

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMJUDO 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de tremelimumab.

Un vial de 1,25 ml de concentrado contiene 25 mg de tremelimumab.

Un vial de 15 ml de concentrado contiene 300 mg de tremelimumab.

Tremelimumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G2 (IgG2a) contra el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) producido en células de mieloma murino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, exenta o prácticamente exenta de partículas visibles. La solución tiene un pH de aproximadamente 5,5 y una osmolalidad de aproximadamente 285 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

IMJUDO en combinación con durvalumab está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable.

IMJUDO en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

La dosis recomendada de IMJUDO se presenta en la Tabla 1. IMJUDO se administra en perfusión intravenosa durante 1 hora.

Cuando IMJUDO se administre en combinación con otros agentes terapéuticos, consulte la Ficha Técnica de los agentes terapéuticos para obtener más información.

Tabla 1. Dosis recomendada de IMJUDO

Indicación	Dosis de IMJUDO recomendada	Duración del tratamiento
CHC avanzado o irresecable	IMJUDO 300 mg ^a como dosis única administrada en combinación con durvalumab 1 500 mg ^a en el Ciclo 1/Día 1, seguido de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas.	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
CPNM metastásico	<u>Durante la quimioterapia basada en platino:</u> 75 mg^b en combinación con durvalumab 1 500 mg y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos (12 semanas). <u>Después de la quimioterapia basada en platino:</u> Durvalumab 1 500 mg cada 4 semanas y terapia de mantenimiento con pemetrexed en función de la histología^c cada 4 semanas. Se debe administrar una quinta dosis de IMJUDO 75 mg^{d,e} en la semana 16 junto con la sexta dosis de durvalumab.	Hasta un máximo de 5 dosis. Los pacientes pueden recibir menos de cinco dosis de IMJUDO en combinación con durvalumab 1 500 mg y quimioterapia basada en platino si se produce progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

^a Para IMJUDO, los pacientes con CHC con un peso corporal de 40 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 4 mg/kg de IMJUDO hasta que el peso aumente a más de 40 kg. Para durvalumab, los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a durvalumab 20 mg/kg hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^b Para IMJUDO, los pacientes con CPNM metastásico con un peso corporal de 34 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 1 mg/kg de IMJUDO hasta que el peso aumente a más de 34 kg. Para durvalumab, los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 20 mg/kg de durvalumab, hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^c Se considerará la administración de mantenimiento con pemetrexed en pacientes con tumores no escamosos que hayan recibido tratamiento con pemetrexed y carboplatino/cisplatino durante la fase de quimioterapia basada en platino.

^d En caso de retraso(s) de la dosis, podrá administrarse una quinta dosis de IMJUDO después de la semana 16, junto con durvalumab.

^e Si los pacientes reciben menos de 4 ciclos de quimioterapia basada en platino, los ciclos restantes de IMJUDO (hasta un total de 5) junto con durvalumab se deben administrar durante la fase posterior a la quimioterapia con derivados del platino.

No se recomienda aumentar o reducir la dosis de IMJUDO en combinación con durvalumab. Puede ser necesario aplazar la dosis o suspender el tratamiento en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales.

Las directrices para el tratamiento de las reacciones adversas inmunomediadas se describen en la Tabla 2 (consulte la sección 4.4 para obtener más información sobre las recomendaciones para el manejo, seguimiento y evaluación). Consulte también la Ficha Técnica de durvalumab.

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento relativas a IMJUDO en combinación con durvalumab

Reacciones adversas	Gravedad ^a	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender temporalmente ^b
	Grado 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento
Hepatitis inmunomediada	ALT o AST > 3 a ≤ 5 veces el LSN o bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3 veces el LSN	Suspender temporalmente ^b
	ALT o AST > 5 a ≤ 10 veces el LSN	Suspender temporalmente durvalumab y suspender definitivamente IMJUDO (según corresponda)
	ALT o AST > 3 veces el LSN y bilirrubina total > 2 veces el LSN concurrentes ^c	Suspender definitivamente el tratamiento
	ALT o AST > 10 veces el LSN o bilirrubina total > 3 veces el LSN	
Hepatitis inmunomediada en CHC (o con afectación hepática por un tumor secundario con valores basales anormales) ^d	ALT o AST > 2,5 a ≤ 5 veces el VB y ≤ 20 veces el LSN	Suspender temporalmente ^b
	ALT o AST > 5 a 7 veces el VB y ≤ 20 veces el LSN o ALT o AST 2,5 a 5 veces el VB y ≤ 20 veces LSN y bilirrubina total > 1,5 a < 2 veces LSN concurrentes ^c	Suspender temporalmente durvalumab y suspender definitivamente IMJUDO (según corresponda)
	ALT o AST > 7 veces el VB o > 20 veces el LSN lo que ocurra primero o bilirrubina > 3 veces el LSN	Suspender definitivamente el tratamiento
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender temporalmente ^b
	Grado 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento ^e

Reacciones adversas	Gravedad^a	Modificación del tratamiento
Perforación intestinal	CUALQUIER Grado	Suspender definitivamente el tratamiento
Hipertiroidismo y tiroiditis inmunomediados	Grado 2 - 4	Suspender temporalmente hasta que se estabilice clínicamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Grado 2 - 4	Sin cambios
Insuficiencia suprarrenal o hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediados	Grado 2 - 4	Suspender temporalmente hasta que se estabilice clínicamente
Diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada	Grado 2 - 4	Sin cambios
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1,5 a 3 veces (LSN o valor basal)	Suspender temporalmente ^b
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 veces el valor basal o > 3 y 6 veces el LSN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 veces el LSN	Suspender definitivamente el tratamiento
Erupción cutánea o dermatitis inmunomediada (incluido penfigoide)	Grado 2 durante más de 1 semana o Grado 3	Suspender temporalmente ^b
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento
Miocarditis inmunomediada	Grado 2 - 4	Suspender definitivamente el tratamiento
Miositis/polimiositis/rabdomiólisis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender temporalmente ^{b,f}
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o 2	Interrumpir la perfusión o reducir su velocidad
	Grado 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento

Reacciones adversas	Gravedad ^a	Modificación del tratamiento
Miastenia grave inmunomediada	Grado 2 - 4	Suspender definitivamente el tratamiento
Mielitis transversa inmunomediada	Cualquier grado	Suspender definitivamente el tratamiento
Meningitis inmunomediada	Grado 2	Suspender temporalmente ^b
	Grado 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento
Encefalitis inmunomediada	Grado 2 - 4	Suspender definitivamente el tratamiento
Síndrome de Guillain-Barré inmunomediado	Grado 2 - 4	Suspender definitivamente el tratamiento
Otras reacciones adversas inmunomediadas ^g	Grado 2 o 3	Suspender temporalmente ^b
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento
Reacciones adversas no inmunomediadas	Grados 2 y 3	Suspender temporalmente hasta un Grado ≤ 1 o el regreso a la situación basal
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento ^h

^a Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad. VB: valor basal.

^b Cuando se suspenda temporalmente, IMJUDO y/o durvalumab se podrán reanudar en un periodo de 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a un Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. IMJUDO y durvalumab se deben suspender definitivamente en caso de reacciones adversas recurrentes de Grado 3, según proceda.

^c Para pacientes con causa alternativa, siga las recomendaciones para AST o ALT elevadas sin aumentos de bilirrubina concurrentes.

^d Si AST y ALT son inferiores o iguales al LSN al inicio en pacientes con afectación hepática, interrumpir o suspender permanentemente durvalumab según las recomendaciones para la hepatitis sin afectación hepática.

^e Suspender definitivamente IMJUDO para el Grado 3; sin embargo, el tratamiento con durvalumab se puede reanudar una vez que el acontecimiento se haya resuelto.

^f Suspender definitivamente el tratamiento con IMJUDO y durvalumab si la reacción adversa no se resuelve a un Grado ≤ 1 en 30 días o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

^g Incluye trombocitopenia inmune, pancreatitis, cistitis no infecciosa, artritis inmunomediada, uveítis y polimialgia reumática.

^h Con la excepción de las anomalías analíticas de Grado 4, en cuyo caso la decisión de suspender el tratamiento debe basarse en los signos y síntomas clínicos asociados y en el criterio clínico.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2). Los datos de pacientes de 75 años o más con CPNM metastásico son limitados (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis de IMJUDO en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para extraer conclusiones en esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de IMJUDO en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. IMJUDO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de IMJUDO en niños y adolescentes menores de 18 años con respecto al CHC y CPNM. No se dispone de datos. Fuera de sus indicaciones autorizadas, IMJUDO en combinación con durvalumab se ha estudiado en niños de 1 a 17 años con neuroblastoma, tumor sólido y sarcoma, sin embargo, los resultados del ensayo no permitieron concluir que los beneficios de dicho uso superen los riesgos. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 5.1 y 5.2.

Forma de administración

IMJUDO es para uso intravenoso, se administra como perfusión intravenosa después de la dilución, durante 1 hora (ver sección 6.6).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

IMJUDO en combinación con durvalumab

Para CHC avanzado o irreseccable, cuando IMJUDO se administre en combinación con durvalumab, administre IMJUDO como una perfusión intravenosa separada antes de durvalumab el mismo día. Consulte la Ficha Técnica para obtener información sobre la administración de durvalumab.

IMJUDO en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino

Para CPNM, cuando IMJUDO se administra en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, IMJUDO se administra en primer lugar, seguido de durvalumab y después la quimioterapia basada en platino el día del tratamiento.

Cuando se administra una quinta dosis de IMJUDO en combinación con durvalumab y terapia de mantenimiento con pemetrexed en la semana 16, IMJUDO se administra en primer lugar, seguido de durvalumab y luego la terapia de mantenimiento con pemetrexed el día del tratamiento.

IMJUDO, durvalumab y la quimioterapia basada en platino se administran en perfusiones intravenosas distintas. IMJUDO y durvalumab se administran durante 1 hora cada uno. En cuanto a la quimioterapia basada en platino, consulte la información sobre la administración en su Ficha Técnica. En lo que respecta a la terapia de mantenimiento con pemetrexed, consulte la información sobre la administración en su Ficha Técnica. Se deben utilizar bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión.

Durante el ciclo 1, IMJUDO irá seguido de durvalumab aproximadamente 1 hora (2 horas como máximo) después del final de la perfusión de IMJUDO. La perfusión de la quimioterapia basada en

platino debe comenzar aproximadamente 1 hora (2 horas como máximo) después del final de la perfusión de durvalumab. Si no hay problemas clínicamente significativos durante el ciclo 1, los ciclos posteriores de durvalumab se pueden administrar inmediatamente después de IMJUDO, a criterio del médico, y el período entre el final de la perfusión de durvalumab y el comienzo de la quimioterapia se puede reducir a 30 minutos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Consulte la sección 4.2, Tabla 2 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas. Ante sospechas de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas. Según la gravedad de la reacción adversa, se debe suspender IMJUDO en combinación con durvalumab y administrar corticosteroides. Tras una mejoría a Grado ≤ 1 , se debe iniciar una disminución progresiva de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar inmunosupresores sistémicos adicionales si hay empeoramiento o no hay mejoría.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Neumonitis inmunomediada

Se ha producido neumonitis inmunomediada o enfermedad pulmonar intersticial, definida como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y la ausencia de una etiología alternativa clara, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas, descartando otras etiologías infecciosas y relacionadas con la enfermedad, y se debe tratar como se recomienda en la sección 4.2. Para acontecimientos de Grado 2, se debe empezar con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución progresiva. Para acontecimientos de Grado 3 o 4, se debe empezar con una dosis inicial de 2-4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente seguida de una disminución progresiva.

