y **figuras 1 y 2**)

Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio PACIFIC^a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

	IMFINZI (n = 476)	PLACEBO (n = 237)
OS		
Número de muertes (%)	183 (38.4%)	116 (48.9%)
Mediana de OS (meses)	NR	28.7
(95% CI)	(34.7, NR)	(22.9, NR)
HR (95% CI)	0.68 (0.53, 0.87)	
2-sided p-value	0.00251	
OS a 24 meses (%)	66.3%	55.6%
(95% CI)	(61.7%, 70.4%)	(48.9%, 61.8%)
valor p	0.005	
PFS		
Número de eventos (%)	214 (45.0%)	157 (66.2%)
Mediana de PFS (meses)	16.8	5.6
(95% CI)	(13.0, 18.1)	(4.6, 7.8)
HR (95% CI)	0.52 (0.42, 0.65)	
valor p	p<0.0001	
PFS a 12 meses (%)	55.9%	35.3%
(95% CI)	(51.0%, 60.4%)	(29.9%, 41.7%)
PFS a 18 meses (%)	44.2%	27.0%
(95% CI)	(37.7%, 50.5%)	(19.9%, 34.5%)
PFS2^b		
Número de eventos (%)	217 (45.6%)	144 (60.8%)
Mediana de PFS2 (meses)	28.3	17.1
(95% CI)	(25.1, 34.7)	(14.5, 20.7)
HR (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)	
valor p	p<0.0001	
TTDM^c		
Número de eventos (%)	182 (38.2%)	126 (53.2%)
Mediana de TTDM (meses)	28.3	16.2
(95% CI)	(24.0, 34.9)	(12.5, 21.1)
HR (95% CI)	0.53 (0.41, 0.68)	
valor p	p<0.0001	
TFST^d		
Número de eventos (%)	267 (56.1%)	169 (71.3%)
Mediana de TFST (meses)	21	10.4
(95% CI)	(16.6, 25.5)	(8.3, 12.5)
HR (95% CI)	0.58 (0.47, 0.72)	
valor p	p<0.0001	
ORR^e n (%)	133 (30.0%)	38 (17.8%)
(95% CI)	(25.79%, 34.53%)	(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
(95% CI)	(27.4, NR)	(6.7, 24.5)

^a El análisis de OS, PFS2 y un análisis actualizado de TTDM, TFST, ORR y DoR se realizó aproximadamente 13 meses después del primer análisis de PFS.

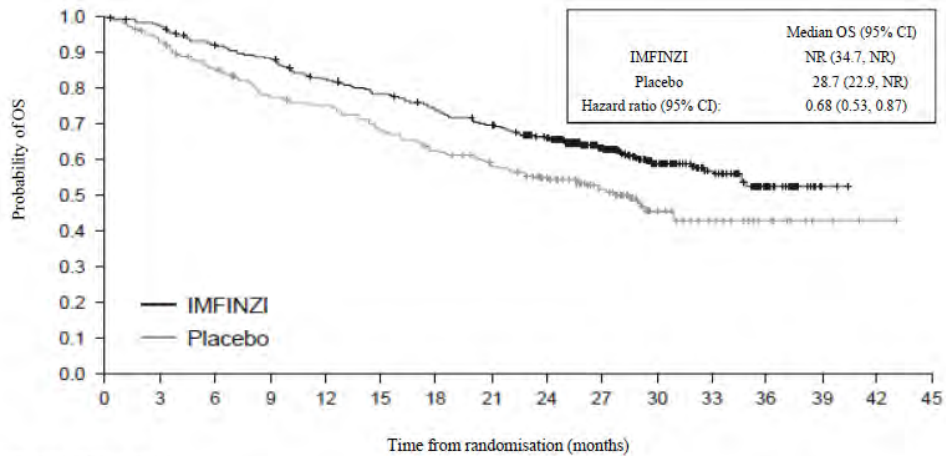
^b PFS2 se define como el tiempo entre la fecha de randomización hasta la fecha de la segunda progresión (definida por la práctica clínica estándar local) o la muerte.

^c TTDM se define como el tiempo entre la fecha de randomización 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 de acuerdo con RECIST v1.1 o que se demuestre mediante biopsia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
 PERFUSIÓN 500mg/10 mL

- d TFST se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de inicio de la primera terapia posterior a la discontinuación del tratamiento o la muerte.
- e Basado en un subgrupo de población de ITT con enfermedad medible al inicio del estudio de acuerdo con RECIST v1.1; IMFINZI (n = 443), Placebo (n = 213) evaluado dentro de 0-42 días después de la quimio radiación y antes de iniciar la droga en estudio.
- NR No Alcanzado

