

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

TECENTRIQ®Atezolizumab

La información recogida en esta ficha técnica es válida para Tecentriq exclusivamente.

1. DESCRIPCIÓN**1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO**

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado del tipo de la inmunoglobulina G₁ (IgG₁).

Código ATC: No asignado todavía

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para ~~infusión~~ perfusión

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

~~Infusión~~ perfusión intravenosa (i.v.)

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIATIVIDAD

Producto estéril

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Atezolizumab

Tecentriq se presenta en un vial monodosis con 20 ml de solución entre incolora y de color amarillo claro, sin conservantes, a una concentración de 60 mg/ml. Cada vial contiene un total de 1200 mg de atezolizumab.

Excipientes: -De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:

- Tienen progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con cisplatino

- Tienen progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia con cisplatino.

Esta indicación se aprueba bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Advertencias y precauciones generales

Tecentriq se administrará en **pérfusión** i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante **pérfusión** i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera **pérfusión** se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*) o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Consúltese en el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* el tratamiento de las siguientes afecciones:

- Neumonitis autoinmune
- Hepatitis autoinmune
- Colitis autoinmune
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1) autoinmune
- Meningoencefalitis autoinmune
- Neuropatías (síndrome miasténico o miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré) autoinmune
- Pancreatitis autoinmune

Tabla 1 Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Reacciones relacionadas con la infusión (v. 2.6.1 <i>Reacciones adversas, Ensayos clínicos</i>)	Grado 1	Reduzca la velocidad de infusión a la mitad. Cuando se haya resuelto el evento, espere 30 minutos mientras aplica la infusión a la velocidad reducida. Si el paciente la tolera, puede aumentarse la velocidad de infusión hasta alcanzar la velocidad original.
	Grado 2	Suspenda la administración de Tecentriq. Reanude la infusión, con una velocidad que sea la mitad de la original, únicamente después de que se hayan resuelto los síntomas.
	Grado 3 o 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq.
Exantema	Grado 3	Suspenda la administración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

(v. 2.6.1 <i>Reacciones adversas, Ensayos clínicos</i>)		de Tecentriq. El tratamiento puede reanudarse cuando se haya resuelto el exantema y se haya reducido la dosis de corticosteroides a ≤ 10 mg de prednisona al día por vía oral (o la dosis equivalente de otro corticosteroide).
	Grado 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Niños

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

Ancianos

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad (v. 2.5.5 *Uso en geriatría* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.3 **CONTRAINDICACIONES**

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Neumonitis autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales (v 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos **con imágenes de radiografía** y síntomas de neumonitis.

En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

Hepatitis autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente. Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

Colitis autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de ≥ 4 deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten, se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides i.v. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

Endocrinopatías autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento.

Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea.

En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo).

Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas $>250-500$ mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

Otras reacciones adversas inmunitarias

Se han producido otras reacciones adversas autoinmunes relacionadas, incluyendo meningoencefalitis, síndrome miasténico / miastenia gravis, Guillain-Barré, toxicidad inflamatoria ocular y pancreatitis, incluyendo aumentos de los niveles de amilasa y lipasa sérica en $\leq 1,0\%$ de los pacientes tratados con Tecentriq.

Meningoencefalitis autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

Neuropatías autoinmune

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

Pancreatitis autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado ≥ 3 (>2 veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

Infección

En pacientes tratados con Tecentriq se produjeron infecciones graves, incluyendo sepsis, encefalitis herpética e infección micobacteriana que condujeron a hemorragia retroperitoneal. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y tratar con antibióticos para detectar infecciones bacterianas sean sospechosas o ya estén confirmadas. Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de que la infección \geq grado 3

Reacciones relacionadas a la perfusión

Se han producido reacciones graves relacionadas a la perfusión en pacientes de ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe interrumpir o disminuir la velocidad de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

infusión en pacientes con reacciones relacionadas a la perfusión leves o moderadas. Descontinuar definitivamente Tecentriq en pacientes con reacciones relacionadas a la perfusión de grado 3 ó 4.

Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embrionofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis (v. 2.5.1 Embarazo y 3.3.4 Teratogenicidad).

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2.4.4 Pruebas de laboratorio

Consúltense en los apartados 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales (Hepatitis inmunomediada, Endocrinopatías inmunomediadas)* y 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos* el manejo de:

- la concentración de AST, ALT y bilirrubina;
- la función tiroidea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

2.4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Embarazo

No se han llevado a cabo estudios clínicos de Tecentriq en embarazadas. **Basándose en su mecanismo de acción, Tecentriq puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-L1 / PD-1 puede conducir a un mayor riesgo de rechazo relacionado con el sistema inmunitario del feto en desarrollo, resultando en la muerte fetal. Por lo tanto, los riesgos potenciales de la administración de Tecentriq durante el embarazo, incluyen el aumento de las tasas de aborto o muerte fetal.** No se recomienda utilizar Tecentriq durante el embarazo, a no ser que el posible beneficio para la madre sea superior al riesgo para el feto (v. 3.3.4 *Teratogenicidad*).

Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces y adoptar medidas activas para evitar el embarazo mientras siguen tratamiento con Tecentriq y durante al menos 5 meses después de recibir la última dosis (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y 3.3.4 *Teratogenicidad*).

2.5.2 Parto

No se ha estudiado la seguridad de Tecentriq durante el parto.

2.5.3 Lactancia

No se sabe si el atezolizumab se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar la repercusión del atezolizumab en la producción de leche o su presencia en la leche materna. No se conoce el riesgo que puede suponer el tratamiento con Tecentriq para el lactante. **Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes amamantados, se aconseja que una mujer no amamante durante el tratamiento con Tecentriq y durante al menos 5 meses después de la última dosis.**

2.5.4 Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

2.5.5 Uso en geriatría

No se han observado diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de 65 y más años y pacientes más jóvenes (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.6 Insuficiencia renal

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.7 Insuficiencia hepática

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.6 REACCIONES ADVERSAS**2.6.1 Ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy diversas, la tasa de reacción adversa observada en los ensayos clínicos de un fármaco no puede compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq, tanto durante el tratamiento como en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			Categoría de frecuencia
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia	37 (2,4%)	8 (0,5%)	0 (0%)	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			Categoría de frecuencia
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^a	54 (3,5%)	4 (0,3%)	0 (0%)	Frecuente
Hipertiroidismo ^b	12 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal	2 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	Poco frecuente
Diabetes mellitus ^c	3 (0,2%)	3 (0,2%)	0 (0%)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	272 (17,6%)	13 (0,8%)	0 (0%)	Muy frecuente
Disfagia	41 (2,7%)	8 (0,5%)	0 (0%)	Frecuente
Colitis ^d	14 (0,9%)	6 (0,4%)	0 (0%)	Frecuente
Náuseas	347 (22,4%)	22 (1,4%)	0 (0%)	Muy frecuente
Vómitos	221 (14,3%)	15 (1,0%)	0 (0%)	Muy frecuente
Dolor abdominal	124 (8,0%)	16 (1,0%)	0 (0%)	Frecuente
Pancreatitis ^e	2 (0,1%)	2 (0,1%)	0 (0%)	Poco frecuente
Concentración de amilasa elevada	2 (0,1%)	1 (<0,1%)	0 (0%)	Poco frecuente
Concentración de lipasa elevada	3 (0,2%)	2 (0,1%)	0 (0%)	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Escalofríos	94 (6,1%)	2 (0,1%)	0 (0%)	Frecuente
Fatiga	555 (35,9%)	48 (3,1%)	0 (0%)	Muy frecuente
Astenia	160 (10,3%)	16 (1,0%)	0 (0%)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	82 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0%)	Frecuente
Pirexia	264 (17,1%)	9 (0,6%)	0 (0%)	Muy frecuente
Reacción relacionada con la infusión	20 (1,3%)	4 (0,3%)	0 (0%)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Concentración de ALT elevada	61 (3,9%)	16 (1,0%)	0 (0%)	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			Categoría de frecuencia
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Clase de órganos y sistemas				
Concentración de AST elevada	66 (4,3%)	18 (1,2%)	0 (0%)	Frecuente
Hepatitis ^f	4 (0,3%)	3 (0,2%)	0 (0%)	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
Hipersensibilidad	19 (1,2%)	1 (<0,1%)	0 (0%)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	374 (24,2%)	17 (1,1%)	0 (0%)	Muy frecuente
Hipopotasemia	71 (4,6%)	17 (1,1%)	0 (0%)	Frecuente
Hiponatremia	71 (4,6%)	42 (2,7%)	0 (0%)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	194 (12,5%)	11 (0,7%)	0 (0%)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	97 (6,3%)	5 (0,3%)	0 (0%)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Síndrome de Guillain-Barré	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)	0 (0%)	Rara
Encefalitis no infecciosa ^g	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)	0 (0%)	Rara
Meningitis no infecciosa ^h	-	-	-	Rara
Síndrome miasténico ^h	-	-	-	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea	317 (20,5%)	61 (3,9%)	0 (0%)	Muy frecuente
Hipoxia	38 (2,5%)	17 (1,1%)	0 (0%)	Frecuente
Congestión nasal	38 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	Frecuente
Neumonitis ⁱ	47 (3,0%)	15 (1,0%)	1 (<0,1%)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^j	254 (16,4%)	7 (0,5%)	0 (0%)	Muy frecuente
Prurito	168 (10,9%)	1 (<0,1%)	0 (0%)	Muy frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	54 (3,5%)	12 (0,8%)	0 (0%)	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