Hepatitis inmunomediada

Se ha producido hepatitis inmunomediada, definida como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y la ausencia de una etiología alternativa clara, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se deben controlar los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina total y fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada perfusión posterior. Se debe considerar un seguimiento adicional en función de la evaluación clínica. La hepatitis inmunomediada se debe tratar del modo recomendado en la sección 4.2. Los corticosteroides se deben administrar con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución progresiva para todos los grados.

Colitis inmunomediada

Se ha producido colitis o diarrea inmunomediada, definida como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y la ausencia de una etiología alternativa clara, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se notificó perforación intestinal y perforación del intestino grueso en pacientes tratados con

tremelimumab en combinación con durvalumab. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis/diarrea y perforación intestinal y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides se deben administrar con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución progresiva para los Grados 2-4. Consulte a un cirujano inmediatamente si se sospecha una perforación intestinal de CUALQUIER grado.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis inmunomediados

Se han producido hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis inmunomediados en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia, y puede aparecer hipotiroidismo después de hipertiroidismo (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar anomalías en las pruebas de la función tiroidea antes de empezar el tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y cuando esté indicado en función de la evaluación clínica. El hipotiroidismo, el hipertiroidismo y la tiroiditis inmunomediados se deben tratar del modo recomendado en la sección 4.2. Para el hipotiroidismo inmunomediado, inicie el reemplazo de la hormona tiroidea según lo indicado clínicamente para los Grados 2-4. Para el hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediados, se puede implementar un tratamiento sintomático para los Grados 2-4.

Insuficiencia suprarrenal inmunomediada

Se ha producido insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia suprarrenal. En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, los pacientes se deben tratar como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides se deben administrar con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución progresiva y un reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado para los Grados 2-4.

Diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada

Se ha producido diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada, que puede manifestarse primero como cetoacidosis diabética que puede ser mortal si no se detecta temprano, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de diabetes mellitus de tipo 1. En caso de diabetes mellitus de tipo 1 sintomática, los pacientes se deben tratar como se recomienda en la sección 4.2. El tratamiento con insulina se puede iniciar según esté clínicamente indicado para los Grados 2-4.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado

Se ha producido hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediados en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de hipofisitis o hipopituitarismo. En caso de hipofisitis o hipopituitarismo sintomáticos, los pacientes se deben tratar como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides se deben administrar con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución progresiva y un reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado para los Grados 2-4.

Nefritis inmunomediada

Se ha producido nefritis inmunomediada, definida como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y la ausencia de una etiología alternativa clara, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar anomalías en las pruebas de la función renal antes de empezar el

tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides se deben administrar con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución progresiva para los Grados 2-4.

Erupción cutánea inmunomediada

Se ha producido erupción cutánea o dermatitis (incluido penfigoide) inmunomediada, definida como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y la ausencia de una etiología alternativa clara, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con inhibidores de PD-1 y CTLA-4. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción cutánea o dermatitis y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides se deben administrar con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución progresiva para el Grado 2 durante más de 1 semana o Grado 3 y 4.

Miocarditis inmunomediada

Se ha producido miocarditis inmunomediada, que puede ser mortal, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis inmunomediada y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides se deben administrar con una dosis inicial de 2-4 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución progresiva para los Grados 2-4. Si no hay mejoría dentro de 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, comience de inmediato una terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar una disminución progresiva de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes.

Pancreatitis inmunomediada

Se ha producido pancreatitis inmunomediada en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis inmunomediada y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de tremelimumab en combinación con durvalumab, se pueden producir otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se han observado las siguientes reacciones adversas inmunomediadas en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab, o con durvalumab y quimioterapia: miastenia grave, mielitis transversa, miositis, polimiositis, rabdomiólisis, meningitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia inmune, cistitis no infecciosa, artritis inmunomediada, uveítis y polimialgia reumática (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides se deben administrar con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución progresiva para los Grados 2-4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión. Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión graves en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab (ver sección 4.8). Las reacciones relacionadas con la perfusión se deben tratar como se recomienda en la sección 4.2. Para el Grado 1 o 2 de gravedad, se puede considerar dar premedicación para la profilaxis de reacciones a la perfusión posteriores. Para el Grado 3 o 4, manejar las reacciones relacionadas con la perfusión graves según las normas del centro, las guías de práctica clínica apropiadas y/o las directrices de las sociedades.

Precaución específica de la enfermedad

CPNM metastásico

Los datos disponibles en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino son limitados (ver las secciones 4.8 y 5.1). Se recomienda hacer una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo potencial de este tratamiento de forma individual.

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

CHC avanzado o irresecable

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con: Clase B o C según la escala Child-Pugh, trombosis de la vena porta principal, trasplante de hígado, hipertensión no controlada, antecedentes o con presencia de metástasis cerebrales, compresión de la médula espinal, coinfección de hepatitis viral B y hepatitis C, sangrado gastrointestinal (GI) activo o confirmado dentro de los 12 meses previos, ascitis que requirió intervención no farmacológica dentro de los 6 meses previos, encefalopatía hepática dentro de los 12 meses antes del inicio del tratamiento, trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente documentados. En ausencia de datos, tremelimumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de una cuidadosa consideración del beneficio/riesgo potencial de forma individual.

CPNM metastásico

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con: enfermedad autoinmunitaria confirmada activa o previa; metástasis cerebrales activas y/o no tratadas; antecedentes de inmunodeficiencia; administración de inmunosupresión sistémica en los 14 días previos al comienzo del tratamiento con tremelimumab o durvalumab, excepto las dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente); enfermedad intercurrente no controlada; tuberculosis activa o infección por la hepatitis B o C o por el VIH o pacientes que recibieron una vacuna atenuada en los 30 días anteriores o posteriores al inicio de tremelimumab o durvalumab. En ausencia de datos, tremelimumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de una cuidadosa consideración del beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de empezar el tratamiento con tremelimumab, excepto dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente), debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de tremelimumab. Sin embargo, se pueden utilizar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de empezar la administración de tremelimumab para tratar las reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.4).

No se han realizado estudios farmacocinéticos (PK) formales de interacción farmacológica con tremelimumab. Dado que las vías de eliminación principales de tremelimumab son el catabolismo de proteínas a través del sistema reticuloendotelial o la disposición mediada por el objetivo, no se esperan interacciones farmacológicas metabólicas. La farmacocinética de las interacciones farmacológicas entre tremelimumab en combinación con durvalumab y la quimioterapia basada en platino se evaluaron en el ensayo POSEIDON y no mostró interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed, carboplatino o cisplatino en el tratamiento concomitante.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con tremelimumab y durante al menos 3 meses después de la última dosis de tremelimumab.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tremelimumab en mujeres embarazadas. Debido a su mecanismo de acción y a la transferencia placentaria de IgG2 humana, tremelimumab puede afectar al mantenimiento del embarazo y causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de IMJUDO durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

Lactancia

No se dispone de información sobre la presencia de tremelimumab en la leche materna, sobre la absorción y los efectos en el lactante ni sobre los efectos en la producción de leche. Se sabe que la IgG2 humana se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con IMJUDO y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre los posibles efectos de tremelimumab en la fertilidad en seres humanos ni en animales. Sin embargo, se observó infiltración de células mononucleares en la próstata y el útero en estudios de toxicidad a dosis repetidas (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos para la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tremelimumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

IMJUDO en combinación con durvalumab

La seguridad de una dosis única de tremelimumab 300 mg en combinación con durvalumab se basa en los datos agrupados de 462 pacientes con CHC (grupo de CHC) del ensayo HIMALAYA y otro ensayo de pacientes con CHC, el Estudio 22. Las reacciones adversas más frecuentes (> 10%) fueron erupción cutánea (32,5%), prurito (25,5%), diarrea (25,3%), dolor abdominal (19,7%), aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa elevadas (18,0%), pirexia (13,9%), hipotiroidismo (13,0%), tos /tos productiva (10,8%) y edema periférico (10,4%) (ver Tabla 3).

Las reacciones adversas graves (Grado NCI CTCAE ≥ 3) más frecuentes (> 3) fueron aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa elevadas (8,9%), lipasa elevada (7,1%), amilasa elevada (4,3%) y diarrea (3,9%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes (> 2%) fueron colitis (2,6%), diarrea (2,4%) y neumonía (2,2%).

La frecuencia de suspensión del tratamiento por reacciones adversas es del 6,5%. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron hepatitis (1,5%) y aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa elevadas (1,3%).

IMJUDO en combinación con durvalumab y quimioterapia

La seguridad de tremelimumab administrado en combinación con durvalumab y quimioterapia se basa en los datos de 330 pacientes con CPNM metastásico. Las reacciones adversas más frecuentes (> 10%) fueron anemia (49,7%), náuseas (41,5%), neutropenia (41,2%), fatiga (36,1%), apetito disminuido (28,2%), erupción cutánea (25,8%), trombocitopenia (24,5%), diarrea (21,5%), leucopenia (19,4%), estreñimiento (19,1%), vómitos (18,2%), aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa elevadas (17,6%), pirexia (16,1%), infecciones del tracto respiratorio superior (15,5%), neumonía (14,8%), hipotiroidismo (13,3%), artralgia (12,4%), tos/tos productiva (12,1%) y prurito (10,9%).

Las reacciones adversas graves (Grado NCI CTCAE ≥ 3) más frecuentes (> 3%) fueron neutropenia (23,9%), anemia (20,6%), neumonía (9,4%), trombocitopenia (8,2%), leucopenia (5,5%), fatiga (5,2%), lipasa elevada (3,9%), amilasa elevada (3,6%).

Las reacciones adversas graves más comunes (> 2%) fueron neumonía (11,5%), anemia (5,5%), trombocitopenia (3%), colitis (2,4%), diarrea (2,4%), pirexia (2,4%) y neutropenia febril (2,1%).

El tratamiento con tremelimumab se suspendió debido a las reacciones adversas en el 4,5% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento fueron neumonía (1,2%) y colitis (0,9%).

