

IMJUDO® 20 mg/mL

(Tremelimumab)

Concentrado para solución para infusión

INDICACIONES Y USO

Carcinoma hepatocelular

IMJUDO® en combinación con durvalumab está indicado como tratamiento alternativo al uso de monoterapia con durvalumab para pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas inmunomediadas severas y fatales

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

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

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

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

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

Neumonitis inmunomediada

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

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 1,3% (5/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas fatales (0,3%) y Grado 3 (0,2%). Los eventos se resolvieron en 3 de los 5 pacientes y dieron lugar a una discontinuación permanente en 1 paciente; de estos, 5 requirieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente (1/5) requirió otros inmunosupresores.

Colitis inmunomediada

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

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

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

Hepatitis inmunomediada

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

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7,5% (29/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas fatales (0,8%), Grado 4 (0,3%) y Grado 3 (4,1%). Los eventos se resolvieron en 12 de los 29 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 29 pacientes; y todos los 29 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ocho pacientes (8/29) necesitaron otros inmunosupresores.

Endocrinopatías inmunomediadas

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

Se produjo insuficiencia adrenal inmunomediada en el 1,5% (6/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,3%). Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 6 pacientes, y de estos, 1 paciente requirió tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

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

Ocurrió hipofisitis inmunomediada en el 1 (4/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. Los eventos se resolvieron en 2 de los 4 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 3 pacientes, y de estos, 1 paciente recibió tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Dos pacientes también necesitaron terapia endocrina.

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

Tiroiditis: Se produjo tiroiditis inmunomediada en el 1,5% (6/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes (2/6) con tiroiditis inmunomediada, de estos, 1 paciente necesitó tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia, incluyendo terapia de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador.

Hipertiroidismo: Se produjo hipertiroidismo inmunomediado en el 4,6% (18/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,3%). Los eventos se resolvieron en 15 de los 18 pacientes. Dos pacientes (2/18) necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Diecisiete pacientes requirieron otra terapia, (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador).

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

dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Dos pacientes también necesitaron terapia endocrina.

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

Tiroiditis: Se produjo tiroiditis inmunomediada en el 1,5% (6/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes (2/6) con tiroiditis inmunomediada, de estos, 1 paciente necesitó tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia, incluyendo terapia de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador.

Hipertiroidismo: Se produjo hipertiroidismo inmunomediado en el 4,6% (18/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,3%). Los eventos se resolvieron en 15 de los 18 pacientes. Dos pacientes (2/18) necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Diecisiete pacientes requirieron otra terapia, (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador).

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

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

Dos pacientes (0,5%; 2/388) tuvieron eventos de hiperglicemia que requirió tratamiento con insulina, que no se había resuelto en el último seguimiento.

Nefritis con disfunción renal inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar nefritis inmunomediada.

Se produjo nefritis inmunomediada en el 0,1% (4/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,5%). Los eventos se resolvieron en 3 de los 4 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis inmunomediada; de estos, 3

pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

Reacciones dermatológicas inmunomediadas

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

Se produjo erupción cutánea o dermatitis inmunomediada en el 4,9% (19/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0,3%) y Grado 3 (1,5%). Los eventos se resolvieron en 13 de los 19 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con erupción cutánea o dermatitis inmunomediada; de estos, 12 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente recibió otros inmunosupresores.

Pancreatitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar pancreatitis inmunomediada.

Ocurrió pancreatitis inmunomediada en el 2,3% (9/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0,3%) y Grade 3 (1,5%). Los eventos se resolvieron en 6 de los 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 9 pacientes, y de estos, 7 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

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

Cardíacas/vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

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

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

Gastrointestinales: Gastritis, duodenitis.

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

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

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

5.2 Reacciones relacionadas con la infusión

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

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

Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 10 (2,6%) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab.

5.3 Toxicidad embriofetal

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

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Reacciones adversas inmunomediadas [*ver [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)*].
- Reacciones relacionadas con la infusión [*ver [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)*].