^a Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, mixedema, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

^b Incluye notificaciones de hipertiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

^c Incluye notificaciones de diabetes mellitus y diabetes mellitus de tipo 1.

^d Incluye notificaciones de colitis y colitis microscópica.

^e Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.

^f Incluye notificaciones de hepatitis autoinmunitaria y hepatitis.

^g Incluye notificaciones de encefalitis.

^h Basada en la exposición acumulada de aproximadamente 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos.

ⁱ Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

^j Incluye notificaciones de exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, exantema papuloso, exantema maculoso, dermatitis, exantema eritematoso, acné, exfoliación cutánea, úlcera cutánea, dermatitis seborreica, eritema multiforme, dermatitis ampollosa, exantema generalizado, toxicidad cutánea, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, exantema papuloescamoso, erupción cutánea tóxica, eritema palpebral, exantema palpebral, foliculitis, forúnculo, exantema.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Consúltese el tratamiento de las siguientes afecciones en el apartado **2.4.1 Advertencias y precauciones generales.**

Neumonitis autoinmune

La neumonitis se registró en el 3,0% (47/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq. De los 47 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,9 meses (intervalo: de 3 días a 18,7 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 días a 12,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 6 (0,4%) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6% (24/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,1 meses (intervalo: de 9 días a 7,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: de 21 días a 1,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Colitis autoinmune

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Endocrinopatías autoinmunes

El hipotiroidismo se registró en el 3,6% (56/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,8 meses (intervalo: de 15 días a 11,3 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,8% (13/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,5 meses (intervalo: de 21 días a 9,1 meses). La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento en 2 pacientes fue de 3 días y de 5,2 meses. Fue preciso administrar corticosteroides a ambos pacientes.

La diabetes mellitus se registró en el 0,3% (5/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,6-6,5 meses. La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1%) paciente.

Meningoencefalitis autoinmune

La encefalitis se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. Fue preciso administrar corticosteroides para tratar este evento. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 16 días y su duración fue de 13 días.

Neuropatías autoinmune

El síndrome de Guillain-Barré se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 8,1 meses y su duración fue de 1,2 meses. En este paciente se suspendió el tratamiento con Tecentriq debido al síndrome de Guillain-Barré.