El tratamiento con tremelimumab se interrumpió debido a las reacciones adversas en el 40,6% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron neutropenia (13,6%), trombocitopenia (5,8%), leucopenia (4,5%), diarrea (3,0%), neumonía (2,7%), aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa elevadas (2,4%), fatiga (2,4%), lipasa elevada (2,4%), colitis (2,1%), hepatitis (2,1%) y erupción cutánea (2,1%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3, a menos que se indique lo contrario, recoge la incidencia de reacciones adversas (RAMs) en pacientes tratados con tremelimumab 300 mg en combinación con durvalumab en el grupo de CHC con 462 pacientes, e IMJUDO en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino en el ensayo POSEIDON, en el que 330 pacientes recibieron tremelimumab. En el ensayo POSEIDON, los pacientes estuvieron expuestos a tremelimumab durante una mediana de 20 semanas.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las RAMs se presentan en orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia correspondientes para cada reacción adversa son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab

	Tremelimumab 75 mg en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino			Tremelimumab 300 mg en combinación con durvalumab		
	Cualquier Grado (%)		Grado 3-4 (%)	Cualquier Grado (%)		Grado 3-4 (%)
Infecciones e infestaciones						
Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Muy frecuentes	15,5	0,6	Frecuentes	8,4	0
Neumonía ^b	Muy frecuentes	14,8	7,3	Frecuentes	4,3	1,3
Gripe	Frecuentes	3,3	0	Frecuentes	2,2	0
Candidiasis oral	Frecuentes	2,4	0,3	Poco frecuentes	0,6	0
Infecciones dentales y de tejidos blandos de la boca ^c	Poco frecuentes	0,6	0,3	Frecuentes	1,3	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia ^d	Muy frecuentes	49,7	20,6			
Neutropenia ^{d,e}	Muy frecuentes	41,2	23,9			
Trombocitopenia ^{d,f}	Muy frecuentes	24,5	8,2			
Leucopenia ^{d,g}	Muy frecuentes	19,4	5,5			
Neutropenia febril ^d	Frecuentes	3,0	2,1			
Pancitopenia ^d	Frecuentes	1,8	0,6			
Trombocitopenia inmune	Poco frecuentes	0,3	0	Poco frecuentes ^h	0,3	0
Trastornos endocrinos						
Hipotiroidismo ⁱ	Muy frecuentes	13,3	0	Muy frecuentes	13,0	0
Hipertiroidismo ^j	Frecuentes	6,7	0	Frecuentes	9,5	0,2
Insuficiencia suprarrenal	Frecuentes	2,1	0,6	Frecuentes	1,3	0,2
Hipopituitarismo/Hipofisitis	Frecuentes	1,5	0,3	Poco frecuentes	0,9	0
Tiroiditis ^k	Frecuentes	1,2	0	Frecuentes	1,7	0
Diabetes insípida	Poco frecuentes	0,3	0,3	Raras ^l	<0,1	0
Diabetes mellitus de tipo 1	Poco frecuentes	0,3	0,3	Poco frecuentes ^l	0,3	<0,1
Trastornos oculares						
Uveítis	Poco frecuentes	0,3	0	Raras ^l	<0,1	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Apetito disminuido ^d	Muy frecuentes	28,2	1,5			
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica ^{d,m}	Frecuentes	6,4	0			
Encefalitis ⁿ	Poco frecuentes	0,6	0,6	Raras ^l	<0,1	0
Miastenia grave	Raras ^o	<0,1	<0,1	Poco frecuentes	0,4	0
Síndrome de Guillain-Barré	Raras ^p	<0,1	0	Raras ^p	<0,1	0
Meningitis	Raras ^o	0,1	0	Poco frecuentes	0,2	0,2
Mielitis transversa ^q	Frecuencia no conocida	-	-	Frecuencia no conocida	-	-
Trastornos cardiacos						
Miocarditis ^r	Poco frecuentes	0,3	0	Poco frecuentes	0,4	0

	Tremelimumab 75 mg en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino			Tremelimumab 300 mg en combinación con durvalumab		
	Cualquier Grado (%)		Grado 3-4 (%)	Cualquier Grado (%)		Grado 3-4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos/Tos productiva	Muy frecuentes	12,1	0	Muy frecuentes	10,8	0,2
Neumonitis ^s	Frecuentes	4,2	1,2	Frecuentes	2,4	0,2
Disfonía	Frecuentes	2,4	0	Poco frecuentes	0,9	0
Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuentes	0,6	0	Poco frecuentes	0,2	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas ^d	Muy frecuentes	41,5	1,8			
Diarrea	Muy frecuentes	21,5	1,5	Muy frecuentes	25,3	3,9
Estreñimiento ^d	Muy frecuentes	19,1	0			
Vómitos ^d	Muy frecuentes	18,2	1,2			
Estomatitis ^{d,t}	Frecuentes	9,7	0			
Amilasa elevada	Frecuentes ^o	8,5	3,6	Frecuentes	8,9	4,3
Dolor abdominal ^u	Frecuentes	7,3	0	Muy frecuentes	19,7	2,2
Lipasa elevada	Frecuentes ^o	6,4	3,9	Frecuentes	10,0	7,1
Colitis ^v	Frecuentes	5,5	2,1	Frecuentes	3,5	2,6
Pancreatitis ^w	Frecuentes	2,1	0,3	Frecuentes	1,3	0,6
Perforación intestinal	Raras ^p	<0,1	<0,1	Raras ^p	<0,1	<0,1
Perforación del intestino grueso	Poco frecuentes ^p	0,1	<0,1	Poco frecuentes ^p	0,1	<0,1
Enfermedad celíaca	Raras ^p	0,03	0,03	Raras ^p	0,03	0,03
Trastornos hepato biliares						
Aspartato aminotransferasa/Ala nina aminotransferasa elevadas ^x	Muy frecuentes	17,6	2,1	Muy frecuentes	18,0	8,9
Hepatitis ^y	Frecuentes	3,9	0,9	Frecuentes	5,0	1,7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia ^d	Muy frecuentes	10,0	0			
Erupción ^z	Muy frecuentes	25,8	1,5	Muy frecuentes	32,5	3,0
Prurito	Muy frecuentes	10,9	0	Muy frecuentes	25,5	0
Dermatitis ^{aa}	Poco frecuentes	0,6	0	Frecuentes	1,3	0
Sudores nocturnos	Poco frecuentes	0,6	0	Frecuentes	1,3	0
Penfigoide	Poco frecuentes	0,3	0,3	Poco frecuentes	0,2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	Muy frecuentes	12,4	0,3			
Mialgia	Frecuentes	4,2	0	Frecuentes	3,5	0,2
Miositis ^{bb}	Poco frecuentes	0,3	0,3	Poco frecuentes	0,6	0,2
Polimiositis ^{bb}	Poco frecuentes	0,3	0,3	Poco frecuentes	0,2	0,2
Artritis inmunomediada	Poco frecuentes	0,2	0	Poco frecuentes	0,6	0
Polimialgia reumática	Frecuencia no conocida ^{cc}	-	-	Poco frecuentes	0,6	0,2
Trastornos renales y urinarios						

	Tremelimumab 75 mg en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino			Tremelimumab 300 mg en combinación con durvalumab		
	Cualquier Grado (%)		Grado 3-4 (%)	Cualquier Grado (%)		Grado 3-4 (%)
Creatinina en sangre elevada	Frecuentes	6,4	0,3	Frecuentes	4,5	0,4
Disuria	Frecuentes	1,5	0	Frecuentes	1,5	0
Nefritis ^{dd}	Poco frecuentes	0,6	0	Poco frecuentes	0,6	0,4
Cistitis no infecciosa	Poco frecuentes	0,3	0	Raras ^l	<0,1	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga ^d	Muy frecuentes	36,1	5,2			
Pirexia	Muy frecuentes	16,1	0	Muy frecuentes	13,9	0,2
Edema periférico ^{ee}	Frecuentes	8,5	0	Muy frecuentes	10,4	0,4
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						
Reacción relacionada con la perfusión ^{ff}	Frecuentes	3,9	0,3	Frecuentes	1,3	0

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

^b Incluye neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía y neumonía bacteriana.

^c Incluye periodontitis, pulpitis dental, absceso e infección dentales.

^d La reacción adversa solo se aplica a las RAM de quimioterapia en el ensayo POSEIDON.

^e Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

^f Incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^g Incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

^h Notificado en estudios fuera del grupo de CHC. La frecuencia se basa en el ensayo POSEIDON.

ⁱ Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo e hipotiroidismo inmunomediado.

^j Incluye disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre e hipertiroidismo.

^k Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis inmunomediada, tiroiditis y tiroiditis subaguda.

^l Notificado en estudios fuera del grupo CHC. La frecuencia se basa en un conjunto de datos agrupados de pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab.

^m Incluye neuropatía periférica, parestesia y neuropatía sensitiva periférica.

ⁿ Incluye encefalitis y encefalitis autoinmune.

^o Notificado en estudios fuera del ensayo POSEIDON. La frecuencia se basa en un conjunto de datos agrupados de pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab.

^p Notificado en estudios fuera del ensayo POSEIDON y del grupo de CHC. La frecuencia se basa en un conjunto de datos agrupados de pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab.

^q Notificado en estudios fuera del ensayo POSEIDON y del grupo de CHC.

^r Incluye miocarditis autoinmune.

^s Incluye neumonitis inmunomediada y neumonitis.

^t Incluye inflamación de mucosas y estomatitis.

^u Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor en el costado.

^v Incluye colitis, enteritis y enterocolitis.

^w Incluye pancreatitis autoinmune, pancreatitis y pancreatitis aguda.

^x Incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, enzima hepática elevada y transaminasas elevadas.

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

^z Incluye eccema, eritema, erupción, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción pustular.

^{aa} Incluye dermatitis y dermatitis inmunomediada.

^{bb} Incluye rabdomiólisis, miositis y polimiositis.

^{cc} No se observó la reacción adversa en el ensayo POSEIDON, pero se notificó en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab en ensayos clínicos fuera del conjunto de datos de POSEIDON.

^{dd} Incluye nefritis autoinmune y nefritis inmunomediada.

^{ee} Incluye edema periférico e hinchazón periférico.

^{ff} Incluye reacción relacionada con la perfusión y urticaria.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Tremelimumab se asocia a reacciones adversas inmunomediadas. La mayoría de ellas, incluidas las reacciones graves, se resolvieron tras el inicio del tratamiento médico adecuado o la retirada de tremelimumab. Los datos de las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se basan en 2 280 pacientes de nueve estudios en múltiples tipos de tumores que recibieron tremelimumab 75 mg cada 4 semanas o 1 mg/kg cada 4 semanas en combinación con durvalumab 1 500 mg cada 4 semanas, 20 mg/kg cada 4 semanas o 10 mg/kg cada 2 semanas. Este conjunto de datos agrupados de seguridad excluye el ensayo POSEIDON (y los pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino). Se presentan los detalles de las reacciones adversas significativas de tremelimumab cuando se administró en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino si se observaron diferencias clínicamente relevantes en comparación con tremelimumab en combinación con durvalumab.

Los datos incluidos a continuación reflejan también la información sobre las reacciones adversas significativas para tremelimumab 300 mg en combinación con durvalumab en el grupo de CHC (n=462).

Las directrices de tratamiento de estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Neumonitis inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo neumonitis inmunomediada en 86 (3,8%) pacientes, que fue de Grado 3 en 30 (1,3%) pacientes, de Grado 4 en 1 (< 0,1%) paciente y de Grado 5 (mortal) en 7 (0,3%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 57 días (rango: 8-912 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 79 de los 86 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Siete pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se suspendió el tratamiento en 39 pacientes. Hubo resolución en 51 pacientes.

En el grupo de CHC (n=462), se produjo neumonitis inmunomediada en 6 (1,3%) pacientes, que fue de Grado 3 en 1 (0,2%) paciente y de Grado 5 (mortal) en 1 (0,2%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 29 días (rango: 5-774 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 5 de los 6 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Un paciente también recibió otros inmunosupresores. Se suspendió el tratamiento en 2 pacientes. Hubo resolución en 3 pacientes.

Hepatitis inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo hepatitis inmunomediada en 80 (3,5%) pacientes, que fue de Grado 3 en 48 (2,1%) pacientes, de Grado 4 en 8 (0,4%) pacientes y de Grado 5 (mortal) en 2 (< 0,1%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 36 días (rango: 1-533 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 68 de los 80 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Ocho pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se suspendió el tratamiento en 27 pacientes. Hubo resolución en 47 pacientes.

En el grupo de CHC (n=462), se produjo hepatitis inmunomediada en 34 (7,4%) pacientes, que fue de Grado 3 en 20 (4,3%) pacientes, de Grado 4 en 1 (0,2%) paciente y de Grado 5 (mortal) en 3 (0,6%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 29 días (rango: 13-313 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 32 de los 34 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Nueve pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se suspendió el tratamiento en 10 pacientes. Hubo resolución en 13 pacientes.

