

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tecentriq 1.200 mg concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 20 ml de concentrado contiene 1.200 mg de atezolizumab*.
Tras diluir, un ml de solución contiene aproximadamente 4,4 mg de atezolizumab (ver sección 6.6).

* Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) Fc modificado mediante ingeniería genética, anti ligando del receptor de muerte programada 1 (anti PD-L1), producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido transparente, de incoloro a ligeramente amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (CU) después de quimioterapia previa que contenga platino o que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino (ver sección 5.1).

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con Tecentriq (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Tecentriq se debe iniciar y supervisar por médicos experimentados en el tratamiento del cáncer.

Posología

La dosis recomendada de Tecentriq es de 1.200 mg administrados por vía intravenosa cada tres semanas.

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable (ver sección 5.1).

Retrasos u omisiones de dosis

En caso de olvidar una dosis planificada de Tecentriq, se debe administrar lo antes posible; se recomienda no esperar hasta la siguiente dosis planificada. La pauta de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 3 semanas entre dosis.

Modificación de la dosis durante el tratamiento

No se recomiendan las reducciones de dosis de Tecentriq.

Retraso o suspensión de la dosis (ver también las secciones 4.4 y 4.8)

Tabla 1: Recomendación de modificaciones de dosis de Tecentriq

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis	Grado 2	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Hepatitis	Grado 2: (ALT o AST > 3 a 5 x límite superior de normalidad [LSN] <i>o</i> bilirrubina en sangre $> 1,5$ a 3 x LSN)	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 3 o 4: (ALT o AST > 5 x LSN <i>o</i> bilirrubina en sangre > 3 x LSN)	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Colitis	Diarrea de Grado 2 o 3 (aumento de ≥ 4 deposiciones/día respecto al valor basal) <i>o</i> Colitis sintomática	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Diarrea o colitis de Grado 4 (potencialmente mortal, intervención urgente indicada)	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Hipotiroidismo o hipertiroidismo	Sintomático	<p>Interrumpir el tratamiento con Tecentriq</p> <p><u>Hipotiroidismo:</u> El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados con terapia sustitutiva con hormona tiroidea y los niveles de TSH disminuyan</p> <p><u>Hipertiroidismo:</u> El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados con medicación antitiroidea y la función tiroidea mejore</p>
Insuficiencia suprarrenal	Sintomática	<p>Interrumpir el tratamiento con Tecentriq</p> <p>El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente esté estable con terapia de sustitución</p>
Hipofisitis	Grado 2 o 3	<p>Interrumpir el tratamiento con Tecentriq</p> <p>El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente esté estable con terapia de sustitución</p>
	Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Diabetes mellitus tipo 1	Hiper glucemia de Grado 3 o 4 (glucosa en ayunas > 250 mg/dl o $13,9$ mmol/l)	<p>Interrumpir el tratamiento con Tecentriq</p> <p>El tratamiento puede reanudarse cuando se alcance el control metabólico con terapia de sustitución con insulina</p>
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o 2	<p>Reducir la velocidad de perfusión o interrumpirla.</p> <p>El tratamiento puede reanudarse cuando se resuelva el acontecimiento</p>
	Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Erupción cutánea	Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando la erupción esté resuelta y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Síndrome miasténico/ miastenia gravis, Síndrome de Guillain-Barré y Meningoencefalitis	Todos los Grados	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Pancreatitis	Aumento de los niveles séricos de amilasa o lipasa a Grado 3 o 4 ($> 2 \times$ LSN) o pancreatitis de Grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los niveles séricos de amilasa y lipasa mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, o los síntomas de pancreatitis se hayan resuelto, y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 4 o cualquier grado de pancreatitis recurrente	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Miocarditis	Grado 2	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoran a Grado 0 o Grado 1 dentro de las 12 semanas y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.
	Grado 3 y 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	Grado 2 o Grado 3	Interrumpir hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1 dentro de las 12 semanas, y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.
	Grado 4 o Grado 3 recurrente	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq (excepto para las endocrinopatías controladas con hormonas de sustitución)

Nota: los grados de toxicidad están en concordancia con los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Reacciones Adversas Versión 4.0 (NCI- CTCAE v.4.).

Los pacientes tratados con Tecentriq deben recibir la Tarjeta de Información para el Paciente y deben ser informados sobre los riesgos de Tecentriq (ver también el prospecto).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tecentriq en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario un ajuste de dosis de Tecentriq en pacientes ≥ 65 años de edad.

Insuficiencia renal

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Tecentriq no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

Puntuación de estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Los pacientes con un estado funcional ECOG ≥ 2 fueron excluidos de los ensayos clínicos en CPNM y en los ensayos clínicos de CU de segunda línea (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Forma de administración

Tecentriq se utiliza por vía intravenosa. Las perfusiones no se deben administrar en perfusión rápida o bolo intravenoso.

La dosis inicial de Tecentriq se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a atezolizumab o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

La mayoría de las reacciones inmunorrelacionadas que ocurren durante el tratamiento con atezolizumab fueron reversibles al interrumpir la administración de atezolizumab e iniciar la administración de corticosteroides y/o tratamientos de soporte. Se han observado reacciones adversas inmunorrelacionadas que afectan a más de un sistema orgánico. Pueden ocurrir reacciones adversas inmunorrelacionadas después de la última dosis de atezolizumab.

Para las sospechas de reacciones adversas inmunorrelacionadas, debe realizarse una evaluación exhaustiva para confirmar la etiología o excluir otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab y administrar corticosteroides. Tras la mejora a Grado ≤ 1 , los corticosteroides deben reducirse gradualmente durante ≥ 1 mes. Basándose en los datos limitados de los estudios clínicos de pacientes que experimentaron reacciones adversas inmunorrelacionadas y que no pudieron ser controlados con el uso de corticoides sistémicos.

Atezolizumab debe interrumpirse permanentemente en cualquier reacción adversa recurrente inmunorrelacionada de Grado 3 y en cualquier reacción adversa inmunorrelacionada de Grado 4, exceptuando las endocrinopatías controladas con hormonas de sustitución (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Neumonitis inmunorrelacionada

En los ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado casos de neumonitis, incluyendo casos mortales, (ver sección 4.8). Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los signos y síntomas de neumonitis.

Se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab en caso de neumonitis de Grado 2 y se debe comenzar con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a \leq Grado 1, se debe disminuir gradualmente la dosis de corticosteroides durante \geq 1 mes. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si el acontecimiento mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas, y los corticosteroides se hayan reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab se debe suspender de forma permanente en caso de neumonitis de Grado 3 o 4.

Hepatitis inmunorrelacionada

En los ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal, (ver sección 4.8). Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los signos y síntomas de hepatitis.

Se debe monitorizar la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) y la bilirrubina antes del inicio del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento con atezolizumab y según esté indicado en función de la evaluación clínica.

El tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse si el acontecimiento de Grado 2 (ALT o AST $>$ 3 a 5 x LSN o bilirrubina en sangre $>$ 1,5 a 3 x LSN) permanece durante más de 5 a 7 días y debe comenzarse con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si los acontecimientos mejoran a \leq Grado 1, se debe disminuir gradualmente la dosis de corticosteroides durante \geq 1 mes.