Pancreatitis autoinmune

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,5% (7/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,6 meses (intervalo: de 8 días a 10,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,8 meses (intervalo: de 3 días a 5,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

Todas las alteraciones analíticas identificadas se registraron como reacciones adversas. Consúltese la tabla 2 *Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en ensayos clínicos*.

2.6.2 Poscomercialización

Sin datos.

2.6.2.1 Alteraciones analíticas

Sin datos.

2.7 SOBREDOSIS

No existe información sobre la sobredosis de Tecentriq.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS****3.1.1 Mecanismo de acción**

La unión del PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en los linfocitos T suprime la actividad citotóxica de los linfocitos T a través de la inhibición de su proliferación y de la producción de citocinas. El PD-L1 puede expresarse en las células tumorales y en las células inmunitarias infiltrantes de tumores, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmunitaria antitumoral en el microambiente tumoral.

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado del tipo de la inmunoglobulina G₁ (IgG₁), con un fragmento Fc modificado mediante ingeniería genética, que se une directamente al PD-L1 e inhibe las interacciones de este con los receptores PD-1 y B7.1, liberando la inhibición —mediada por la vía del PD-L1 y el PD-1— de la respuesta inmunitaria, lo que incluye la reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral. El atezolizumab deja intacta la interacción del PD-L2 y el PD-1. En modelos de tumores singénicos en el ratón, el bloqueo de la actividad del PD-L1 se asoció a un crecimiento tumoral reducido.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia

Expresión del PD-L1 determinada mediante inmunohistoquímica

La determinación de la expresión del PD-L1 mediante inmunohistoquímica fue evaluada por un laboratorio central, y se llevó a cabo en las células tumorales (CT) y las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI). La prueba detecta la presencia de cualquier tinción discernible del PD-L1, de cualquier intensidad. La puntuación de las células tumorales se definió como CT0 (<1%), CT1 ($\geq 1\%$ y <5%), CT2 ($\geq 5\%$ y <50%) y CT3 ($\geq 50\%$). La puntuación de las células inmunitarias infiltrantes de tumores se definió como CI0 (<1%), CI1 ($\geq 1\%$ y <5%), CI2 ($\geq 5\%$ y <10%) y CI3 ($\geq 10\%$).

Carcinoma urotelial

GO29293

Se realizó un estudio de fase II multicéntrico, internacional, de dos cohortes y con un solo grupo, GO29293 (IMvigor210), en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (también conocido como cáncer urotelial de vejiga). En el estudio se incluyó a pacientes con localización tumoral principal en la vejiga, así como localizaciones en la pelvis renal, el uréter y la uretra. Se excluyó a los pacientes que tuvieran antecedentes de enfermedades autoinmunitarias, presentaran metástasis encefálicas activas, hubieran recibido vacunas de microorganismos atenuados en el plazo de 28 días antes de la inclusión en el estudio, fármacos inmunoestimulantes sistémicos en las 6 semanas previas o inmunodepresores en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento en estudio. Este ensayo, en el que se incluyó a 438 pacientes con puntuaciones válidas de la expresión del PD-L1 determinada mediante inmunohistoquímica (CI0, CI1, CI2/3), contó con dos cohortes. La cohorte 1 estaba formada por pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no habían recibido previamente tratamiento ni eran aptos para recibir quimioterapia que incluyera el cisplatino. La cohorte 2 estaba constituida por pacientes que habían recibido al menos una pauta de quimioterapia que incluyera un compuesto de platino para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico o que habían sufrido una progresión de la enfermedad en un plazo de 12 meses de tratamiento con una pauta de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contuviera un compuesto de platino.

Tecentriq se administró en una dosis fija de 1200 mg mediante infusión i.v. el día 1 de un ciclo de 21 días. Se trató a los pacientes de la cohorte 1 hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes de la cohorte 2 recibieron tratamiento hasta que el investigador considerara que ya no se obtenían beneficios clínicos. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,0 semanas en la cohorte 1 y de 12,3 semanas en la cohorte 2; la mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia en la cohorte 1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

fue de 7,6, 8,3 y 8,5 meses y en la cohorte 2 fue de 7,6, 7,2 y 7,1 meses, respectivamente, en los pacientes con puntuaciones CI2/3, CI1/2/3, y en todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1 (*all comers*).