Colitis inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo colitis o diarrea inmunomediada en 167 (7,3%) pacientes, que fue de Grado 3 en 76 (3,3%) pacientes y de Grado 4 en 3 (0,1%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 57 días (rango: 3-906 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 151 de los 167 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Veintidós pacientes recibieron también otros inmunosupresores. Se suspendió el tratamiento en 54 pacientes. Hubo resolución en 141 pacientes.

En el grupo de CHC (n=462), se produjo colitis o diarrea inmunomediada en 31 (6,7%) pacientes, que fue de Grado 3 en 17 (3,7%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 23 días (rango: 2-479 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 28 de los 31 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Cuatro pacientes también recibieron otros inmunosupresores. El tratamiento se suspendió en 5 pacientes. Hubo resolución en 29 pacientes.

Se observó perforación intestinal en pacientes que recibieron tremelimumab en combinación con durvalumab (raras) en ensayos fuera del grupo de CHC.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo inmunomediado

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo hipotiroidismo inmunomediado en 209 (9,2%) pacientes, que fue de Grado 3 en 6 (0,3%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 85 días (rango: 1-624 días). Trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 8 de los 13 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Se suspendió el tratamiento en 3 pacientes. Hubo resolución en 52 pacientes. El hipotiroidismo inmunomediado se precedió de hipertiroidismo inmunomediado en 25 pacientes o tiroiditis inmunomediada en 2 pacientes.

En el grupo de CHC (n=462), se produjo hipotiroidismo inmunomediado en 46 (10,0%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 85 días (rango: 26-763 días). Un paciente recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Todos los pacientes requirieron otra terapia, incluida la hormonoterapia sustitutiva. Hubo resolución en 6 pacientes. El hipotiroidismo inmunomediado se precedió de hipertiroidismo inmunomediado en 4 pacientes.

Hipertiroidismo inmunomediado

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 62 (2,7%) pacientes, que fue de Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 33 días (rango: 4-176 días). Dieciocho pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 11 de los 18 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Cincuenta y tres pacientes necesitaron otro tratamiento (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, antagonista del calcio o betabloqueante). Un paciente suspendió el tratamiento debido al hipertiroidismo. Hubo resolución en 47 pacientes.

En el grupo de CHC (n=462), se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 21 (4,5%) pacientes, que fue de Grado 3 en 1 (0,2%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 30 días (rango: 13-60 días). Cuatro pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y los cuatro pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Veinte pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, antagonista del calcio o betabloqueante). Un paciente suspendió el tratamiento debido el hipertiroidismo. Hubo resolución en 17 pacientes.

Tiroiditis inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo tiroiditis inmunomediada en 15 (0,7%) pacientes, que fue de Grado 3 en 1 (< 0,1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 57 días (rango: 22-141 días). Cinco pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 2 de los 5 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Trece pacientes necesitaron otro tratamiento, hormonoterapia sustitutiva, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, antagonista del calcio o betabloqueante. Ningún paciente suspendió el tratamiento debido a la tiroiditis inmunomediada. Hubo resolución en 5 pacientes.

En el grupo de CHC (n=462), se produjo tiroiditis inmunomediada en 6 (1,3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 56 días (rango: 7-84 días). Dos pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 1 de los 2 pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Todos los pacientes requirieron otra terapia, incluida la hormonoterapia sustitutiva. Hubo resolución en 2 pacientes.

Insuficiencia suprarrenal inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 33 (1,4%) pacientes, que fue de Grado 3 en 16 (0,7%) pacientes y de Grado 4 en 1 (< 0,1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 105 días (rango: 20-428 días). Treinta y dos pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 10 de los 32 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Se suspendió el tratamiento en un paciente. Hubo resolución en 11 pacientes.

En el grupo de CHC (n=462), se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 6 (1,3%) pacientes, que fue de Grado 3 en 1 (0,2%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 64 días (rango: 43-504 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 1 de los 6 pacientes recibió tratamiento con corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Hubo resolución en 2 pacientes.

Diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada en 6 (0,3%) pacientes, que fue de Grado 3 en 1 (< 0,1%) paciente y de Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 58 días (rango: 7-220 días). Todos los pacientes necesitaron insulina. Se suspendió el tratamiento en un paciente. Hubo resolución en un paciente.

Se observó diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada en pacientes que recibieron tremelimumab en combinación con durvalumab (poco frecuentes) en ensayos fuera del grupo de CHC.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 16 (0,7%) pacientes, que fue de Grado 3 en 8 (0,4%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de los acontecimientos fue de 123 días (rango: 63-388 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 8 de los 16 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente

al día). Cuatro pacientes también necesitaron tratamiento endocrino. Se suspendió el tratamiento en 2 pacientes. Hubo resolución en 7 pacientes.

En el grupo de CHC (n=462), se produjo hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 5 (1,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los eventos fue de 149 días (rango: 27-242 días). Cuatro pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 1 de los 4 pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Tres pacientes también requirieron terapia endocrina. Hubo resolución en 2 pacientes.

Nefritis inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo nefritis inmunomediada en 9 (0,4%) pacientes, que fue de Grado 3 en 1 (< 0,1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 79 días (rango: 39-183 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 7 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Se suspendió el tratamiento en 3 pacientes. Hubo resolución en 5 pacientes.

En el grupo de CHC (n=462), se produjo nefritis inmunomediada en 4 (0,9%) pacientes, que fue de Grado 3 en 2 (0,4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 53 días (rango: 26-242 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 3 de los 4 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). El tratamiento se suspendió en 2 pacientes. Hubo resolución en 3 pacientes.

Erupción inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjo erupción o dermatitis inmunomediada (incluido penfigoide) en 112 (4,9%) pacientes, que fue de Grado 3 en 17 (0,7%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 35 días (rango: 1-778 días). Todos los pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos y 57 de los 112 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Se suspendió el tratamiento en 10 pacientes. Hubo resolución en 65 pacientes.

En el grupo de CHC (n=462), se produjo erupción o dermatitis inmunomediada (incluido penfigoide) en 26 (5,6%) pacientes, que fue de Grado 3 en 9 (1,9%) pacientes y de Grado 4 en 1 (0,2%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 25 días (rango: 2-933 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 14 de los 26 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Un paciente recibió otros inmunosupresores. El tratamiento se suspendió en 3 pacientes. Hubo resolución en 19 pacientes.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab (n=2 280), se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 45 (2,0%) pacientes, que fueron de Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. No hubo acontecimientos de Grado 4 o 5.

Anomalías analíticas

En los pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino en el ensayo POSEIDON (n=330), los porcentajes de pacientes que presentaron un cambio entre la situación basal y una anomalía analítica de Grado 3 o 4 fueron los siguientes: 6,2% para el aumento de la alanina aminotransferasa, 5,2% para el aumento de la aspartato aminotransferasa, 4,0% para el aumento de la creatinina en sangre, 9,4% para el aumento de la amilasa y 13,6% para el aumento de la lipasa. La proporción de pacientes que presentaron una variación de la TSH con

respecto al momento basal que fue $\leq$ LSN y $>$ LSN correspondió al 24,8% y los que presentaron una variación de la TSH con respecto al momento basal que fue $\geq$ LIN y $<$ LIN fue 32,9%.

Efectos de la clase de inhibidores de los puntos de control inmunitario

Se han notificado casos de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con otros inhibidores de los puntos de control inmunitario que también podrían ocurrir durante el tratamiento con tremelimumab: insuficiencia pancreática exocrina.

Inmunogenicidad

Al igual que con las demás proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de tremelimumab se basa en los datos agrupados de 2 075 pacientes tratados con tremelimumab 75 mg o 1 mg/kg y evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACFs). Doscientos cincuenta y dos pacientes (12,1%) dieron positivo para ACFs aparecidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra tremelimumab en el 10,0% (208/2 075) de los pacientes. La presencia de ACFs no afectó a la farmacocinética de tremelimumab y no hubo efectos aparentes en la seguridad.

En el ensayo HIMALAYA, de los 182 pacientes que fueron tratados con tremelimumab 300 mg como dosis única en combinación con durvalumab que eran evaluables en cuanto a la presencia de ACFs contra tremelimumab, 20 (11,0%) pacientes dieron positivo para los ACFs que aparecieron durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra tremelimumab en el 4,4% (8/182) de los pacientes. La presencia de ACFs no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética ni la seguridad.

En el ensayo POSEIDON, de los 278 pacientes tratados con 75 mg de tremelimumab en combinación con 1 500 mg de durvalumab cada 3 semanas y quimioterapia basada en platino que eran evaluables en cuanto a la presencia de ACFs, 38 (13,7%) dieron positivo para ACFs aparecidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra tremelimumab en el 11,2% (31/278) de los pacientes. La presencia de ACFs no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética ni en la seguridad.

Pacientes de edad avanzada

Los datos de pacientes con CHC de 75 años o más son limitados.

En el ensayo POSEIDON, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, se notificaron algunas diferencias en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada ($\geq$ 65 años) y los pacientes más jóvenes. Los datos de seguridad de pacientes de 75 años o más se limitan a un total de 74 pacientes. Hubo una mayor frecuencia de reacciones adversas graves e interrupción de cualquier tratamiento del ensayo debido a reacciones adversas en los 35 pacientes de 75 años o más tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino (45,7% y 28,6%, respectivamente) en relación con los 39 pacientes de 75 años o más que recibieron solo quimioterapia basada en platino (35,9% y 20,5%, respectivamente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay información sobre la sobredosis con tremelimumab. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si aparecen signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar inmediatamente un tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco. Código ATC: L01FX20

Mecanismo de acción

El antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) se expresa principalmente en la superficie de los linfocitos T. La interacción de CTLA-4 con sus ligandos CD80 y CD86 limita la activación de los linfocitos T efectores a través de una serie de mecanismos potenciales, pero principalmente limitando la transmisión de señales coestimuladoras a través de CD28.

Tremelimumab es un anticuerpo IgG2 selectivo, completamente humano, que bloquea la interacción de CTLA-4 con CD80 y CD86, potenciando así la activación y proliferación de los linfocitos T, lo que aumenta la diversidad de los linfocitos T y potencia la actividad antitumoral.

La combinación de tremelimumab, un inhibidor de CTLA-4 y durvalumab, un inhibidor de PD-L1 aumenta las respuestas antitumorales en cáncer de pulmón no microcítico y en carcinoma hepatocelular.

Eficacia clínica

CHC – Ensayo HIMALAYA

La eficacia de IMJUDO 300 mg como dosis única en combinación con durvalumab se evaluó en el ensayo HIMALAYA, un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico en pacientes con CHC irresecable confirmado, que no habían recibido tratamiento sistémico previo para CHC. El ensayo incluyó pacientes con estadio C o B (no elegibles para terapia locorregional) según el estadiaje Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) y de Clase A según la Escala Child-Pugh.

El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales o antecedentes de metástasis cerebrales, coinfección de hepatitis viral B y hepatitis C; sangrado gastrointestinal (GI) activo o confirmado dentro de los 12 meses previos; ascitis que requirió intervención no farmacológica dentro de los 6 meses previos; encefalopatía hepática dentro de los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento; trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente confirmados.

Se incluyeron pacientes con várices esofágicas, excepto aquellos con sangrado GI activo o confirmado dentro de los 12 meses previos a su inclusión en el ensayo.