El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si el acontecimiento mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se hayan reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab se debe suspender de forma permanente en caso de acontecimientos de Grado 3 o Grado 4 (ALT o AST $>$ 5,0 x LSN o bilirrubina en sangre $>$ 3 x LSN).

Colitis inmunorrelacionada

En los ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado casos de diarrea o colitis (ver sección 4.8). Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los signos y síntomas de colitis.

Se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab en caso de diarrea de Grado 2 o 3 (aumento a \geq 4 deposiciones/día respecto al valor basal) o colitis (sintomática). En caso de diarrea o colitis de Grado 2, si los síntomas persisten $>$ 5 días o recurren, debe comenzarse el tratamiento con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. En caso de diarrea o colitis de Grado 3, se debe comenzar el tratamiento con corticosteroides por vía intravenosa (1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe comenzar el tratamiento con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a \leq Grado 1, la dosis de corticosteroides se debe disminuir gradualmente durante \geq 1 mes. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si el acontecimiento mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se hayan reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab debe suspenderse de forma permanente en caso de diarrea o colitis de Grado 4 (potencialmente mortal; intervención urgente indicada).

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

En los ensayos clínicos con atezolizumab, se ha observado hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética (ver sección 4.8).

Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los signos y síntomas clínicos de endocrinopatías. La función tiroidea debe ser monitorizada antes y de forma periódica durante el tratamiento con atezolizumab. Se deben considerar los pacientes con pruebas de función tiroidea anormales al inicio para su adecuado manejo.

Los pacientes asintomáticos con pruebas de función tiroidea anormales pueden tomar atezolizumab. En caso de hipotiroidismo sintomático, se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab e iniciar tratamiento de sustitución con hormona tiroidea cuando sea necesario. Los casos de hipotiroidismo aislado pueden tratarse con terapia de sustitución y sin corticosteroides. En caso de hipertiroidismo sintomático, se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab e iniciar tratamiento con medicación antitiroidea cuando sea necesario. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados y la función tiroidea mejore.

En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, el tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse y comenzar tratamiento con corticosteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe continuar con el tratamiento de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a \leq Grado 1, se debe disminuir gradualmente la dosis de corticosteroides durante \geq 1 mes. Se puede reanudar el tratamiento si el acontecimiento mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se hayan reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente está estable con la terapia de sustitución (si fuera necesario).

Se debe suspender atezolizumab en hipofisitis de Grado 2 o Grado 3, debiéndose iniciar el tratamiento con corticosteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente) e iniciar el tratamiento hormonal de sustitución según sea necesario. Una vez que los síntomas mejoren, se debe continuar el tratamiento con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a \leq Grado 1, se debe reducir gradualmente la administración de corticosteroides durante \geq 1 mes. El tratamiento puede reanudarse si el acontecimiento mejora a \leq Grado 1 dentro de un periodo de 12 semanas, y los corticosteroides se hayan reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente se encuentra estable con la terapia de sustitución (si fuera necesaria). El tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse de forma permanentemente en hipofisitis de Grado 4.

Se debe iniciar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus tipo 1. Para hiperglicemia \geq Grado 3 (glucosa en ayunas $>$ 250 mg/dl o 13,9 mmol/l), el tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si se alcanza el control metabólico con terapia de sustitución de insulina.

Meningoencefalitis inmunorrelacionada

En los ensayos clínicos con atezolizumab, se ha observado meningoencefalitis (ver sección 4.8). Se deben monitorizar los pacientes en cuanto a los signos y síntomas clínicos de meningitis o encefalitis.

El tratamiento con atezolizumab se debe suspender de forma permanente en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe comenzar tratamiento con corticosteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe continuar el tratamiento con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente.

Neuropatías inmunorrelacionadas

Se ha observado síndrome miasténico/miastenia gravis o síndrome de Guillain-Barré, que puede ser potencialmente mortal, en pacientes que reciben atezolizumab. Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los síntomas de neuropatía motora y sensorial.

El tratamiento con atezolizumab debe suspenderse de manera permanente para cualquier grado de síndrome miasténico/miastenia gravis o síndrome de Guillain-Barré. Se debe considerar el comienzo con corticosteroides sistémicos (en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente).

Pancreatitis inmunorrelacionada

En los ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado casos de pancreatitis, incluyendo aumentos de los niveles séricos de amilasa y lipasa, (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados en cuanto a los signos y síntomas que sugieran una pancreatitis aguda.

El tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse en caso de aumento de los niveles séricos de amilasa o lipasa de \geq Grado 3 ($>2,0 \times$ LSN), o pancreatitis de Grado 2 o 3, y debe comenzarse el tratamiento con corticosteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe continuar el tratamiento con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse cuando los niveles séricos de amilasa y lipasa mejoren a \leq Grado 1 en 12 semanas, o los síntomas de pancreatitis se hayan resuelto, y los corticosteroides se hayan reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab se debe suspender de forma permanente en caso de pancreatitis de Grado 4 o cualquier grado de pancreatitis recurrente.

Miocarditis inmunorrelacionada

En los ensayos clínicos con atezolizumab, se ha observado miocarditis (ver sección 4.8). Se deben monitorizar los pacientes en cuanto a los signos y síntomas de miocarditis.

El tratamiento con atezolizumab se debe interrumpir en caso de miocarditis de Grado 2, y se debe iniciar el tratamiento con corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. El tratamiento con atezolizumab se debe reanudar si el acontecimiento mejora a \leq Grado 1 dentro de las 12 semanas, y los corticosteroides se hayan reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con atezolizumab en miocarditis de Grado 3 o 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) (ver sección 4.8). Se debe reducir la velocidad de perfusión o interrumpir el tratamiento en pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1 o 2. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con atezolizumab en pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 3 o 4. Los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1 o 2 pueden continuar recibiendo atezolizumab con estrecho seguimiento; pudiéndose considerar la pre-medicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

Los pacientes con las siguientes condiciones fueron excluidos de los ensayos clínicos: antecedentes de enfermedad autoinmune, antecedentes de neumonitis, metástasis cerebrales activas, VIH, infecciones por hepatitis B o hepatitis C. Los pacientes que habían recibido una vacuna viva atenuada, dentro de los 28 días previos a la entrada en el estudio; agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 4 semanas previas a la entrada en el estudio o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la entrada en el estudio.

Los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 fueron excluidos (con la excepción de la Cohorte 1 del estudio GO29293 [IMvigor210] que incluyó a pacientes con carcinoma urotelial que no son considerados aptos para la terapia con cisplatino y que permitió un estado funcional basal ≥ 2) (ver sección 5.1).

En ausencia de datos, atezolizumab debe ser usado con precaución en estas poblaciones después de una cuidadosa evaluación del balance de los beneficios y los riesgos para el paciente.