Las características demográficas de los pacientes y las características tumorales al inicio del estudio fueron en ambas cohortes representativas de las respectivas poblaciones de pacientes. La mediana de la edad fue de 73 años en la cohorte 1 y de 66 años en la cohorte 2. La mayoría de los pacientes eran varones (81% en la cohorte 1 y 78% en la cohorte 2) y la mayoría de los pacientes eran blancos (91% en ambas cohortes).

En la cohorte 1, la representación de factores de mal pronóstico preespecificados fue comparable en todos los subgrupos de expresión del PD-L1 en las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), así como en el grupo de todos los pacientes independientemente del estado respecto al PD-L1. Esta incluyó a 24 pacientes (20%) de la cohorte 1 con un estado general de 2 según la escala del ECOG, a 18 pacientes (15%) con dos factores de riesgo de Bajorin (estado general ≥ 2 según la escala del ECOG y metástasis viscerales), 84 pacientes (71%) con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular < 60 ml/min) y 25 pacientes (21%) con metástasis hepáticas.

En la cohorte 2, 40% de los pacientes habían sido tratados previamente con ≥ 2 pautas de quimioterapia para el cáncer metastásico. El 39% de los pacientes habían recibido la última pauta de quimioterapia en el periodo de 3 meses anterior al inicio del tratamiento con Tecentriq. En lo que se refiere a los tratamientos previos a base de un compuesto de platino, el 73% fueron tratados con cisplatino, el 26% habían recibido previamente carboplatino y ninguna otra pauta con un compuesto de platino, y $< 1\%$ habían recibido pautas que incluían otros compuestos de platino. En total, el 78% de los pacientes tenían metástasis viscerales. Los factores de riesgo de Bellmunt (puntuación de 1 en la escala del ECOG, metástasis hepáticas al inicio del estudio y hemoglobina < 10 g/dl) se observaron en el 62%, 31% y 22% de los pacientes, respectivamente.

El análisis principal de ambas cohortes se llevó a cabo cuando el seguimiento de todos los pacientes de cada cohorte respectiva se había realizado durante 24 semanas como mínimo.

La variable principal de valoración de la eficacia en la cohorte 1 fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, según la evaluación de un centro de examen independiente (CEI) conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST. Los resultados fundamentales del análisis se resumen en la tabla 3. Las variables principales de valoración de la eficacia en la cohorte 2 fueron la TRO confirmada según la evaluación de un CEI conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) y la TRO evaluada por el investigador de acuerdo con los criterios RECIST modificados (RECISTm). Los resultados fundamentales del análisis de la cohorte 2 se resumen en la tabla 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

Tabla 3 Resumen de la eficacia en la cohorte 1 del estudio GO29293

Variable de valoración de la eficacia	CI2/3	CI1/2/3	Todos los pacientes, independientemente del estado respecto al PD-L1
Variable principal de valoración de la eficacia			
TRO (evaluada por un CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 80	<i>n</i> = 119
Número de pacientes con respuesta (%)	7 (21,9%)	15 (18,8%)	23 (19,3%)
IC 95%	9,3-40,0	10,9-29,0	12,7-27,6
Otras variables de valoración de la eficacia			
DRO (evaluada por un CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 23
Pacientes con el evento (%)	0	0	1 (4,3%)
Mediana (meses)	NE	NE	NE
IC 95%	NE	NE	NE
SSP (evaluada por un CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 80	<i>n</i> = 119
Pacientes con el evento (%)	20 (62,5%)	55 (68,8%)	81 (68,1%)
Mediana (meses)	2,9	2,3	2,4
IC 95%	2,1-4,2	2,1-4,2	2,1-4,1
SG	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 80	<i>n</i> = 119
Pacientes con el evento (%)	14 (43,8%)	32 (40,0%)	46 (38,7%)
Mediana (meses)	10,6	10,6	10,6
IC 95%	6,0-NE	8,1-NE	8,1-NE
Tasa de SG al cabo de 1 año (%)	35,8	46,5	49,3
Tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta (evaluado por un CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 23
Mediana en meses	2,1	2,1	2,1
IC 95%	2,0-2,2	2,0-2,5	2,0-2,2
Intervalo (meses)	2,0-4,1	1,8-4,2	1,8-6,0