6.1 Experiencia en estudios clínicos

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

Carcinoma hepatocelular

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

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

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41% de los pacientes quienes recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab. Las reacciones adversas graves en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron hemorragia (6%), diarrea (4%), sepsis (2,1%), neumonía (2,1%), erupción cutánea (1,5%), vómito (1,3 %), insuficiencia renal aguda (1,3 %) y anemia (1,3 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 8 % de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluida muerte (1 %), hemorragia intracraneal (0,5 %), paro cardíaco (0,5 %), neumonitis (0,5 %), insuficiencia hepática (0,5 %), y hepatitis inmunomediada (0,5%). Las reacciones adversas más frecuentes (que se produjeron en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, diarrea, fatiga, prurito, dolor musculoesquelético, y dolor abdominal.

La interrupción permanente del régimen de tratamiento debido a una reacción adversa ocurrió en el 14 % de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento ($\geq 1\%$) fueron hemorragia (1,8 %), diarrea (1,5 %), aumento de AST (1 %) y hepatitis (1 %).

Las interrupciones de la dosis o el retraso del régimen de tratamiento debido a una reacción adversa ocurrieron en el 35% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción o el retraso de la dosificación en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron aumento de ALT (3,6 %), diarrea (3,6 %), erupción cutánea (3,6 %), aumento de amilasa (3,4 %), aumento de AST (3,1 %), aumento de lipasa (2,8 %), neumonía (1,5 %), hepatitis (1,5 %), pirexia (1,5 %), anemia (1,3 %), trombocitopenia (1 %), hipertiroidismo (1 %), neumonitis (1 %) y creatinina en sangre aumentó (1%).

La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab en el estudio HIMALAYA.

Tabla 4. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes en el estudio HIMALAYA

	IMJUDO® y durvalumab N = 388		Sorafenib N = 374	
Reacción adversa	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ¹	27	6	45	4,3
Dolor abdominal ¹	20	1,8	24	4
Náuseas	12	0	14	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ¹	32	2,8	57	12
Prurito	23	0	6	0,3
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	17	1,3	18	0,8
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga ¹	26	3,9	30	6
Pirexia ¹	13	0,3	9	0,3
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10	0,3	4,3	0
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ¹	14	0	6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ¹	22	2,6	17	0,8

¹ Representa un compuesto de varios términos relacionados.

La Tabla 5 resume las alteraciones de laboratorio que se produjeron en pacientes tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab en el estudio HIMALAYA.

Tabla 5: Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el inicio, producidas en $\geq 20\%$ de los pacientes en el estudio HIMALAYA

Alteración de laboratorio¹	IMJUDO® y durvalumab		Sorafenib	
	Cualquier grado¹ (%)²	Grado 3¹ o 4 (%)²	Cualquier grado¹ (%)²	Grado 3¹ o 4 (%)²
Química				
Aspartato Aminotransferasa aumentada	63	27	55	21
Alanina Aminotransferasa aumentada	56	18	53	12
Sodio disminuido	46	15	40	11
Bilirrubina aumentada	41	8	47	11

Fosfatasa alcalina aumentada	41	8	44	5
Glucosa aumentada	39	14	29	4
Calcio disminuido	34	0	43	0,3
Albúmina disminuida	31	0,5	37	1,7
Potasio aumentado	28	3,8	21	2,6
Creatinina aumentada	21	1,3	15	0,9
Hematología				
Hemoglobina disminuida	52	4,8	40	6
Linfocitos disminuidos	41	11	39	10
Plaquetas disminuidas	29	1,6	35	3,1
Leucocitos disminuidos	20	0,8	30	1,1

¹ Clasificado según NCI CTCAE versión 4.03.

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

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

7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1 Embarazo

Resumen del riesgo

Según hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, IMJUDO® puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada [[Consulte Farmacología clínica \(9\)](#)]. No hay datos disponibles sobre el uso de IMJUDO® en mujeres embarazadas.

En estudios con animales, el bloqueo de CTLA-4 se asocia con un mayor riesgo de rechazo inmunitario del feto en desarrollo y muerte fetal (*ver Datos*).