El uso de atezolizumab en carcinoma urotelial para pacientes no tratados previamente que no son considerados aptos para la terapia con cisplatino

Las características clínicas y factores pronósticos de la población incluida en la Cohorte 1 del estudio IMvigor 210 se consideran similares a las características de los pacientes que en la práctica clínica no son candidatos a cisplatino, y sin embargo son candidatos a combinaciones de quimioterapia basada en carboplatino. No existen datos concluyentes para el subgrupo de pacientes no aptos para tratamiento quimioterápico alguno; por lo tanto, se recomienda utilizar atezolizumab con precaución tras una cuidadosa evaluación individual del balance riesgo/beneficio en estos pacientes.

Tarjeta de Información para el Paciente

Todos los prescriptores de Tecentriq deben estar familiarizados con la información dirigida al Profesional Sanitario y las Guías de Manejo. El prescriptor debe discutir el riesgo del tratamiento con Tecentriq con el paciente. Al paciente se le facilitará la Tarjeta de Información para el Paciente y se le indicará que lleve la tarjeta en todo momento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con atezolizumab. Como atezolizumab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no se esperan interacciones metabólicas medicamentosas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con atezolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de atezolizumab. Sin embargo, se pueden utilizar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores para tratar las reacciones adversas inmunorrelacionadas, después de comenzar el tratamiento con atezolizumab (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y 5 meses después de haber finalizado el tratamiento con atezolizumab.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de atezolizumab en mujeres embarazadas. No se realizaron estudios sobre el desarrollo y la reproducción con atezolizumab. Los estudios en animales demostraron que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 en modelos de gestación murinos puede conducir al rechazo inmune del feto en desarrollo, resultando en la muerte fetal (ver sección 5.3). Estos resultados indican un riesgo potencial, de acuerdo a su mecanismo de acción, de que la administración de atezolizumab durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluido aumento de las tasas de abortos o de fetos nacidos muertos.

Se sabe que las inmunoglobulinas humanas G1 (IgG1) atraviesan la barrera placentaria y atezolizumab es una IgG1; por lo tanto, atezolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo.

Atezolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con atezolizumab.

Lactancia

Se desconoce si atezolizumab se excreta en la leche materna. Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal y se espera que esté presente en la leche de los primeros días y en bajos niveles después. No se puede excluir el riesgo en los recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tecentriq, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos relativos a los posibles efectos de atezolizumab sobre la fertilidad. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva y de desarrollo con atezolizumab; sin embargo, de acuerdo al estudio de toxicidad de dosis repetida de 26 semanas, atezolizumab tuvo un efecto en los ciclos menstruales a un AUC estimado de aproximadamente 6 veces el AUC de pacientes que reciben la dosis recomendada y resultó reversible (ver sección 5.3). No hubo efectos en los órganos reproductores masculinos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tecentriq sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. A los pacientes que experimenten fatiga, se les debe aconsejar que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas disminuyan (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Tecentriq se basa en datos agrupados en 2.160 pacientes con CU metastásico y CPNM. Las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (35,4%), disminución del apetito (25,5%), náusea (22,9%), disnea (21,8%), diarrea (18,6%), erupción cutánea (18,6%), pirexia (18,3%), vómitos (15,0%), artralgia (14,2%), astenia (13,8%) y prurito (11,3%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por categoría de frecuencia. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Tabla de las reacciones adversas ocurridas en pacientes tratados con Tecentriq en los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuente	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Frecuente	Hipotiroidismo ^a , hipertiroidismo ^b
Poco frecuente	Diabetes mellitus ^c , insuficiencia suprarrenal ^d
Raro	Hipofisitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Disminución del apetito
Frecuente	Hipopotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuente	Síndrome de Guillain-Barré ^e , meningitis no infectiva ^f
Raro	Encefalitis no infectiva ^g , síndrome miasténico ^h
Trastornos cardiacos	
Raro	Miocarditis ^h
Trastornos vasculares	
Frecuente	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuente	Disnea
Frecuente	Neumonitis ^l , hipoxia, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Náusea, vómitos, diarrea
Frecuente	Dolor abdominal, colitis ^l , disfagia
Poco frecuente	Pancreatitis ^k , elevación de lipasas
Raro	Elevación de amilasas
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente	Elevación de AST, elevación de ALT
Poco frecuente	Hepatitis ^l
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente	Erupción cutánea ^m , prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente	Artralgia
Frecuente	Dolor musculoesquelético

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente	Pirexia, fatiga, astenia
Frecuente	Reacciones relacionadas con la perfusión, enfermedad de tipo gripal, escalofríos

^a Incluye notificaciones de hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre, tiroiditis, disminución de la hormona estimulante del tiroides en sangre, mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroiditis aguda, disminución de la tiroxina.

^b Incluye notificaciones de hipertiroidismo, aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre, tiroiditis, disminución de la hormona estimulante del tiroides en sangre, oftalmopatía endocrina, exoftalmos, prueba de función tiroidea anormal, tiroiditis aguda, disminución de la tiroxina.

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

^d Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria y enfermedad de Addison.

^e Incluye notificaciones del síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.

^f Incluye notificaciones de meningitis.

^g Incluye notificaciones de encefalitis.

^h Se informó en estudios que no fueran los de pacientes con CU metastásico y CPNM. La frecuencia se basa en la exposición en 8.000 pacientes en todos los ensayos clínicos de atezolizumab.

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

^j Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmune, colitis isquémica, colitis microscópica.

^k Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.

^l Incluye notificaciones de hepatitis autoinmune, hepatitis, hepatitis aguda.

^m Incluye notificaciones de acné, eczema, eritema, eritema de los párpados, eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción de los párpados, foliculitis, forúnculo, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, erupción por medicamentos, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica, erupción pustular, dermatitis seborreica, exfoliación de la piel, toxicidad en la piel, úlceras cutáneas, erupción cutánea tóxica.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los siguientes datos reflejan la exposición a atezolizumab en caso de reacciones adversas clínicamente significativas en estudios clínicos (ver sección 5.1). Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en las secciones 4.2 y 4.4.

Neumonitis inmunorrelacionada

Se produjo neumonitis en el 3,1% (68/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. De los 68 pacientes, uno experimentó un acontecimiento mortal. La mediana de tiempo de aparición fue de 3,5 meses (rango de 3 días a 20,5 meses). La mediana de duración fue de 1,5 meses (rango de 0 días a 15,1+ meses; como valor censurado). La neumonitis provocó la suspensión de atezolizumab en 10 (0,5%) pacientes. La neumonitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en 1,6% (34/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Hepatitis inmunorrelacionada

Se produjo hepatitis en 0,3% (7/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 1,1 meses (rango de 9 días a 7,9 meses). La mediana de duración fue de 1 mes (rango de 9 días a 1,9+ meses; como valor censurado). La hepatitis provocó la suspensión de atezolizumab en 2 (< 0.1%) pacientes. La hepatitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en 0,2% (5/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Colitis inmunorrelacionada

Se produjo colitis en 1,1% (23/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 4 meses (rango de 15 días a 15,2 meses). La mediana de duración fue de 1,4 meses (rango de 3 días a 17,8+ meses; como valor censurado). La colitis provocó la suspensión de atezolizumab en 5 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en 0,5% (10/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

Se produjo hipotiroidismo en 4,7% (101/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 5,5 meses (rango de 15 días a 31,3 meses). Se produjo hipertiroidismo en 1,7% (36/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 3,5 meses (rango de 21 días a 31,3 meses).