CEI: centro de evaluación independiente; CI: células inmunitarias infiltrantes de tumores; DRO: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

Tabla 4 Resumen de la eficacia en la cohorte 2 del estudio GO29293

Variable de valoración de la eficacia	C12/3	C11/2/3	Todos los pacientes, independientemente del estado respecto al PD-L1
Variables principales de valoración de la eficacia			
TRO (evaluada por un CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 100	<i>n</i> = 208	<i>n</i> = 311
Número de pacientes con respuesta (%)	27 (27,0%)	38 (18,3%)	47 (15,1%)
IC 95%	18,6-36,8	13,3-24,2	11,3-19,6
TRO (evaluada por el investigador; criterios RECIST modificados)	<i>n</i> = 100	<i>n</i> = 208	<i>n</i> = 311
Número de pacientes con respuesta (%)	26 (26,0%)	44 (21,2%)	57 (18,3%)
IC 95%	17,7-35,7	15,8-27,3	14,2-23,1
Otras variables de valoración de la eficacia			
DRO (evaluada por un CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 47
Pacientes con el evento (%)	4 (14,8%)	4 (10,5%)	4 (8,5%)
Mediana (meses)	NE	NE	NE
IC 95%	6,0-NE	6,0-NE	6,0-NE
SSP (evaluada por un CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 100	<i>n</i> = 208	<i>n</i> = 311
Pacientes con el evento (%)	74 (74,0%)	163 (78,4%)	241 (77,5%)
Mediana (meses)	2,1	2,1	2,1
IC 95%	2,1-4,1	2,1-2,1	2,1-2,1
SG †	<i>n</i> = 100	<i>n</i> = 208	<i>n</i> = 311
Pacientes con el evento (%)	35 (35,0%)	93 (44,7%)	141 (45,3%)
Mediana (meses)	NE	8,0	7,9
IC 95%	7,6-NE	6,7-NE	6,7-NE
Tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta (evaluado por un CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 47
Mediana en meses	2,0	2,1	2,1
IC 95%	2,0-2,2	2,0-2,2	2,0-2,2
Intervalo (meses)	1,6-6,2	1,6-6,2	1,6-6,2

† La supervivencia global al cabo de 1 año no pudo evaluarse porque todavía no se había alcanzado, con una mediana de seguimiento de 7,1 meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

CEI: centro de evaluación independiente; CI: células inmunitarias infiltrantes de tumores; DRO: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

Según un análisis actualizado con una duración del seguimiento de 11,7 meses (mediana) en la cohorte 2, la TRO confirmada según la evaluación del CEI conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) sigue siendo coherente con la del análisis principal (CI2/3 = 26% [IC 95%: 17,7-35,7], CI1/2/3 = 17,9% [IC 95%: 12,9-23,8], todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1 = 14,5% [IC 95%: 10,8-18,9]). La mediana de la DRO no se había alcanzado en ninguno de los subgrupos de estado respecto a la expresión del PD-L1 en las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI) ni tampoco en todos los pacientes independientemente de su estado respecto al PD-L1. En el grupo de todos los pacientes independientemente de su estado respecto al PD-L1, la tasa de DRO sin eventos a los 12 meses estimada es de 83,6% (84,3% y 85,5% en los subgrupos de pacientes con tumores CI2/3 y CI1/2/3, respectivamente). La mediana de la SG fue de 7,9 meses en todos los pacientes independientemente de su estado respecto al PD-L1 (11,4 meses en el grupo CI2/3 y 8,8 meses en el grupo CI1/2/3). La tasa de SG a los 12 meses fue del 35,6% para todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1 (48,0% en el subgrupo de pacientes con tumores CI2/3 y 38,6% en el subgrupo de pacientes con tumores CI1/2/3).