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

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

Datos

Datos en animales

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

7.2 Lactancia

Resumen del riesgo

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

7.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

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

Pruebas de embarazo

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

Anticoncepción

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

7.4 Uso pediátrico

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

7.5 Uso geriátrico

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

8 DESCRIPCIÓN

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

IMJUDO® (Tremelimumab-actl) inyectable es una solución estéril transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla en un vial de dosis única para infusión intravenosa después de la dilución. IMJUDO® contiene tremelimumab-actl a una concentración de 20 mg/mL en un vial de dosis única de 25 mg/1,25 mL o de 300 mg/15 mL.

Cada mL contiene 20 mg de tremelimumab-actl, y edetato disódico (0,09 mg), histidina (0,68 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (3,3 mg), polisorbato 80 (0,2 mg), trehalosa (76 mg), y agua para inyección USP. El pH es aproximadamente 5,5.

9 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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

Código ATC: L01FX20

9.1 Mecanismo de acción

CTLA-4 es un regulador negativo de la actividad de las células T. Tremelimumab-actl es un anticuerpo monoclonal que se une a CTLA-4 y bloquea la interacción con sus ligandos CD80 y CD86, liberando la inhibición de la activación de células T mediada por CTLA-4. En modelos tumorales de ratón sinérgicos,

el bloqueo de la actividad de CTLA-4 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral y un aumento de la proliferación de células T en los tumores.

9.2 Farmacodinámica

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

9.3 Farmacocinética

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

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

Distribución

La media geométrica (% coeficiente de variación [CV%]) de tremelimumab-actl para el volumen de distribución central (V1) y periférico (V2) fue de 3,45 (24%) y 2,66 (34%) L, respectivamente.

Eliminación

La semivida terminal media geométrica (CV%) de tremelimumab-actl fue de 16,9 días (19 %) después de una dosis única y de 18,2 días (19 %) durante el estado de equilibrio. El aclaramiento medio geométrico (CV%) de tremelimumab-actl fue de 0,286 l/día (32 %) después de una dosis única y de 0,263 l/día (32 %) durante el estado de equilibrio.

Poblaciones Específicas

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tremelimumab-actl según el peso corporal (34 a 149 kg), la edad (18 a 87 años), el sexo, la raza (blanco, negro, asiático, nativo de Hawái, isleño del Pacífico o indio americano), niveles de albúmina sérica (0,3 a 396 g/L), niveles de lactato deshidrogenasa (12 a 5570 U/L), PD-L1 soluble (67 a 349 pg/mL), disfunción orgánica incluyendo insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30 a 89 mL/min) e insuficiencia hepática de leve a moderada (bilirrubina < 3 x ULN y cualquier AST).

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

9.4 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco (ADA) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas

de la incidencia de ADA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de ADA en otros estudios, incluidos los de tremelimumab-actl.

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

10 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

10.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, alteración de la fertilidad

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

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

11 ESTUDIOS CLÍNICOS

11.1 Carcinoma hepatocelular metastásico (CHC)

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

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

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

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

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

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 6 y la Figura 1.

Tabla 6. Resultados de la eficacia del estudio HIMALAYAS

Punto final	IMJUDO® y durvalumab(N=393)	Sorafenib (N=389)	
OS			
Número de muertes (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	
Promedio de OS (meses) (IC 95%)	16,4 (14,2-19,6)	13,8 (12,3-16,1)	
HR (IC 95%) ¹	0,78 (0,66, 0,92)		
Valor de p ^{2,3}	-	0,0035	
PFS			
Número de eventos (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	
Promedio de PFS (meses) (IC 95%)	3,8 (3,7-5,3)	4,1 (3,7-5,5)	
HR (IC 95%) ¹	0,90 (0,77-1,05)		
ORR			
ORR % (95% CI) ^{4,5}	20,1 (16,3-24,4)	5,1 (3,2 – 7,8)	
Respuesta completa n (%)	12 (3,1)	0	
Respuesta parcial n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	

DoR			
Promedio de DoR (meses) (95% CI)	22,3 (13,17-NR)	18,4 (6,5-26,0)	
% con duración \geq 6 meses	82,3	78,9	
% con duración \geq 12 meses	65,8	63,2	