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 0,3% (7/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 5,7 meses (rango: 3 días a 19 meses). La insuficiencia suprarrenal que precisó del uso de corticosteroides se produjo en el 0,3% (6/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Se produjo hipofisitis en < 0,1% (1/2, 160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. El tiempo de aparición para estos pacientes fue de 13,7 meses.

Se produjo diabetes mellitus en 0,3% (6/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. El tiempo de aparición varió de 3 días a 6,5 meses. La diabetes mellitus llevó a la suspensión del tratamiento con atezolizumab en 1 (< 0,1%) paciente.

Meningoencefalitis inmunorrelacionada

Se produjo meningitis en 0,1% (3/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. El tiempo de aparición varió de 15 a 16 días. Los tres pacientes requirieron el uso de corticosteroides y suspendieron el tratamiento con atezolizumab.

Se produjo encefalitis en < 0,1% (2/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. El tiempo de aparición fue de 14 y 16 días. La encefalitis condujo a la suspensión de atezolizumab en 1 paciente (< 0,1%). La encefalitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en < 0,1% (1/2, 160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Neuropatías inmunorrelacionadas

Se produjo el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante en el 0,2% (5/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 7 meses (rango: 18 días a 8,1 meses). La mediana de duración fue de 4,6 meses (0+ día a 8,3+ meses; como valor censurado). El síndrome de Guillain-Barré condujo a la suspensión de atezolizumab en 1 paciente (< 0,1%). El síndrome de Guillain-Barré que precisó del uso de corticosteroides se produjo en < 0,1% (2/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Síndrome miasténico

Se produjo miastenia gravis en < 0,1% (4/6.000) de los pacientes en todos los ensayos clínicos de atezolizumab en múltiples tipos de tumores. El tiempo de aparición varió de 20 días a 4 meses. En los cuatro pacientes el tratamiento con atezolizumab fue suspendido. El síndrome miasténico/miastenia gravis que precisó del uso de corticosteroides ocurrió en < 0,1% (3/6.000) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Pancreatitis inmunorrelacionada

Se produjo pancreatitis, incluida la elevación de amilasas y lipasas, en el 0,5% (10/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 5,5 meses (rango: 9 días a 16,9 meses). La mediana de duración fue de 19 días (rango de 3 días a 11,2+ meses; como valor censurado). La pancreatitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en < 0,1% (2/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Miocarditis inmunorrelacionada

Se produjo miocarditis en < 0,1% (2/8.000) de los pacientes en todos los ensayos clínicos de atezolizumab en múltiples tipos de tumores. El tiempo de aparición fue de 18 y 33 días. Ambos pacientes precisaron del uso de corticosteroides e interrumpieron el tratamiento con atezolizumab.

Inmunogenicidad

En el estudio IMvigor210, el 43,9% de los pacientes obtuvieron resultados positivos para los anticuerpos anti-atezolizumab (AATs) en uno o más momentos post-dosis. En el estudio OAK (GO28915), la tasa de AAT debida al tratamiento fue del 30,4%. En general, la positividad AAT pareció no tener un impacto clínicamente relevante sobre la farmacocinética, eficacia o seguridad.

No se dispone de datos que permitan sacar conclusiones sobre cualquier posible efecto de los anticuerpos neutralizantes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No hay información acerca de la sobredosis con atezolizumab.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en cuanto a signos o síntomas de reacciones adversas y debe instaurarse tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales. Código ATC: **no se ha asignado aún**

Mecanismo de acción

El ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) puede expresarse en las células tumorales y/o células inmunes infiltrantes de tumor, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en las células T y las células presentadoras de antígenos suprime la actividad citotóxica de las células T, la proliferación de células T y la producción de citoquinas.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), Fc-modificado, que se une directamente a PD-L1 y proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluyendo la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Atezolizumab promueve la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD- L2/PD-1.

Eficacia clínica y seguridad

Duración del tratamiento

Para aquellos pacientes que no han sido tratados previamente, se permite el tratamiento con Tecentriq hasta progresión de la enfermedad. Para los pacientes tratados previamente en los estudios pivotaes, se les permite el tratamiento con Tecentriq hasta pérdida de beneficio clínico definido según los siguientes criterios:

- Ausencia de síntomas y signos (incluido el empeoramiento de los valores de laboratorio [ej. aparición o empeoramiento de la hipercalcemia]) que indican una progresión inequívoca de la enfermedad
- No hay disminución del estado funcional ECOG
- Ausencia de progresión tumoral en sitios anatómicos críticos (por ejemplo, enfermedad leptomeníngea) que no pueden ser manejados y estabilizados fácilmente mediante las intervenciones médicas permitidas por los protocolos antes de repetir la dosificación
- Evidencia de beneficio clínico evaluado por el investigador

Carcinoma urotelial

IMvigor211 (GO29294): Ensayo clínico aleatorizado en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que han sido previamente tratados con quimioterapia.

Ensayo clínico fase III, (IMvigor211), abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado, que fue realizado para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab en comparación con quimioterapia (vinflunina, docetaxel o paclitaxel a criterio del investigador) en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico en progresión durante o tras un régimen que contuviera platino. Este estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune; metástasis cerebrales activas o dependientes de la administración de corticoesteroides; administración de una vacuna viva, atenuada dentro de los 28 días previos a su entrada en el estudio; administración de agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 4 semanas previas a su entrada en el estudio o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a su entrada en el estudio. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas, y posteriormente cada 12 semanas. Las muestras de tejido tumoral se evaluaron prospectivamente para la detección de la expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y los resultados se utilizaron para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 en los análisis descritos a continuación.

Se reclutó un total de 931 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a atezolizumab o quimioterapia. La aleatorización se estratificó por quimioterapia (vinflunina vs taxanos), niveles de expresión de PD-L1 en CI (<5% vs \geq 5%), número de factores de riesgo pronósticos (0 vs. 1-3), y metástasis hepáticas (sí vs. no). Los factores de riesgo pronósticos incluyeron el tiempo desde la administración de la quimioterapia previa < 3 meses, el estado funcional según el ECOG > 0 y la hemoglobina < 10 g/dl.

Atezolizumab se administró a una dosis fija de 1.200 mg por perfusión intravenosa cada 3 semanas. No se permitió la reducción de dosis de atezolizumab. Los pacientes se trataron hasta la pérdida del beneficio clínico evaluada según el criterio del investigador, o hasta toxicidad inaceptable. Se administró vinflunina 320 mg/m² mediante perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró paclitaxel 175 mg/m² por perfusión intravenosa durante 3 horas el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Docetaxel se administró 75 mg/m² por perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para todos los pacientes tratados, la mediana de duración de tratamiento fue de 2,8 meses para el grupo de atezolizumab; 2,1 meses para los grupos de vinflunina y paclitaxel y 1,6 meses para el grupo de docetaxel.