La aleatorización se estratificó por invasión macrovascular (IMV) (sí frente a no), etiología de la enfermedad hepática (virus de la hepatitis B confirmado frente a virus de la hepatitis C confirmado frente a otros) y estado funcional ECOG (0 frente a 1). El ensayo HIMALAYA aleatorizó a 1 171 pacientes 1:1:1 para recibir:

- Durvalumab 1 500 mg cada 4 semanas
- IMJUDO 300 mg en dosis única + durvalumab 1 500 mg; seguido de durvalumab 1 500 mg cada 4 semanas
- Sorafenib 400 mg dos veces al día

Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas. Las evaluaciones de supervivencia se realizaron cada mes durante los 3 primeros meses posteriores a la suspensión del tratamiento y luego cada 2 meses.

La variable primaria fue la Supervivencia Global (SG) para la comparación de IMJUDO 300 mg como dosis única en combinación con durvalumab frente a sorafenib. Las variables secundarias fueron la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) evaluada por el investigador y la Duración de la Respuesta (DR) conforme a los criterios RECIST v1.1.

Las características demográficas y basales de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los grupos del ensayo. Los datos demográficos iniciales de la población general del ensayo fueron los siguientes: hombres (83,7%), edad < 65 años (50,4%), blancos (44,6%), asiáticos (50,7%), negros o afroamericanos (1,7%), otra raza (2,3%), EF ECOG 0 (62,6%); Clase A de la escala Child-Pugh (99,5%), invasión macrovascular (25,2%), diseminación extrahepática (53,4%), AFP basal < 400 ng/ml (63,7%), AFP basal $\geq$ 400 ng/ml (34,5%), etiología viral; hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), no infectados (42,2%), datos evaluables de PD-L1 (86,3%), PD-L1 positividad del área tumoral (TAP) $\geq$ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [ensayo Ventana PD-L1 (SP263)].

Los resultados se presentan en la Tabla 4 y la Figura 1.

Tabla 4. Resultados de eficacia de IMJUDO 300 mg en combinación con durvalumab frente a Sorafenib en el ensayo HIMALAYA

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Tiempo de seguimiento		
Mediana de seguimiento (meses) ^a	33,2	32,2
SG		
Número de muertes (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Mediana de SG (meses) (IC del 95%)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)
HR (IC del 95%)	0,78 (0,66, 0,92)	
Valor de p ^b	0,0035	
SLP		
Número de acontecimientos (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	3,78 (3,68, 5,32)	4,07 (3,75, 5,49)
HR (IC del 95%)	0,90 (0,77, 1,05)	
TRO		
TRO n (%)^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Respuesta Completa n (%)	12 (3,1)	0
Respuesta Parcial n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DR		
Mediana de la DR (meses)	22,3	18,4

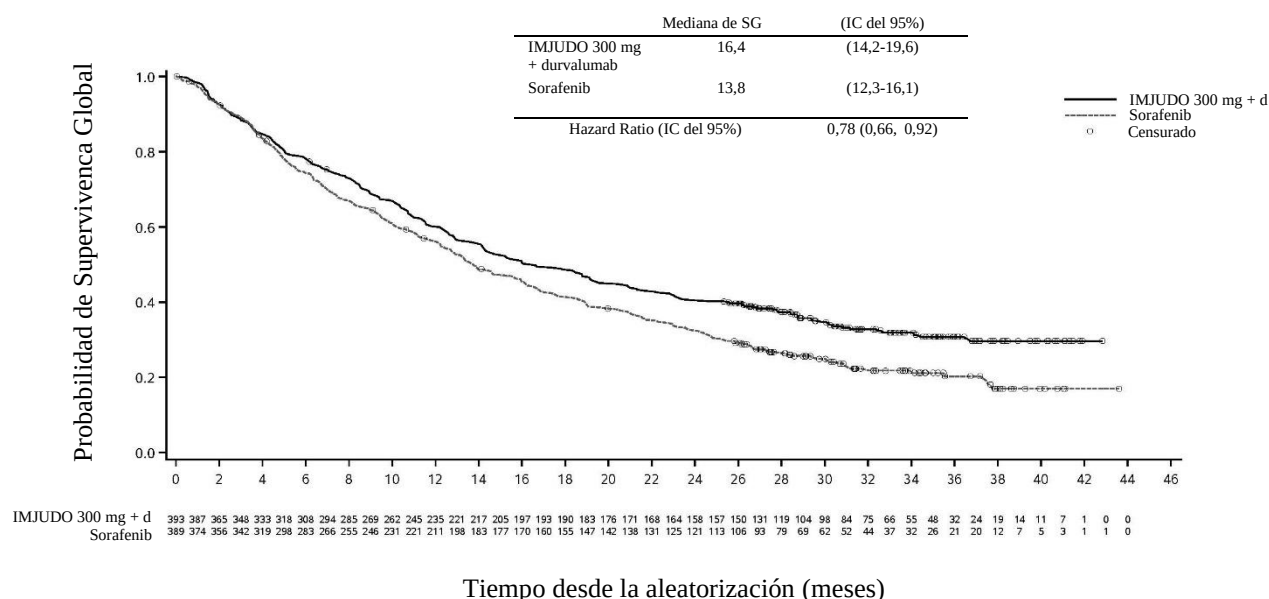
^a Calculado usando la técnica inversa de Kaplan-Meier (con el indicador de censura invertido).

^b Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo O'Brien Fleming y el número real de acontecimientos observados, el límite para declarar significación estadística para IMJUDO 300 mg + durvalumab frente a Sorafenib fue de 0,0398 (Lan y DeMets 1983).

^c Respuesta completa confirmada.

IC=Intervalo de Confianza

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la SG



CPNM – Ensayo POSEIDON

POSEIDON fue un ensayo diseñado para evaluar la eficacia de durvalumab, con o sin IMJUDO en combinación con quimioterapia basada en platino. POSEIDON fue un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico en 1 013 pacientes con CPNM metastásico sin mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) sensibilizante o aberraciones tumorales genómicas de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK). Pudieron participar pacientes con CPNM metastásico confirmado mediante histología o citología. Los pacientes no habían recibido quimioterapia previa ni ningún otro tratamiento sistémico para el CPNM metastásico. Antes de la aleatorización, se confirmó el estado de PD-L1 del tumor mediante el test Ventana PD-L1 (SP263). Los pacientes tenían un estado funcional de 0 o 1 según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en el momento de la inclusión.

Se excluyó del ensayo a los pacientes con confirmación de enfermedad autoinmune activa o previa; metástasis cerebrales activas y/o no tratadas; antecedentes de inmunodeficiencia; administración de inmunosupresión sistémica en los 14 días previos al comienzo del tratamiento con IMJUDO o durvalumab, excepto las dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos; tuberculosis activa o infección por la hepatitis B o C o por el VIH, o pacientes que recibieron una vacuna atenuada en los 30 días anteriores o posteriores al inicio de IMJUDO y/o durvalumab (ver sección 4.4).

La aleatorización se estratificó en función de la expresión de PD-L1 en las células tumorales (CT) (CT $\geq$ 50% frente a CT < 50%), el estadio de la enfermedad (estadio IVA frente a estadio IVB, según la 8ª edición del American Joint Committee on Cancer) y la histología (no escamoso frente a escamoso).

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1:1 a recibir:

- Grupo 1: IMJUDO 75 mg con durvalumab 1 500 mg y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab 1 500 mg cada 4 semanas en monoterapia. Se administró una quinta dosis de IMJUDO 75 mg en la semana 16 junto con la sexta dosis de durvalumab.
- Grupo 2: Durvalumab 1 500 mg y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab 1 500 mg cada 4 semanas en monoterapia.

- Grupo 3: Quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos. Los pacientes podían recibir 2 ciclos adicionales (un total de 6 ciclos después de la aleatorización), cuando estuviera clínicamente indicado, a criterio del investigador.

Los pacientes recibieron una de las siguientes pautas de quimioterapia con un derivado del platino:

- CPNM no escamoso
 - Pemetrexed 500 mg/m² con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas. Salvo que estuviera contraindicado según el investigador, se podía administrar mantenimiento con pemetrexed.
- CPNM escamoso
 - Gemcitabina 1 000 o 1 250 mg/m² los Días 1 y 8 con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 el Día 1 cada 3 semanas.
- CPNM no escamoso o escamoso
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² los Días 1, 8 y 15 con carboplatino AUC 5-6 el Día 1 cada 3 semanas.

Se administró un máximo de 5 dosis de IMJUDO a menos que se produjera la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durvalumab y el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed basado en la histología (cuando aplica) se mantuvo hasta que se produjo la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Se realizaron evaluaciones del tumor en las semanas 6 y 12 desde la fecha de la aleatorización y posteriormente cada 8 semanas hasta la progresión objetiva de la enfermedad confirmada. Se hicieron evaluaciones de la supervivencia cada 2 meses tras la suspensión del tratamiento.

Las dos variables primarias del ensayo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) con durvalumab + quimioterapia basada en platino (Grupo 2) frente a la quimioterapia basada en platino sola (Grupo 3). Las variables secundarias principales del ensayo fueron la SLP y la SG con IMJUDO + durvalumab + quimioterapia basada en platino (Grupo 1) y con quimioterapia basada en platino sola (Grupo 3). Las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR). La SLP, la TRO y la DR se evaluaron mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR) conforme a los criterios RECIST v1.1.

Las características demográficas y basales de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los grupos del ensayo. Los datos demográficos basales de la población global del ensayo fueron los siguientes: hombres (76,0%), edad ≥ 65 años (47,1%), edad ≥ 75 años (11,3%), mediana de edad de 64 años (intervalo: de 27 a 87 años), blancos (55,9%), asiáticos (34,6%), negros o afroamericanos (2,0%), otros (7,6%), no hispanos o latinos (84,2%), fumadores o exfumadores (78,0%), EF OMS/ECOG 0 (33,4%), EF OMS/ECOG 1 (66,5%). Las características de la enfermedad eran las siguientes: estadio IVA (50,0%), estadio IVB (49,6%), subgrupos de histología escamosa (36,9%), no escamosa (62,9%), metástasis cerebrales (10,5%), expresión de PD-L1 en CT $\geq 50\%$ (28,8%), expresión de PD-L1 en CT $< 50\%$ (71,1%).

El ensayo mostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG con IMJUDO + durvalumab + quimioterapia basada en platino (Grupo 1) frente a la quimioterapia basada en platino sola (Grupo 3). IMJUDO + durvalumab + quimioterapia basada en platino mostraron una mejoría estadísticamente significativa de la SLP en comparación con la quimioterapia basada en platino sola. Los resultados se resumen a continuación.

Tabla 5. Resultados de eficacia del ensayo POSEIDON

	Grupo 1: IMJUDO + durvalumab + quimioterapia basada en platino (n=338)	Grupo 3: Quimioterapia basada en platino (n=337)
SG^a		
Número de muertes (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediana de SG (meses) (IC del 95 %)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)

HR (IC del 95 %) ^b	0,77 (0,650, 0,916)	
Valor de p^c	0,00304	
SLP ^a		
Número de acontecimientos (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (IC del 95 %) ^b	0,72 (0,600, 0,860)	
Valor de p^c	0,00031	
TRO n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Respuesta Completa, n (%)	2 (0,6)	0
Respuesta Parcial, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Mediana de la DR (meses) (IC del 95 %) ^{d,e}	9,5 (7,2, NA)	5,1 (4,4, 6,0)

^a Análisis de los datos de SLP en el corte de datos del 24 julio 2019 (mediana de seguimiento de 10,15 meses). Análisis de los datos de SG en el corte de datos del 12 marzo 2021 (mediana de seguimiento de 34,86 meses). Los límites para declarar la eficacia (Grupo 1 frente a Grupo 3: SLP 0,00735, SG 0,00797; bilateral) se determinaron mediante una función de gasto alfa de Lan-DeMets que se aproxima a un enfoque de O'Brien Fleming. La SLP se evaluó mediante una BICR conforme a los criterios RECIST v1.1. La SLP se evaluó mediante una BICR conforme a los criterios RECIST v1.1.