PCD4989g

La eficacia se evaluó en un ensayo clínico de fase la multicéntrico, internacional, con un solo grupo (PCD4989g). El estudio se llevó a cabo en pacientes con cáncer localmente avanzado o metastásico, incluida una cohorte de 92 pacientes con cáncer urotelial de vejiga localmente avanzado o metastásico, tratados con Tecentriq. El estudio mostró una TRO confirmada según la evaluación de un CEI conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) del 36,8% (IC 95%: 16,3-61,6) en el subgrupo de pacientes con tumores CI2/3 y del 18,8% (IC 95%: 8,9-32,6) en el subgrupo de pacientes con tumores CI0/1. La mediana de la DRO en los pacientes con respuesta según la evaluación del CEI conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) no se alcanzó en los subgrupos de pacientes con tumores CI2/3 y CI0/1, con una mediana de seguimiento global de 10,9 meses. La mediana de la SSP según la evaluación del CEI conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) fue de 2,7 meses en el subgrupo de pacientes con tumores CI2/3 y de 1,6 meses en el subgrupo de pacientes con tumores CI0/1. La mediana de la SG fue de 10,2 meses en el subgrupo de pacientes con tumores CI0/1 y no se alcanzó en el subgrupo de pacientes con tumores CI2/3 (intervalo: 0,7-17,5+; + indica un valor sometido a censura estadística).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

3.1.3 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria al atezolizumab. En el estudio GO29293, el 41,9% de los pacientes presentaron resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos anti-atézolizumab en uno o más momentos de valoración después de la administración. En el estudio GO28753, la incidencia de anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) después del inicio del estudio fue del 54,1%; en el estudio GO28754, fue del 38,5%. En general, la presencia de AcAT no pareció tener una repercusión clínicamente importante en la farmacocinética, la eficacia o la seguridad.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología de análisis, la manipulación de las muestras, el calendario de recogida de éstas, los tratamientos farmacológicos administrados concomitantemente y la enfermedad de fondo. Por todo ello, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el atezolizumab con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética del atezolizumab se ha caracterizado en pacientes de múltiples ensayos clínicos, con dosis de 0,01-20 mg/kg cada 3 semanas, incluida la dosis fija de 1200 mg. La exposición al atezolizumab aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo de 1-20 mg/kg. Un análisis poblacional que incluyó a 472 pacientes describió la farmacocinética del atezolizumab en el intervalo de dosis de 1-20 mg/kg con un modelo de disposición bicompartmental lineal con eliminación de primer orden. Un análisis farmacocinético poblacional indica que el estado de equilibrio se alcanza al cabo de 6-9 semanas (2-3 ciclos) de administración repetida. La acumulación sistémica en términos de área bajo la curva (ABC) de las concentraciones respecto al tiempo, concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y concentración mínima ($C_{m\acute{i}n}$) fue de 1,91, 1,46 y 2,75 veces, respectivamente.

Según un análisis de los datos sobre la exposición, la seguridad y la eficacia, los siguientes factores carecen de un efecto clínicamente importante: edad (21-89 años), peso, sexo, presencia de anticuerpos antiterapéuticos (AcAT), concentración de albúmina, carga tumoral, región o etnia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve, grado de expresión del PD-L1 o estado general según la escala del ECOG.

3.2.1 Absorción

Tecentriq se administra **por perfusión** i.v. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

3.2.2 Distribución

Un análisis farmacocinético poblacional indica que el volumen de distribución en el compartimiento central (V_1) es de 3,28 l y el volumen en el estado de equilibrio (V_{ee}) es de 6,91 l en un paciente típico.

3.2.3 Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo del atezolizumab. Los anticuerpos se depuran principalmente por catabolismo.

3.2.4 Eliminación

Un análisis farmacocinético poblacional indica que el aclaramiento del atezolizumab es de 0,200 l/día y que la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) típica es de 27 días.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales***Niños***

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Tecentriq en los niños.