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población del análisis primario estuvieron bien balanceadas entre los diferentes brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años (rango: 31 a 88), y el 77,1% de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (72,1%), el 53,9% de los pacientes tratados con quimioterapia recibieron vinflunina, el 71,4% tenían al menos un factor de riesgo pronóstico desfavorable y el 28,8% tenían metástasis hepáticas al inicio. El 45,6% de los pacientes presentaron un estado funcional inicial ECOG 0 y el 54,4% ECOG 1. La localización del tumor primario fue la vejiga en el 71,1% mientras que un 25,4% de los pacientes presentaban carcinoma urotelial del tracto superior. Se incluyeron un 24,2% de pacientes que habían recibido únicamente tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo con una terapia basada en platino a la que progresaron antes de 12 meses.

En el ensayo IMvigor211 la variable primaria de eficacia es la supervivencia global (SG). Los objetivos secundarios de eficacia evaluadas por el investigador según el criterio de evaluación para tumores sólidos (RECIST) v1.1 son la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la duración de la respuesta (DR). La SG se comparó entre el brazo de tratamiento y el brazo control en las poblaciones CI2/3, CII/2/3, y la población con ITT (Intención de tratar, es decir, en todos los participantes del estudio); estas poblaciones se analizaron utilizando un procedimiento jerárquico de secuencia fija basado en el test de log-rank estratificado bilateral 5% como se indica a continuación: análisis 1) población CI2/3; análisis 2) población CII/2/3; análisis 3) todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El resultado de la SG en los análisis 2 y 3 sólo se podrían realizar en el caso de que el primer análisis el resultado de la SG fuese estadísticamente significativo.

La mediana de la supervivencia fue de 17 meses. En el estudio IMvigor211 los análisis primarios no alcanzaron el objetivo principal de SG. En pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico previamente tratados, atezolizumab no demostró una mejora en la supervivencia estadísticamente significativa en comparación con la quimioterapia. Siguiendo el procedimiento jerárquico de análisis anteriormente especificado, la población con CI2/3 se analizó primero, con una HR de la SG de 0,87 (IC 95%: 0,63; 1,21; mediana de SG de 11,1 meses vs. 10,6 meses para atezolizumab y quimioterapia respectivamente). El valor p del test log-rank estratificado fue de 0,41 y por lo tanto, los resultados se consideraron estadísticamente no significativos en esta población. Como consecuencia, no se pudieron realizar ensayos formales de significación estadística de la SG en la población CII/2/3 o en todos los participantes del estudio, y los resultados de esos análisis se considerarán exploratorios. Los resultados más importantes de todos los participantes incluidos en el estudio se resumen en la Tabla 3. La curva de Kaplan-Meier de la SG en todos los participantes del estudio se muestra en la Figura 1.

Tabla 3: Resumen de la eficacia del ensayo (IMvigor211) en todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1

Variable de eficacia	Atezolizumab (n = 467)	Quimioterapia (n = 464)
Variable primaria de eficacia		
SG		
Número de muertes (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediana de duración hasta los eventos (meses)	8,6	8,0
IC 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Hazard ratio estratificada [‡] (IC 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
Valor-p ^{**}	0,0378	
SG a los 12 meses (%) [*]	39,2%	32,4%
Variables secundaria y exploratoria		
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
Número de eventos (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Mediana de duración de SLP (meses)	2,1	4,0
IC 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Hazard ratio estratificada (IC 95%)	1,10 (0,95; 1,26)	
TRO evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Número de respondedores confirmados (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
IC 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Número de respuestas completas (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Número de respuestas parciales (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Número de enfermedades estables (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DR evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Mediana en meses ^{***}	21,7	7,4
IC 95%	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta;; TRO=tasa de respuesta objetiva; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; RECIST= Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.

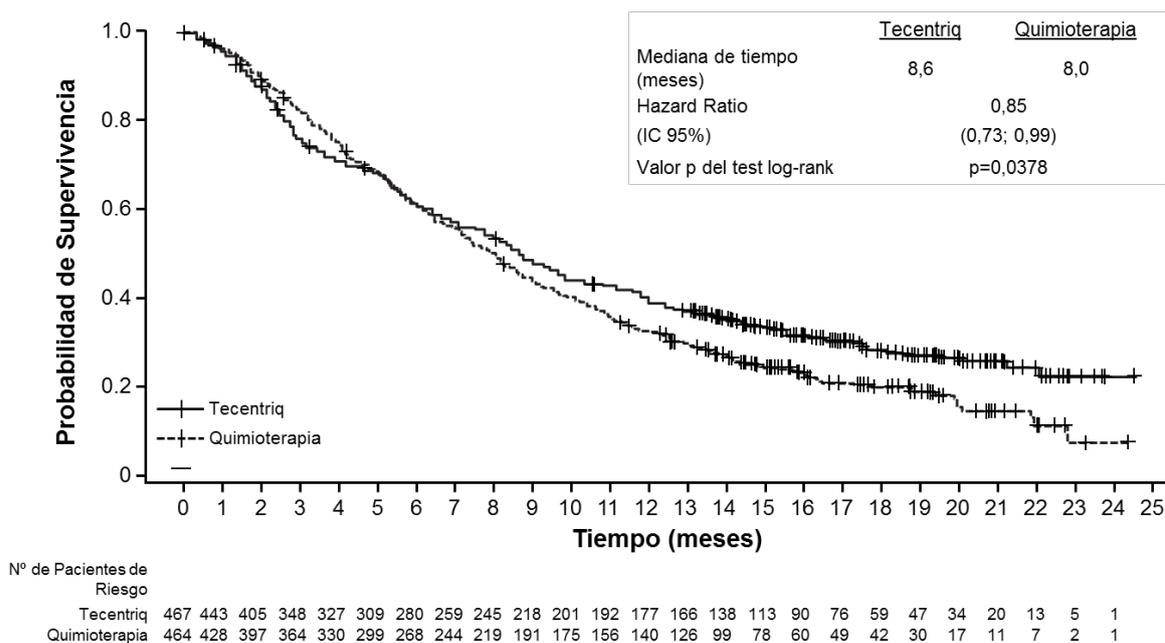
* Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

‡ Estratificado por quimioterapia (vinflunina vs taxano), estatus de CI (< 5% vs. ≥ 5%), número de factores de riesgo pronósticos (0 vs. 1-3) y metástasis hepáticas (sí vs. no).

** Basado en el test de log-rank estratificado; proporcionado únicamente con fines descriptivos; de acuerdo con la jerarquía de análisis preespecificada, el valor de p para el análisis de la SG en todos los sujetos del estudio no puede considerarse estadísticamente significativo.

*** Las respuestas se mantienen en el 63% de los respondedores en el grupo de atezolizumab y en el 21% de los respondedores en el grupo de quimioterapia.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Ensayo de brazo único en pacientes con carcinoma urotelial que no fueron tratados previamente y que fueron considerados no aptos para la terapia con cisplatino y en pacientes con carcinoma urotelial previamente tratados con quimioterapia

Ensayo clínico fase II, IMvigor210, multicéntrico, internacional, de dos cohortes, con un solo brazo, en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico (también conocido como cáncer urotelial de vejiga).