^b La HR se calcula mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado en función de PD-L1, histología y estadio de la enfermedad.

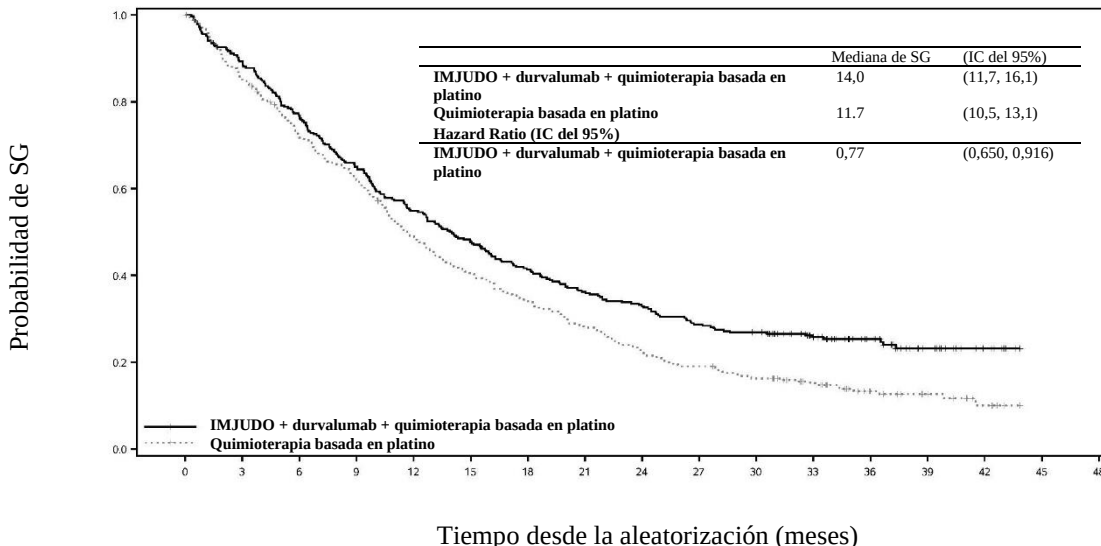
^c Valor de p bilateral basado en una prueba del orden logarítmico estratificada en función de PD-L1, histología y estadio de la enfermedad.

^d Respuesta objetiva confirmada.

^e Análisis *a posteriori*.

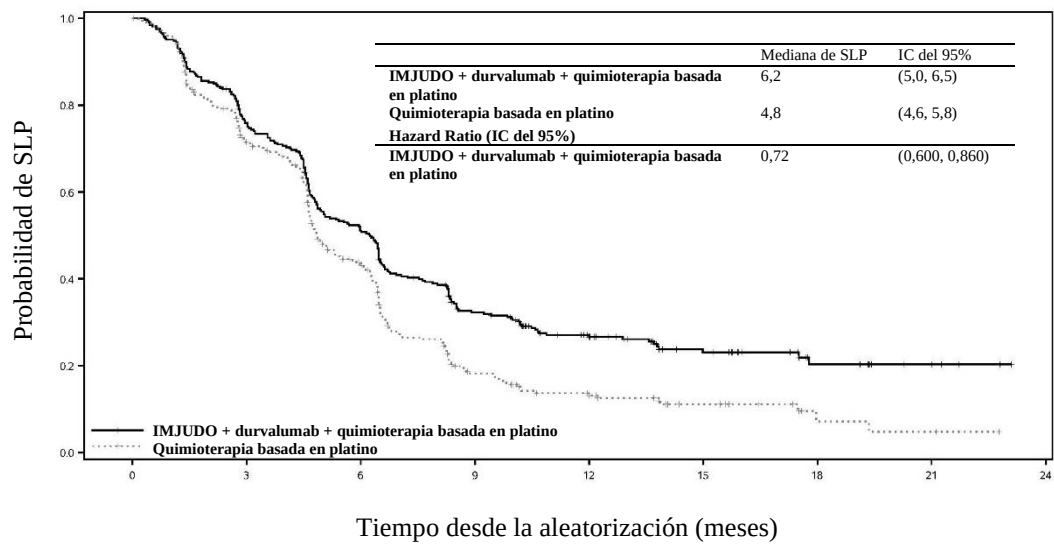
NA = No Alcanzado, IC = Intervalo de Confianza.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la SG



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

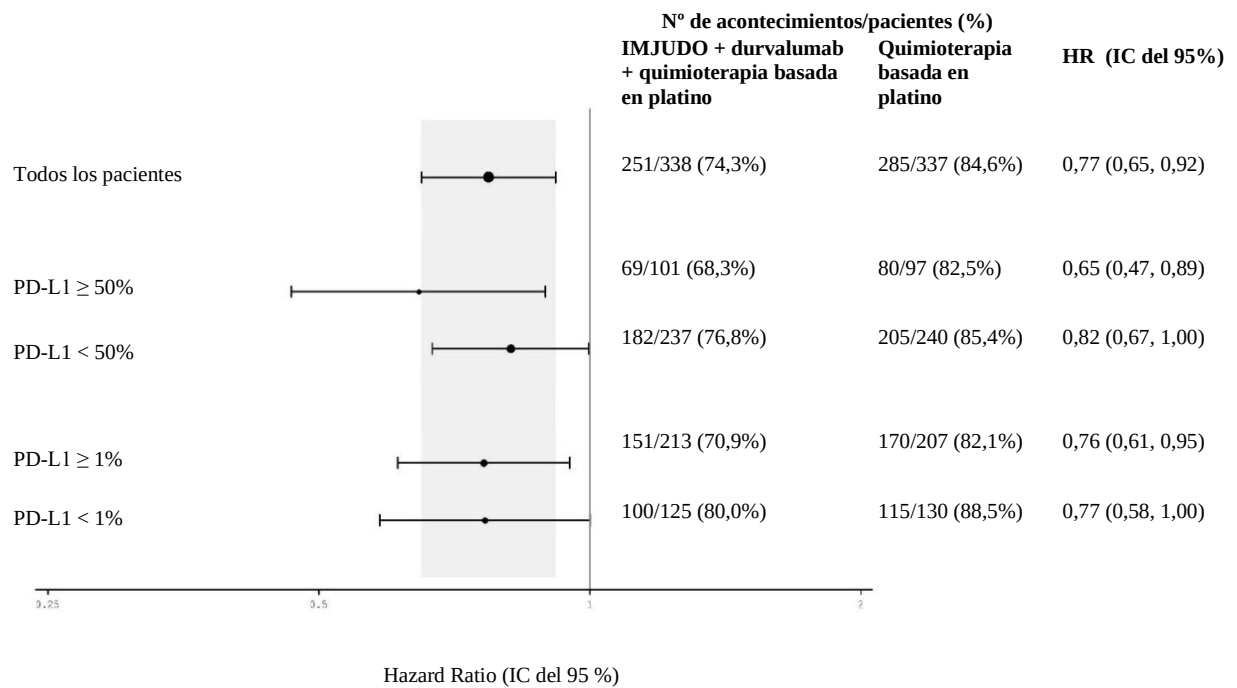
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la SLP



Número de pacientes en riesgo									
Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + quimioterapia basada en platino	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Quimioterapia basada en platino	337	219	121	43	23	12	3	2	0

En la Figura 4 se resumen los resultados de eficacia relativos a la SG en función de la expresión de PD-L1 en el tumor en análisis de subgrupos predefinidos.

Figura 4. Forest plot de la SG en función de la expresión de PD-L1 observada con IMJUDO + durvalumab + quimioterapia basada en platino frente a la quimioterapia basada en platino



Pacientes de edad avanzada

En el ensayo POSEIDON se incluyeron un total de 75 pacientes de ≥ 75 años en los grupos de IMJUDO en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino (n=35) y de quimioterapia basada en platino sola (n=40). Dentro de este subgrupo del ensayo, se observó un HR exploratorio de 1,05 (IC del 95%: 0,64, 1,71) para la SG de IMJUDO en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino frente a quimioterapia basada en platino. Debido a la naturaleza exploratoria de este análisis de subgrupos, no se pueden extraer conclusiones definitivas, pero se sugiere precaución al considerar este tratamiento en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de IMJUDO en combinación con durvalumab en niños y adolescentes menores de 18 años. El ensayo D419EC00001 fue un ensayo multicéntrico, abierto de búsqueda de dosis y expansión de dosis para evaluar la seguridad, la eficacia preliminar y la farmacocinética de IMJUDO en combinación con durvalumab seguido de durvalumab en monoterapia, en pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos avanzados (excepto tumores primarios del sistema nervioso central) que tuvieron progresión de la enfermedad y para quienes no existe un tratamiento estándar de referencia. En el ensayo participaron 50 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 17 años con categorías de tumores primarios: neuroblastoma, tumor sólido y sarcoma. Los pacientes recibieron IMJUDO 1 mg/kg en combinación con durvalumab 20 mg/kg o con durvalumab 30 mg/kg cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas. En la fase de búsqueda de dosis, la terapia combinada de IMJUDO y durvalumab estuvo precedida por un ciclo único de durvalumab; sin embargo, 8 pacientes en esta fase interrumpieron el tratamiento antes de recibir IMJUDO. Por tanto, de los 50 pacientes que participaron en el ensayo, 42 recibieron IMJUDO en combinación con durvalumab y 8 recibieron durvalumab solo. En la fase de expansión de dosis, se notificó una TRO del 5,0% (1/20 pacientes) en el conjunto evaluable para el análisis de respuesta. No se observaron nuevas señales de seguridad en relación con los perfiles de seguridad conocidos de IMJUDO y durvalumab en adultos. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (PK) de tremelimumab se evaluó en tremelimumab monoterapia, en combinación con durvalumab y en combinación con quimioterapia basada en platino.

La PK de tremelimumab se estudió en pacientes tratados con dosis comprendidas entre 75 mg y 750 mg o 10 mg/kg administrados por vía intravenosa una vez cada 4 o cada 12 semanas en monoterapia o en una dosis única de 300 mg. La exposición PK aumentó de forma proporcional a la dosis (PK lineal) en dosis ≥ 75 mg. El estado estacionario se alcanzó aproximadamente a las 12 semanas. Según un análisis de PK poblacional en el que se incluyeron pacientes (n=1 605) que recibieron tremelimumab en monoterapia o en combinación con otros medicamentos en el intervalo de dosis ≥ 75 mg (o 1 mg/kg) cada 3 o 4 semanas, el aclaramiento (CL) y el volumen de distribución (Vd) de tremelimumab estimados fueron 0,309 l/día y 6,33 l, respectivamente. La semivida terminal fue de aproximadamente 14,2 días. Las vías de eliminación principales de tremelimumab son el catabolismo proteico a través del sistema reticuloendotelial o la disposición mediada por la diana.