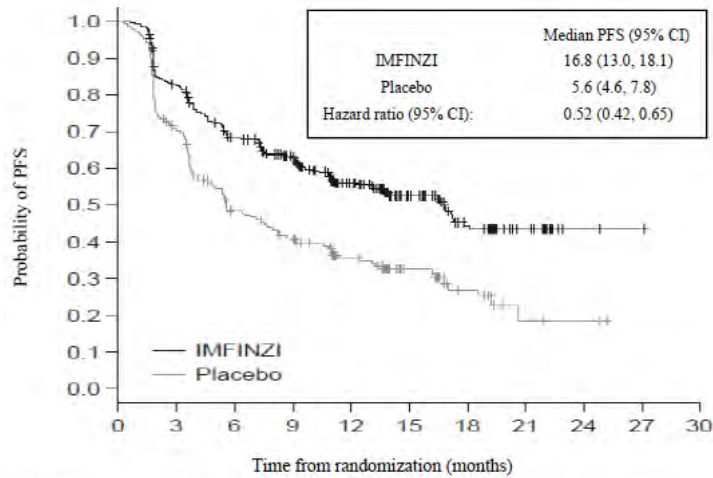
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la OS



Number of patients at risk																
Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la PFS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL



Number of patients at risk											
Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI	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 la OS y PFS a favor de los pacientes tratados con IMFINZI en comparación con los que recibieron placebo se observaron sistemáticamente en todos 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

tratamiento con IMFINZI y placebo en los síntomas, el funcionamiento y la HRQoL (evaluada por una diferencia mayor o igual a 10 puntos).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de durvalumab se estudió en 1902 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 exposición PK aumentó de manera más que proporcional a la dosis (PK no lineal) a dosis < 3 mg/kg y de manera proporcional a la dosis (PK lineal) a dosis \geq 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 \geq 10 mg/kg cada dos semanas, la media geométrica del volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) fue de 5.64 L. El clearance de durvalumab (CL) disminuyó con el tiempo, lo que resultó en una media geométrica de clearance 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 vida media ($t_{1/2}$), basada en el CL inicial, fue de aproximadamente 18 días.

Poblaciones especiales

Edad (19-96 años), peso corporal (34-149 Kg), sexo, estado positivo de anticuerpos anti-medicamentos (ADA), niveles de albúmina, niveles de LDH, niveles de creatinina, PD-L1 soluble, tipo de tumor, raza, insuficiencia renal leve (clearance de creatinina (CRCL) de 60 a 89 mL/min) insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina (CRCL) de 30 a 59 mL/min), insuficiencia hepática leve (bilirrubina \leq ULN y AST > ULN o bilirrubina > 1.0 a 1.5 \times ULN y cualquier valor de AST), o el estado ECOG 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 \times ULN y cualquier valor de AST) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3.0 \times ULN y cualquier valor de AST) en la farmacocinética de durvalumab.

Adultos mayores:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad). De los 191 pacientes con carcinoma urotelial (población de eficacia primaria) tratados con IMFINZI, 118 pacientes tenían 65 años o más. No se reportaron diferencias globales clínicamente significativas de seguridad o eficacia entre pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

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 de edad y pacientes más jóvenes.

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. De los 1570 pacientes tratados con 10 mg/kg de IMFINZI cada 2 semanas y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-medicamento (ADA), el 2.9% (45/1570) de los pacientes arrojaron resultados positivos para ADA. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en el 0.5% (8/1570) de los pacientes. La presencia de ADA no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética o la seguridad.

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 de base.

Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra IMFINZI con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser equívoca.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Toxicología reproductiva

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 rata alogénica preñadas la disrupción de la señal 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 (basada en el ABC) **se asoció a transferencia placentaria pero no se asoció con** ~~se asoció con~~ **a** toxicidad materna **ni** ~~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.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

(Incluir listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)

6.2. 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 la sección 6.6.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

6.3. Vida Útil

Vial sin abrir

3 años a 2 °C - 8 °C.

Luego de la preparación de la solución para perfusión

IMFINZI no contiene preservantes. Administrar la solución para **perfusión** inmediatamente una vez preparada. Si la solución para **perfusión** 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
- 4 horas a temperatura ambiente

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Vial sin abrir

Almacenar los viales bajo refrigeración a una temperatura entre 2 °C y 8 °C en el envase original para protegerlos de la luz.

No congelar.

No agitar.

Solución diluida

Para conocer las condiciones de almacenamiento después de la preparación de la **perfusión**, véase la sección 6.3.

6.5. 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. Tamaño de envase de 1 vial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

2.4 mL de concentrado en un vial de vidrio tipo 1 de 10 mL con un tapón elastomérico y un sello de aluminio gris tipo flip-off que contienen 120 mg de durvalumab. Tamaño de envase de 1 vial.

6.6. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Preparación de la solución

IMFINZI se suministra como un vial de monodosis sin preservantes; 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 **perfusión** por vía intravenosa durante 60 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de baja unión a proteínas y de 0.2 o 0.22 micras.
- No administrar junto con otros medicamentos en la misma línea para **perfusión**.

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

Ref.: RF1123557/19

REG. ISP N° B-2838/20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 500mg/10 mL

Fabricado y empacado por (envase primario): Catalent Indiana LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403 USA.

Empacado y liberado por (envase secundario): AstraZeneca AB, Forkargatan 18, SE-151-85 Södertälje, Suecia.

Importado por: AstraZeneca S.A. Isidora Goyenechea 3477, piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Distribuido por: Novofarma Service S.A. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Las Condes.