El estudio incluyó un total de 438 pacientes y tuvo dos cohortes de pacientes. La Cohorte 1 incluyó pacientes con CU localmente avanzado o metastásico no tratados previamente, que fueron considerados no aptos para la quimioterapia basada en cisplatino o que tuvieron progresión de la enfermedad al menos 12 meses después del tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contenga platino. La Cohorte 2 incluyó pacientes que recibieron al menos un régimen de quimioterapia basada en platino para el CU localmente avanzado o metastásico o tuvieron progresión de la enfermedad en los 12 meses de tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contenga platino.

En la Cohorte 1, fueron tratados 119 pacientes con atezolizumab 1.200 mg por perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. La edad media fue de 73 años. La mayoría de los pacientes fueron hombres (81%), y la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (91%).

La Cohorte 1, incluyó a 45 pacientes (38%) con estado funcional ECOG de 0, 50 pacientes (42%) con estado funcional ECOG de 1, y 24 pacientes (20%) con estado funcional ECOG de 2, 35 pacientes (29%) sin factores de riesgo de Bajorin (estado funcional ECOG \geq 2 y metástasis visceral), 66 pacientes (56%) con un factor de riesgo de Bajorin y 18 pacientes (15 %) con dos factores de riesgo de Bajorin, 84 pacientes (71%) con deterioro de la función renal (tasa de filtración glomerular (TFG) $<$ 60 ml/min), y 25 pacientes (21%) con metástasis hepática.

La variable principal de eficacia para la Cohorte 1 fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada según la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI) usando RECIST v1.1.

El análisis primario se realizó cuando todos los pacientes tenían al menos 24 semanas de seguimiento. La mediana de duración de tratamiento fue de 15,0 semanas y la mediana de duración del seguimiento de la supervivencia fue de 8,5 meses en todos los sujetos del estudio. Se mostraron TRO evaluadas por el CRI mediante RECIST v1.1 clínicamente significativas; sin embargo, cuando se comparó con una

tasa de respuesta de control histórico preestablecida del 10%, no se alcanzó significación estadística para la variable primaria. Las TRO confirmadas por CRI-RECIST v1.1 fueron del 21,9% (IC 95%: 9,3; 40,0) en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 5%, 18,8% (IC 95%: 10,9; 29,0) en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1%, y 19,3% (IC 95%: 12,7; 27,6) en todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (DR) en ningún subgrupo de expresión de PD-L1 ni en la población de todos los participantes incluidos en el estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. La SG no fue madura con una proporción de eventos por paciente de aproximadamente el 40%. La mediana de SG para todos los subgrupos de pacientes (expresión de PD-L1 \geq 5 % y \geq 1 %) y en la de todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1, fue de 10,6 meses.

Se realizó un análisis actualizado con una mediana de duración del seguimiento de la supervivencia de 17,2 meses para la Cohorte 1 y se resume en la Tabla 4. No se alcanzó la mediana de DR en ningún subgrupo de expresión de PD-L1 ni en la de todos los sujetos del estudio.

Tabla 4: Resumen de la eficacia actualizada (Cohorte 1 del ensayo IMvigor210)

Variable de eficacia	Expresión de PD-L1 de \geq 5% en CI	Expresión de PD-L1 de \geq 1% en CI	Todos los participantes del estudio
TRO (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Nº de respondedores (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
IC 95%	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Nº de respuestas completas (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
IC 95%	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Nº de respuestas parciales (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
IC 95%	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DR (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacientes con evento (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
SLP (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes con evento (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (meses) (IC 95%)	4,1 (23; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
SG	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes con evento (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Tasa SG a los 12 meses (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; CI= células inmunes infiltrantes de tumor; CRI= comité de revisión independiente; NE=no estimable; TRO=tasa de respuesta objetiva; SG= supervivencia global; SLP= supervivencia libre de progresión; RECIST= Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.

En la Cohorte 2, las covariables principales de la eficacia fueron TRO confirmada evaluado por CRI utilizando RECIST v1.1 y TRO evaluada por el investigador de acuerdo al criterio de los RECIST Modificado (mRECIST). En la Cohorte 2, 310 pacientes fueron tratados con una dosis de atezolizumab de 1.200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la pérdida del beneficio clínico. El análisis primario de la Cohorte 2 se realizó cuando todos los pacientes tenían al menos 24 semanas de seguimiento. El estudio alcanzó sus covariables principales en la Cohorte 2, demostrando TRO por RECIST v1.1 evaluado por el CRI y mRECIST evaluado por el investigador estadísticamente significativas en comparación con una tasa de respuesta de control histórico preestablecida del 10%.

Se realizó además un análisis con una mediana de duración del seguimiento de la supervivencia de 21,1 meses para la Cohorte 2. La TRO confirmada por CRI-RECIST v1.1 fue de 28,0% (IC 95%: 19,5; 37,9) en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 5%, de 19,3% (IC 95%: 14,2; 25,4) en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1%, y de 15,8% (IC 95%: 11,9; 20,4) en todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. La TRO confirmada evaluada por el investigador según mRECIST fue de 29,0% (IC 95%: 20,4; 38,9) en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 5%, de 23,7% (IC 95%: 18,1; 30,1) en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1%, y de 19,7% (IC 95%: 15,4; 24,6) en todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. La tasa de respuesta completa por CRI-RECIST v1.1 en la población total fue del 6,1% (IC 95%: 3,7; 9,4). Para la Cohorte 2, la mediana de DR no se alcanzó en ninguno de los subgrupos de expresión de PD-L1 ni en la de todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1, sin embargo se alcanzó en pacientes con expresión de PD-L1 $<$ 1% (13,3 meses; IC 95% 4,2; NE). La tasa de SG a los 12 meses fue del 37% en todos los sujetos del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

Cáncer de pulmón no microcítico

OAK (GO28915): Ensayo de fase III aleatorizado en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico en pacientes previamente tratados con quimioterapia

Un estudio de fase III, OAK, abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado, fue realizado para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab en comparación con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de un régimen que contenga platino. Este estudio excluyó a los pacientes que tenían historia de enfermedad autoinmune, metástasis cerebrales activas o dependientes de corticosteroides, si se les había administrado una vacuna viva, atenuada dentro de los 28 días anteriores al reclutamiento, si se les habían administrado agentes inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas anteriores al reclutamiento o medicamentos inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas anteriores al reclutamiento. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas durante las 36 primeras semanas, y cada 9 semanas después. Las muestras de tumor se evaluaron prospectivamente para la detección de la expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) y células inmunes infiltrantes del tumor (CI).

Se incluyó un total de 1.225 pacientes, y de acuerdo al plan de análisis los primeros 850 pacientes aleatorizados se incluyeron en el análisis primario de eficacia. La aleatorización se estratificó por el estado de expresión de PD-L1 en CI, por el número de regímenes previos de quimioterapia, y por histología. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir atezolizumab o docetaxel.