Poblaciones especiales

La edad (18-87 años), el peso corporal (34-149 kg), el sexo, la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACFs), los niveles de albúmina, los niveles de LDH, los niveles de creatinina, el tipo de tumor, la raza o el estado del ECOG/OMS no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo en la PK de tremelimumab.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCL] de 60 a 89 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina [CrCL] de 30 a 59 ml/min) no tuvieron efectos clínicamente significativos

en la PK de tremelimumab. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CrCL de 15 a 29 ml/min) en la PK de tremelimumab; no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, dado que los anticuerpos monoclonales IgG no se eliminan principalmente a través de vías renales, no se espera que un cambio en la función renal influya en la exposición a tremelimumab.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve (bilirrubina $\leq$ LSN y AST $>$ LSN o bilirrubina $>$ 1,0 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST) y la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $>$ 1,5 a 3 veces el LSN y cualquier AST) no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la PK de tremelimumab. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina $>$ 3,0 veces el LSN y cualquier AST) sobre la PK de tremelimumab; no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, dado que los anticuerpos monoclonales IgG no se eliminan principalmente a través de vías hepáticas, no se espera que un cambio en la función hepática influya en la exposición a tremelimumab.

Población pediátrica

La PK de tremelimumab en combinación con durvalumab se evaluó en un ensayo de 50 pacientes pediátricos con un rango de edad de 1 a 17 años en el ensayo D419EC00001. Los pacientes recibieron tremelimumab 1 mg/kg en combinación con durvalumab 20 mg/kg o en combinación con durvalumab 30 mg/kg cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas. Según el análisis PK poblacional, la exposición sistémica a tremelimumab en pacientes pediátricos $\geq$ 35 kg que recibieron tremelimumab 1 mg/kg cada 4 semanas fue similar a la exposición en adultos que recibieron 1 mg/kg cada 4 semanas, mientras que en pacientes pediátricos $<$ 35 kg, la exposición fue menor en relación con los adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología en animales

En el estudio de administración a largo plazo de 6 meses en macacos cangrejeros, el tratamiento con tremelimumab se asoció a una incidencia relacionada con la dosis de diarrea persistente y erupción cutánea, costras y llagas abiertas, que fueron limitantes de la dosis. Estos signos clínicos también se asociaron a disminución del apetito y del peso corporal y a inflamación de los ganglios linfáticos periféricos. Los hallazgos histopatológicos relacionados con los signos clínicos observados fueron inflamación crónica reversible en el ciego y el colon, infiltración de células mononucleares en la piel e hiperplasia en tejidos linfoides.

Se observó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia y gravedad de la infiltración de células mononucleares con o sin inflamación de células mononucleares en la glándula salival, el páncreas (acinar), la tiroides, la paratiroides, las glándulas suprarrenales, el corazón, el esófago, la lengua, el área periportal del hígado, el músculo esquelético, la próstata, el útero, la hipófisis, el ojo (conjuntiva, músculos extraoculares) y plexo coroideo del cerebro. No se encontró nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) en este estudio con animales tratados con la dosis más baja de 5 mg/kg/semana, sin embargo, la dosis intermedia de 15 mg/kg/semana se consideró la dosis más alta sin toxicidad grave (HNSTD). Esta dosis proporcionó un margen de seguridad basado en la exposición de 1,77-5,33 a la exposición clínicamente relevante basada en el régimen de dosificación clínica de una dosis única de 300 mg o de 75 mg cada tres semanas.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Toxicidad para la reproducción

Se observó infiltración de células mononucleares en la próstata y el útero en estudios de toxicidad a dosis repetidas. Dado que no se han realizado estudios de fertilidad en animales con tremelimumab, se

desconoce la relevancia de estos hallazgos para la fertilidad. En estudios de reproducción, la administración de tremelimumab a hembras de macacos cangrejeros preñadas durante el período de organogénesis no se asoció con toxicidad materna ni con abortos, efectos en el peso fetal o anomalías externas, viscerales, óseas o en el peso de determinados órganos fetales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Trehalosa dihidrato
Edetato de disodio dihidrato
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años entre 2 °C y 8 °C.

Solución diluida

Se ha demostrado estabilidad química y física durante el uso hasta 28 días entre 2 °C y 8 °C y hasta 48 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) desde el momento de la preparación.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no se deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C o las 12 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C), a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se ha demostrado la ausencia de crecimiento microbiano en la solución para perfusión preparada durante un máximo de 28 días entre 2 °C y 8 °C y durante un máximo de 48 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) desde el momento de la preparación.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Hay dos tamaños de envases de IMJUDO disponibles:

- 1,25 ml (un total de 25 mg de tremelimumab) concentrado en un vial de vidrio de Tipo I con tapón de elastómero y precinto de aluminio desprendible de color violeta. Tamaño del envase de 1 vial monodosis.
- 15 ml (un total de 300 mg de tremelimumab) de concentrado en un vial de vidrio de Tipo I con tapón de elastómero y precinto de aluminio desprendible de color azul oscuro. Tamaño de envase de 1 vial monodosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución

IMJUDO se suministra en viales monodosis y no contiene conservantes; se debe utilizar una técnica aséptica.

- Inspeccionar visualmente el medicamento en busca de partículas y cambios de color. IMJUDO es una solución entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta cambios de color o si se observan partículas visibles. No agitar el vial.
- Extraer el volumen necesario del vial o viales de IMJUDO y transferirlo a una bolsa intravenosa que contenga solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%). Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa con suavidad. La concentración final de la solución diluida debe ser de entre 0,1 mg/ml y 10 mg/ml. No congelar ni agitar la solución.
- Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de la solución preparada.
- No volver a introducir el medicamento en el vial después de haberlo extraído.
- Desechar la parte no utilizada que quede en el vial.

Administración

- Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa durante 60 minutos a través de una vía intravenosa con un filtro en línea estéril de 0,2 o 0,22 micras con baja unión a proteínas.
- No administrar conjuntamente otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1713/001 vial de 25 mg
EU/1/22/1713/002 vial de 300 mg

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/febrero/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397, Biberach An Der Riss
Alemania

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de IMJUDO en cada Estado Miembro, el TAC acordará con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

La medida adicional de minimización de riesgos tiene como objetivo aumentar la concienciación y proporcionar información sobre los síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas.

El TAC se asegurará de que en cada Estado miembro en el que se comercialice IMJUDO, todos los médicos que se espera que utilicen IMJUDO tengan acceso a lo siguiente para proporcionar a sus pacientes:

Tarjeta para el paciente

Los mensajes clave de la Tarjeta para el Paciente incluyen:

- Una advertencia de que pueden ocurrir reacciones adversas inmunomediadas (en términos generales) y que pueden ser graves
- Una descripción de los síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas
- Un recordatorio para comunicarse con un profesional de la salud de inmediato para analizar los signos y síntomas
- Espacio para datos de contacto del prescriptor
- Un recordatorio para llevar la tarjeta en todo momento.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

IMJUDO 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
tremelimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de concentrado contiene 20 mg de tremelimumab.
Un vial de 1,25 ml de concentrado contiene 25 mg de tremelimumab.
Un vial de 15 ml de concentrado contiene 300 mg de tremelimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, hidrocloreuro de histidina monohidrato, trehalosa dihidrato, edetato de disodio dihidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1713/001 vial de 25 mg
EU/1/22/1713/002 vial de 300 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA (S) DE ADMINISTRACIÓN

IMJUDO 20 mg/ml concentrado estéril
tremelimumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml

6. OTROS

AstraZeneca

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

IMJUDO 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión tremelimumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IMJUDO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IMJUDO
3. Cómo usar IMJUDO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IMJUDO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IMJUDO y para qué se utiliza

IMJUDO es un medicamento contra el cáncer. Contiene el principio activo tremelimumab, que es un tipo de medicamento denominado *anticuerpo monoclonal*. Este medicamento se ha diseñado para reconocer una sustancia diana específica en el organismo. IMJUDO ayuda a su sistema inmunitario a combatir el cáncer.

IMJUDO en combinación con durvalumab se usa para tratar un tipo de cáncer de hígado, llamado carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable. Se utiliza cuando su CHC:

- no se puede extirpar mediante cirugía (irresecable), y
- se puede haber propagado dentro de su hígado o a otras partes del cuerpo.

IMJUDO se utiliza para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón no microcítico avanzado en adultos. Se utilizará en combinación con otros medicamentos contra el cáncer (durvalumab y quimioterapia).

Como IMJUDO se administrará en combinación con otros medicamentos contra el cáncer, es importante que lea también el prospecto de estos otros medicamentos. Si tiene alguna pregunta sobre estos medicamentos, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IMJUDO

No debería recibir IMJUDO

- si es alérgico a tremelimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Consulte a su médico si tiene dudas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar IMJUDO si:

- tiene una enfermedad autoinmune (una enfermedad en la que el sistema inmunitario del cuerpo ataca a sus propias células);
- ha recibido un trasplante de órgano;
- tiene problemas pulmonares o respiratorios;
- tiene problemas hepáticos.

Consulte a su médico antes de que le administren IMJUDO si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Cuando le administren IMJUDO, puede presentar algunos **efectos adversos graves**.

Su médico le podrá administrar otros medicamentos para prevenir complicaciones más graves y ayudar a reducir los síntomas. Su médico puede retrasar la siguiente dosis de IMJUDO o interrumpir su tratamiento con IMJUDO. **Informe a su médico inmediatamente** si tiene alguno de los siguientes efectos adversos:

- tos nueva o que haya empeorado; dificultad para respirar; dolor en el pecho (pueden ser signos de inflamación **pulmonar**)
- náuseas o vómitos; pérdida de apetito; dolor en el lado derecho del estómago; coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos; somnolencia; orina oscura o sangrado o moratones que aparecen con más facilidad de lo normal (pueden ser signos de inflamación del **hígado**)
- diarrea o más deposiciones de lo habitual; heces negras, parecidas al alquitrán o pegajosas con sangre o moco; dolor fuerte o sensibilidad en el estómago (pueden ser signos de inflamación **intestinal** o de un orificio en el intestino)
- frecuencia cardíaca rápida; cansancio extremo; aumento o pérdida de peso; mareos o desmayos; caída del cabello; sensación de frío; estreñimiento; dolores de cabeza que no desaparecen o dolores de cabeza poco comunes (pueden ser signos de inflamación de **glándulas**, especialmente de la tiroides, las suprarrenales, la hipófisis o el páncreas)
- sensación de más hambre o sed de lo habitual; micciones (acto de orinar) más frecuentes de lo habitual; niveles altos de azúcar en sangre; respiración rápida y profunda; confusión; olor dulce del aliento; sabor dulce o metálico en la boca u olor diferente de la orina o el sudor (pueden ser signos de **diabetes**)
- disminución de la cantidad de orina que expulsa (puede ser un signo de inflamación del **riñón**)
- erupción cutánea; picor; ampollas en la piel o úlceras en la boca o en otras superficies húmedas (pueden ser signos de inflamación de la **piel**)
- dolor de pecho; falta de aliento; latidos irregulares (pueden ser signos de inflamación del **músculo del corazón**)
- dolor, rigidez o debilidad muscular o cansancio rápido de los músculos (pueden ser signos de inflamación u otros problemas de los **músculos**)
- escalofríos o temblores, picor o erupción, rubor, dificultad para respirar o sibilancias, mareo o fiebre (pueden ser signos de **reacciones relacionadas con la perfusión**)
- convulsiones; rigidez de cuello; dolor de cabeza; fiebre, escalofríos; vómitos; sensibilidad ocular a la luz; confusión y somnolencia (pueden ser signos de inflamación del **cerebro** o de la membrana que recubre el cerebro y la **médula espinal**)
- **inflamación de la médula espinal** (mielitis transversa): los síntomas pueden incluir dolor, entumecimiento, hormigueo o debilidad en los brazos o las piernas; problemas de vejiga o intestino, como necesidad de orinar con más frecuencia, incontinencia urinaria, dificultad para orinar y estreñimiento
- dolor; debilidad y parálisis en las manos, los pies o los brazos (pueden ser signos de inflamación de los **nervios**, síndrome de Guillain-Barré)
- dolor, hinchazón y/o rigidez de las articulaciones (pueden ser signos de inflamación de las **articulaciones**, artritis inmunomediada)

- enrojecimiento de los ojos, dolor en los ojos, sensibilidad a la luz y/o cambios en la visión (pueden ser signos y síntomas de inflamación del **ojo**, uveítis)
- sangrado (de la nariz o las encías) y/o hematomas (pueden ser signos de **disminución de las plaquetas en la sangre**).