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

2 Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

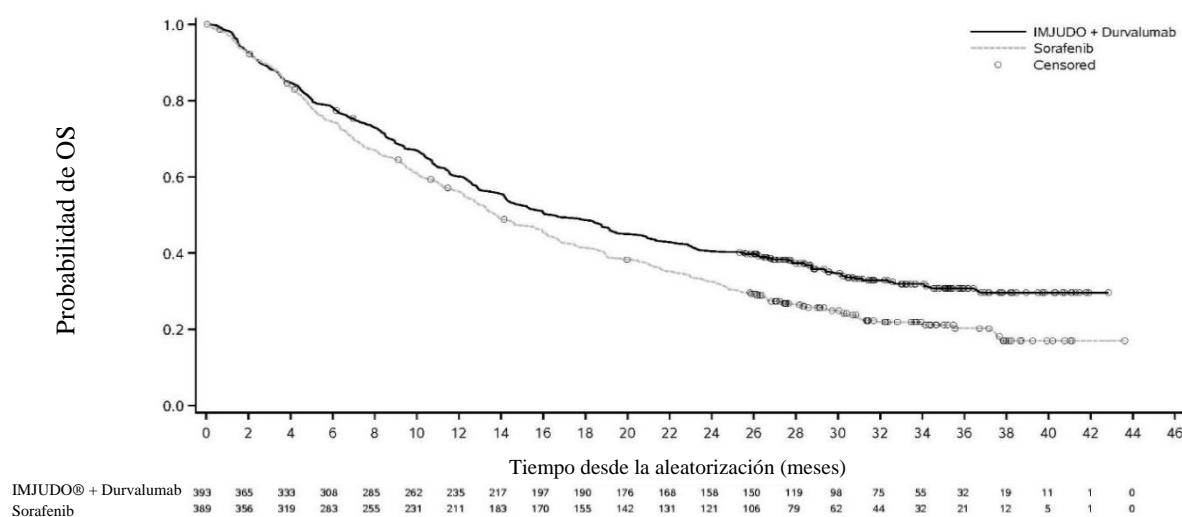
3 Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo O'Brien Fleming y el número real de eventos observados, el límite para declarar significación estadística para IMJUDO y durvalumab frente a sorafenib fue 0,0398 (Lan y DeMets 1983).

4 Respuesta completa confirmada o respuesta parcial.

5 Basado en el método de Clopper-Pearson.

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

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la OS



12 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

- 25 mg/1,25 mL (20 mg/mL)
- 300 mg/15 mL (20 mg/mL)

Almacenar en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C en la caja de cartón original para protegerlo de la luz. No congelar. No agitar.

Mantener fuera del alcance de los niños.

12.1 Vida útil

No sobrepasar la fecha de caducidad indicada en el envase.

12.2 Naturaleza y contenido del envase

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

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

13 INFORMACIÓN DE ASESORÍA AL PACIENTE

Recomendar al paciente que lea el inserto para el paciente.

Reacciones adversas inmunomediadas

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

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

trombocitopenia inmunitaria, miocarditis, anemia hemolítica, miositis, uveítis, queratitis y miastenia grave.

Reacciones relacionadas con la infusión:

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

Toxicidad embriofetal:

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

Lactancia:

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

IPP Clave: 1-2025

Fecha de preparación de esta versión: 2 de abril de 2025

Versión en español: VV-RIM-05987916 v3.0

Versión en inglés: VV-RIM-05987903 v2.0

Basado en: United States Prescribing Information (USPI) oct-2022, IMFINZI EU SmPC ene-2023 e IMJUDO EU SmPC feb-2023.

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

©AstraZeneca 2025

AstraZeneca Colombia SAS, Edificio NAOS, Avenida Carrera 9 No. 101-67, Oficina 601, Bogotá, D.C., tel.: 3257200.

IMJUDO 20 mg/mL (Colombia). Registro sanitario: INVIMA 2025MBT-0000140.

Material dirigido al cuerpo médico. Información aplicable a Colombia. Mayor información

Departamento Médico AstraZeneca Colombia. En caso de evento adverso repórtelo en Colombia a la línea 018000111561 o el link <https://aereporting.astrazeneca.com> seleccionando el país. Link de Data Privacy para reporte de eventos adversos: <https://bit.ly/2ZsHh5J>

MATPROM: CO-17732 Prep: 05- 2025