Se administró atezolizumab en una dosis fija de 1.200 mg mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas. No se permitió la reducción de dosis. Los pacientes fueron tratados hasta pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador. Se administró docetaxel 75 mg/m² mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad. Para todos los pacientes tratados, la mediana de duración del tratamiento fue de 2,1 meses para el brazo de docetaxel y 3,4 meses para el brazo de atezolizumab.

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población del análisis primario estuvieron bien balanceadas entre los diferentes brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (rango: 33 a 85), y el 61% de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes eran blancos (70%). Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tuvieron histología no escamosa (74%), el 10% tuvieron mutación EGFR conocida, el 0,2% tuvieron reordenamiento de ALK conocidas, el 10% tuvieron metástasis del SNC al inicio, y la mayoría de los pacientes eran fumadores actuales o previos (82%). El estado funcional ECOG inicial fue 0 (37%) o 1 (63%). El setenta y cinco por ciento de los pacientes recibieron solo un régimen terapéutico previo basado en platino.

La variable de eficacia primaria fue la SG. Los resultados clave de este estudio con un seguimiento de la supervivencia media de 21 meses, se resumieron en la Tabla 5. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG en la población ITT se presentan en la Figura 2. La Figura 3 resume los resultados de SG en ITT y

los subgrupos de PD-L1, demostrando el beneficio de la SG con atezolizumab en todos los subgrupos, incluyendo aquellos con expresión de PD-L1 <1% en CT y CI.

Tabla 5: Resumen de la eficacia en la población del análisis primario (independientemente del nivel de expresión de PD-L1)* (OAK)

Variable de eficacia	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Variable de eficacia principal		
SG		
Número de muertes (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana de duración SG (meses)	13,8	9,6
IC 95%	(11,8;15,7)	(8,6; 11,2)
Hazard ratio estratificada [‡] (IC 95%)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valor-p**	0,0003	
SG a los 12 meses (%)***	218 (55%)	151 (41%)
SG a los 18 meses (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Variables secundarias		
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
Número de acontecimientos (%)	380 (89%)	375 (88%)
Mediana de duración de SLP (meses)	2,8	4,0
IC 95%	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Hazard ratio estratificada (IC 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	
TRO evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
Número de respondedores (%)	58 (14%)	57 (13%)
IC 95%	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DR evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Mediana en meses	16,3	6,2
IC 95%	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; NE=no estimable; TRO=tasa de respuesta objetiva; SG= supervivencia global; SLP= supervivencia libre de progresión; RECIST= Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.

* La población del análisis primario consiste en los primeros 850 pacientes aleatorizados

‡Estratificado por la expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumor, el número de regímenes de quimioterapia previos, y la histología.

** Basado en el test de log-rank estratificado

*** Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en la población del análisis primario (independientemente del nivel de expresión de PD-L1) (OAK)

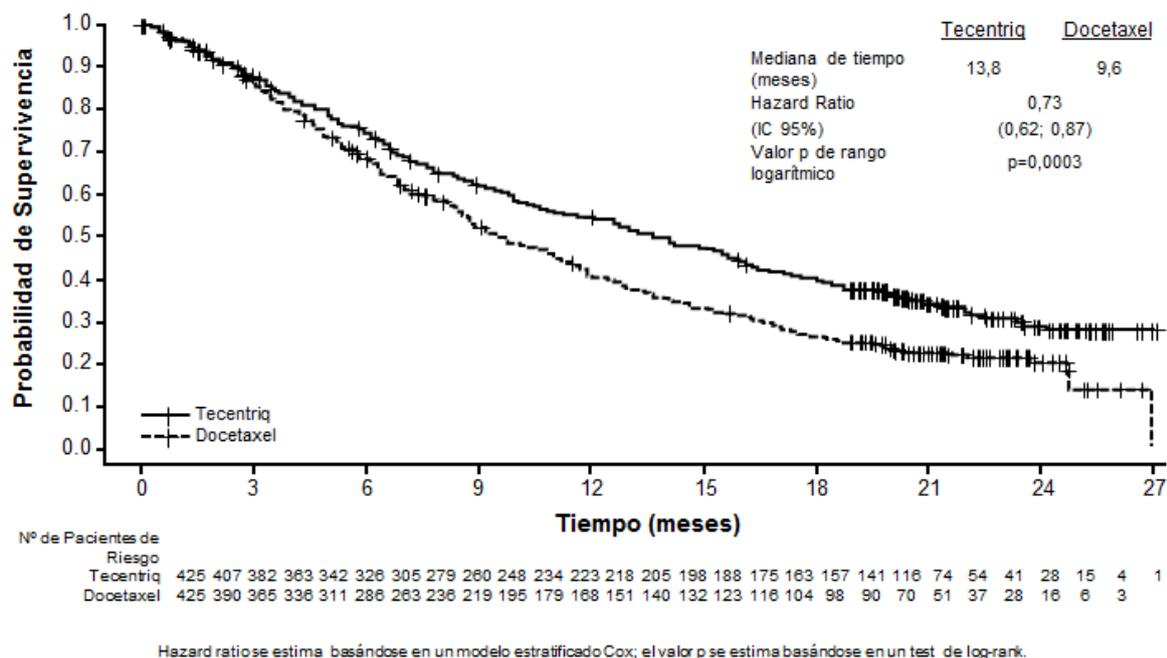
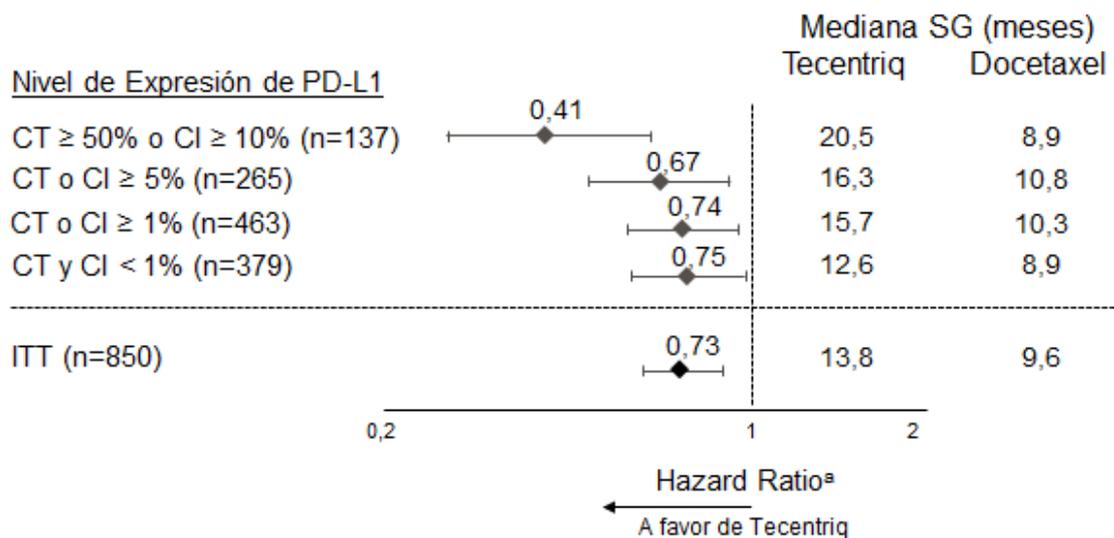


Figura 3: Forest plot de la supervivencia global en función de la expresión de PD-L1 en la población del análisis primario (OAK)



*HR estratificado para ITT y CT o CI ≥ 1%. HR no estratificado para otros subgrupos exploratorios.