Ancianos

No se han realizado estudios específicos de Tecentriq en pacientes ancianos. El efecto de la edad en la farmacocinética del atezolizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional. No se observó que la edad sea una variable significativa que influya en la farmacocinética del atezolizumab, según el análisis en pacientes de 21-89 años ($n = 472$), con una mediana de 62 años. No se hallaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del atezolizumab entre los pacientes menores de 65 años ($n = 274$), los de 65-75 años ($n = 152$) y los mayores de 75 años ($n = 46$) (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de Tecentriq en pacientes con insuficiencia renal. En el análisis farmacocinético poblacional, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento del atezolizumab en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 60-89 ml/min/1,73 m²; $n = 208$) o moderada (TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m²; $n = 116$) en comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²; $n = 140$). Sólo unos pocos pacientes tenían una insuficiencia renal grave (TFGe de 15-29 ml/min/1,73 m²; $n = 8$) (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de Tecentriq en pacientes con insuficiencia hepática. En el análisis farmacocinético poblacional, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento del atezolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina por debajo o en el límite superior de la normalidad [LSN] y AST por encima del LSN o bilirrubina <1,0-1,5 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST; $n = 71$) y los pacientes con función hepática normal (bilirrubina y AST por debajo o en el LSN; $n = 401$). No existen datos relativos a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La insuficiencia hepática se definió según los criterios de disfunción hepática del **National Cancer Institute (NCI)** (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**3.3.1 Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Tecentriq.

3.3.2 Mutagenicidad

No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad con Tecentriq.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

No se han realizado estudios de la fecundidad con Tecentriq; no obstante, en el estudio de toxicidad crónica se evaluaron los órganos reproductores masculinos y femeninos en el macaco **cynomolgus**. Tecentriq tuvo efecto en los ciclos menstruales de todas las hembras del grupo de la dosis de 50 mg/kg; dicho efecto se caracterizó por un patrón de ciclos irregulares durante la fase de administración y se correlacionó con la ausencia de cuerpos lúteos en los ovarios en la autopsia final; este efecto fue reversible durante el periodo de recuperación, en el que no se administró el fármaco. No se observó ningún efecto en los órganos reproductores masculinos.

3.3.4 Teratogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de la reproducción o de teratogenicidad con Tecentriq en animales. Está demostrado que la vía de señalización del PD-L1 y el PD-1 es esencial en la tolerancia materno-fetal y en la supervivencia embriofetal durante la gestación. Se espera que la administración de Tecentriq tenga un efecto adverso en el embarazo y que suponga un riesgo para el feto humano, incluida la embrioletalidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

4. DATOS FARMACÉUTICOS**4.1 CONSERVACIÓN**Viales

Consérvese

La solución para infusión diluida debe usarse inmediatamente. Si la solución no se usa de inmediato luego de diluir en suero fisiológico, la solución es estable por 24 horas, almacenado a una temperatura de 2° a 8°C o por 8 horas a temperatura ambiente, para el producto diluido en condiciones asépticas validadas.

Tecentriq debe protegerse de la luz.

No debe congelarse. No debe agitarse.

Periodo de validez

Conforme al registro local.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓNInstrucciones para la dilución

La preparación de Tecentriq debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Extráiganse 20 ml de concentrado líquido de Tecentriq del vial, y dilúyanse con solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta alcanzar el volumen de administración necesario. Debe diluirse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Tecentriq no lleva conservantes, por lo que los viales son para un solo uso exclusivamente.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Tecentriq y las bolsas para infusión i.v. con superficies en contacto con el producto de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE) o poliolefina. Tampoco se han observado incompatibilidades con los filtros compuestos de polietersulfona o polisulfona, ni con los equipos de infusión y otros elementos para la infusión compuestos de PVC, PE, polibutadieno o polieteruretano.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200mg/20mL

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilídense los sistemas de recogida disponibles localmente.

4.3 PRESENTACIÓN

Viales de 20 mL con 1200 mg

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Febrero de 2016