Informe a su médico inmediatamente si tiene alguno de los síntomas de la lista anterior.

Niños y adolescentes

IMJUDO no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años ya que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos e IMJUDO

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Se incluyen aquí los medicamentos a base de plantas y los medicamentos adquiridos sin receta.

Embarazo y fertilidad

Este medicamento **no se recomienda durante el embarazo**. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté en tratamiento con IMJUDO y durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis.

Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia. Se desconoce si IMJUDO pasa a la leche materna. Se le puede aconsejar que no dé el pecho durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que IMJUDO afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si tiene efectos adversos que afecten a su capacidad para concentrarse y reaccionar, debe tener cuidado al conducir o utilizar máquinas.

IMJUDO tiene un bajo contenido de sodio

IMJUDO contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

IMJUDO contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,3 mg de polisorbato 80 en cada vial de 1,25 ml, o 3 mg de polisorbato 80 en cada vial de 15 ml, equivalente a 0,2 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar IMJUDO

IMJUDO se le administrará en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico con experiencia. Su médico le administrará IMJUDO en un goteo en una vena (perfusión) durante aproximadamente una hora.

Se administra en combinación con durvalumab para el cáncer de hígado.

Dosis recomendada:

- Si pesa 40 kg o más, la dosis es de 300 mg una sola vez como dosis única.
- Si pesa menos de 40 kg, la dosis será de 4 mg por kg de peso corporal.

Si se le administra IMJUDO en combinación con durvalumab para el cáncer de hígado, se le administrará primero IMJUDO, después durvalumab.

Se administra en combinación con durvalumab y quimioterapia para el cáncer de pulmón.

Dosis recomendada:

- Si pesa 34 kg o más, la dosis es de 75 mg cada 3 semanas.
- Si pesa menos de 34 kg, la dosis será de 1 mg por kg de peso corporal cada 3 semanas.

Normalmente recibirá un total de 5 dosis de IMJUDO. Las 4 primeras dosis se administran en las semanas 1, 4, 7 y 10. La quinta dosis se suele administrar 6 semanas después, en la semana 16. Su médico decidirá exactamente cuántos tratamientos necesita.

Si se le administra IMJUDO en combinación con durvalumab y quimioterapia, se le administrará primero IMJUDO, después durvalumab y después la quimioterapia.

Si falta a una cita para recibir IMJUDO

Es muy importante que no se salte ninguna dosis de este medicamento. Si falta a una cita, **llame a su médico de inmediato** para concertar una nueva cita.

Si tiene cualquier otra duda sobre su tratamiento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando reciba IMJUDO, puede tener algunos efectos adversos graves. Puede consultar una lista detallada **en la sección 2**.

Consulte a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos que se han notificado en un ensayo clínico con pacientes tratados con IMJUDO en combinación con durvalumab.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos en pacientes que usaron IMJUDO en combinación con durvalumab:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- glándula tiroidea hipoactiva, lo que puede causar cansancio o aumento de peso
- tos
- diarrea
- dolor de estómago
- anomalías en las pruebas hepáticas (aspartato aminotransferasa elevada; alanina aminotransferasa elevada)
- erupción cutánea
- picor
- fiebre
- hinchazón de piernas (edema periférico)

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias altas
- infección pulmonar (neumonía)
- enfermedad parecida a la gripe
- infecciones de los dientes y los tejidos blandos de la boca
- glándula tiroidea hiperactiva que puede provocar un ritmo cardíaco acelerado o pérdida de peso
- inflamación de la glándula tiroidea (tiroiditis)
- disminución de los niveles de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales, lo que puede provocar cansancio

- inflamación de los pulmones (neumonitis)
- anomalías en las pruebas de la función del páncreas
- inflamación del intestino (colitis)
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- inflamación del hígado (hepatitis)
- inflamación de la piel
- sudores nocturnos
- dolor muscular (mialgia)
- anomalías en las pruebas de la función renal (creatinina en sangre elevada)
- dolor al orinar (disuria)
- reacción a la perfusión del medicamento que puede causar fiebre o enrojecimiento

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- infección por hongos en la boca
- número bajo de plaquetas con signos de hemorragia excesiva y hematomas (trombocitopenia inmune)
- hipófisis hipoactiva; inflamación de la hipófisis
- diabetes mellitus de tipo 1
- una enfermedad en la que los músculos se debilitan y se produce una fatiga muscular rápida (miastenia grave)
- inflamación de la membrana que recubre la médula espinal y el cerebro (meningitis)
- inflamación del corazón (miocarditis)
- voz ronca (disfonía)
- cicatrización del tejido pulmonar
- formación de ampollas en la piel
- inflamación de los músculos (miositis)
- inflamación de los músculos y vasos
- inflamación de los riñones (nefritis) que puede disminuir la cantidad de orina
- inflamación de las articulaciones (artritis inmunomediada)
- inflamación de los músculos que causa dolor o rigidez (polimialgia reumática)

Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- diabetes insípida
- inflamación del ojo (uveítis)
- inflamación del cerebro (encefalitis)
- inflamación de los nervios (síndrome de Guillain-Barré)
- orificio en el intestino (perforación intestinal)
- enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)
- inflamación de la vejiga (cistitis). Los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen

Otros efectos adversos que se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- inflamación de parte de la médula espinal (mielitis transversa)
- ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)

Se han notificado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos en pacientes que usaron IMJUDO en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias altas
- infección pulmonar (neumonía)

- número bajo de glóbulos rojos sanguíneos
- número bajo de glóbulos blancos sanguíneos
- número bajo de plaquetas
- glándula tiroidea hipoactiva, lo que puede causar cansancio o aumento de peso
- apetito disminuido
- tos
- náuseas
- diarrea
- vómitos
- estreñimiento
- anomalías en las pruebas hepáticas (aspartato aminotransferasa elevada; alanina aminotransferasa elevada)
- pérdida de pelo
- erupción cutánea
- picor
- dolor articular (artralgia)
- sensación de cansancio o debilidad
- fiebre

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- enfermedad parecida a la gripe
- infección por hongos en la boca
- número bajo de glóbulos blancos sanguíneos con signos de fiebre
- número bajo de glóbulos rojos sanguíneos, glóbulos blancos sanguíneos y plaquetas (pancitopenia)
- glándula tiroidea hiperactiva que puede provocar un ritmo cardíaco acelerado o pérdida de peso
- disminución de los niveles de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales, lo que puede provocar cansancio
- hipófisis hipoactiva; inflamación de la hipófisis
- inflamación de la glándula tiroidea (tiroiditis)
- inflamación de los nervios que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor ardiente en brazos y piernas (neuropatía periférica)
- inflamación de los pulmones (neumonitis)
- voz ronca (disfonía)
- inflamación de la boca o labios
- anomalías en las pruebas de la función del páncreas
- dolor de estómago
- inflamación del intestino (colitis)
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- inflamación del hígado que puede causar náuseas o pérdida del apetito (hepatitis)
- dolor muscular (mialgia)
- anomalías en las pruebas de la función renal (creatinina en sangre elevada)
- dolor al orinar (disuria)
- hinchazón de piernas (edema periférico)
- reacción a la perfusión del medicamento que puede causar fiebre o enrojecimiento

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- infecciones de los dientes y los tejidos blandos de la boca
- número bajo de plaquetas con signos de hemorragia excesiva y hematomas (trombocitopenia inmune)
- diabetes insípida
- diabetes mellitus de tipo 1
- inflamación del cerebro (encefalitis)
- inflamación del corazón (miocarditis)

- cicatrización del tejido pulmonar
- formación de ampollas en la piel
- sudores nocturnos
- inflamación de la piel
- inflamación de los músculos (miositis)
- inflamación de los músculos y vasos
- inflamación de los riñones (nefritis) que puede disminuir la cantidad de orina
- inflamación de la vejiga (cistitis). Los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen.
- inflamación del ojo (uveítis)
- inflamación de las articulaciones (artritis inmunomediada)

Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- una enfermedad en la que los músculos se debilitan y se produce una fatiga muscular rápida (miastenia grave)
- inflamación de los nervios (síndrome de Guillain-Barré)
- inflamación de la membrana que recubre la médula espinal y el cerebro (meningitis)
- orificio en el intestino (perforación intestinal)
- enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)

Otros efectos adversos que se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- inflamación de parte de la médula espinal (mielitis transversa)
- ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)
- inflamación de los músculos que causa dolor o rigidez (polimialgia reumática)

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, **consulte a su médico**, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IMJUDO

IMJUDO se le administrará en un hospital o una clínica y el profesional sanitario será el responsable de su conservación.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si está turbio, ha cambiado de color o contiene partículas visibles.

No conserve la parte no utilizada de la solución para perfusión para su reutilización. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IMJUDO

El principio activo es tremelimumab.

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de tremelimumab.

Cada vial contiene 300 mg de tremelimumab en 15 ml de concentrado o 25 mg de tremelimumab en 1,25 ml de concentrado.

Los demás componentes son: histidina, hidrocloreto de histidina monohidrato, trehalosa dihidrato, edetato de sodio dihidrato (ver sección 2 “IMJUDO tiene un bajo contenido de sodio”), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

IMJUDO concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es una solución estéril, sin conservantes, entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.

Se presenta en envases que contienen 1 vial de vidrio de 1,25 ml de concentrado o 1 vial de vidrio de 15 ml de concentrado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Malta

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación y administración de la perfusión:

- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color antes de su administración. El concentrado es una solución entre transparente y opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta cambios de color o si se observan partículas visibles.
- No agitar el vial.
- Extraer el volumen necesario de concentrado del vial o viales y transferirlo a una bolsa intravenosa que contenga solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) para preparar una solución diluida con una concentración final comprendida entre 0,1 y 10 mg/ml. Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa con suavidad.
- Utilizar el medicamento inmediatamente después de su dilución. La solución diluida no se debe congelar. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo total desde la punción del vial hasta el comienzo de la administración no debe ser superior a 24 horas entre 2 °C y 8 °C o 12 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C). Si se refrigeran, las bolsas intravenosas deben alcanzar la temperatura ambiente antes de usarse. Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa durante 1 hora utilizando un filtro en línea estéril de 0,2 o 0,22 micras con baja unión a proteínas.
- No administrar conjuntamente otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- IMJUDO es una dosis única. Deseche la parte no utilizada que quede en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para tremelimumab, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre polimialgia reumática, el PRAC considera que existe una posible relación causal entre tremelimumab en combinación con durvalumab y polimialgia reumática. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen tremelimumab se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para tremelimumab, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) tremelimumab no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.