Se observó una mejoría en la SG con atezolizumab en comparación con docetaxel en ambos grupos de pacientes, en pacientes con CPNM no escamoso (hazard ratio [HR] de 0,73, IC 95%: 0,60, 0,89; mediana de SG de 15,6 frente a 11,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente) y en pacientes con CPNM escamoso (HR de 0,73, IC 95%: 0,54; 0,98; mediana de SG de 8,9 frente a 7,7 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente). La mejora en SG observada fue consistente con la demostrada a través de los subgrupos de pacientes incluyendo aquellos con metástasis cerebrales al inicio (HR de 0,54, IC 95%: 0,31; 0,94; mediana de SG de 20,1 frente a 11,9 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente) y pacientes que nunca fueron fumadores (HR de 0,71, IC

95%: 0,47; 1,08; mediana de SG de 16,3 frente a 12,6 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con mutaciones de EGFR no mostraron mejoría en la SG con atezolizumab en comparación con docetaxel (HR de 1,24, IC 95%: 0,71; 2,18; mediana de SG de 10,5 frente a 16,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente).

Atezolizumab prolongó el tiempo hasta el deterioro del dolor referido por el paciente en el pecho medido por la escala EORTC QLQ-LC13 en comparación con docetaxel (HR de 0,71, IC 95%: 0,49; 1,05; la mediana no se alcanzó en ninguno de los dos brazos). El tiempo hasta el deterioro en otros síntomas del cáncer de pulmón (p.ej. tos, disnea, y dolor de brazo/hombro) medido por la escala EORTC QLQ-LC13 fue similar entre atezolizumab y docetaxel. Estos resultados deben ser interpretados con cautela debido al diseño abierto del estudio. .

POPLAR (GO28753): Estudio fase II aleatorizado en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que han sido previamente tratados con quimioterapia

Estudio fase II, multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, controlado, que se llevó a cabo en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de un régimen que contenía platino, independientemente de la expresión de PD-L1. El principal parámetro de eficacia fue la supervivencia global. Un total de 287 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir atezolizumab (1.200 mg mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta pérdida del beneficio clínico) o docetaxel (75 mg/m² mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad). Se estratificó la aleatorización según el estado de expresión de PD-L1 en CI, por el número de regímenes de quimioterapia previos y por histología. Un análisis actualizado con un total de 200 muertes observadas y un seguimiento de la supervivencia mediana de 22 meses mostró una mediana de SG de 12,6 meses en pacientes tratados con atezolizumab, frente a 9,7 meses en pacientes tratados con docetaxel (HR de 0,69, IC de 95%: 0,52; 0,92). La TRO fue de 15,3% frente a 14,7% y la mediana de DR fue de 18,6 meses frente a 7,2 meses para atezolizumab frente a docetaxel respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Tecentriq en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de las neoplasias malignas (excepto los tumores del sistema nervioso central, neoplasias del tejido hematopoyético y linfoide) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición a atezolizumab aumentó proporcionalmente la dosis por encima del rango de dosis de 1 mg/kg a 20 mg/kg incluyendo la dosis fija de 1.200 mg administrados cada 3 semanas. Un análisis de la población que incluía 472 pacientes describió la farmacocinética de atezolizumab para el rango de dosis: 1 a 20 mg/kg con un modelo lineal bicompartimental con eliminación de primer orden. Un análisis farmacocinético de la población sugiere que se obtiene el estado estable después de 6 a 9 semanas (2 a 3 ciclos) de la administración repetida. La acumulación sistémica en el área bajo la curva, la concentración máxima y la concentración mínima fue de 1,91; 1,46 y 2,75 veces, respectivamente.

Absorción

Atezolizumab se administra como una perfusión intravenosa. No hay estudios realizados con otras vías de administración.

Distribución

Un análisis farmacocinético de la población indica que el volumen de distribución del compartimento central es de 3,28 l y el volumen en el estado estacionario es de 6,91 l en el paciente habitual.

Biotransformación

No se ha estudiado directamente el metabolismo de atezolizumab. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación

Un análisis farmacocinético de la población indica que el aclaramiento de atezolizumab es de 0,200 l/día y la semivida de eliminación terminal habitual es de 27 días.

Poblaciones especiales

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional y la exposición basada en el análisis de respuesta, la edad (21-89 años), la región, la etnia, la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática leve, el nivel de expresión de PD-L1, o el estado ECOG. El peso corporal, el sexo, el estado AAT positivo, los niveles de albúmina, la carga tumoral, son estadísticamente significativos pero no clínicamente relevantes para la farmacocinética de atezolizumab. No se requirió ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos de atezolizumab en pacientes de edad avanzada. El efecto de la edad sobre la farmacocinética de atezolizumab se evaluó en un análisis farmacocinético de la población. La edad no se identificó como una covariable significativa que influye en la farmacocinética de atezolizumab en base a los pacientes de rango de edad de 21-89 años (n=472), y la mediana de 62 años de edad. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de atezolizumab entre los pacientes < 65 años (n=274), los pacientes de 65-75 años (n=152) y los pacientes > 75 años (n=46) (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de atezolizumab en pacientes pediátricos o en adolescentes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de atezolizumab en pacientes con insuficiencia renal. En el análisis farmacocinético de la población, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de atezolizumab en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a 89 ml/min/1,73 m²; n=208) o moderada (TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m²; n=116), en comparación con pacientes con una función renal normal (TFG mayor o igual a 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Solo unos pocos pacientes tenían insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²; n=8) (ver sección 4.2). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de atezolizumab.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de atezolizumab en pacientes con insuficiencia hepática. En el análisis farmacocinético de la población, no hubo diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de atezolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina > 1,0 × a 1,5 × LSN y cualquier AST, n= 71) y función hepática normal (bilirrubina y AST ≤ LSN, n = 401). No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática, ya sea moderada o grave. La insuficiencia hepática fue definida según los criterios de disfunción hepática del Instituto Nacional del Cáncer (INC) (ver sección 4.2). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina > 1,5 × a 3 × LSN y cualquier valor de AST o bilirrubina ≥ 3 × LSN y cualquier valor de AST) sobre la farmacocinética de atezolizumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad para establecer el potencial carcinogénico de atezolizumab.

Mutagenicidad

No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad para establecer el potencial mutagénico de atezolizumab. Sin embargo, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren el ADN o los cromosomas.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con atezolizumab; sin embargo se incluyó la evaluación de los órganos reproductores de hembras y machos del mono cynomolgus en el estudio de toxicidad crónica. La administración semanal de atezolizumab a monos hembra a un AUC de aproximadamente 6 veces el AUC de pacientes que reciben la dosis recomendada originó un patrón irregular del ciclo menstrual y una falta de cuerpos lúteos recién formados en los ovarios que fueron reversibles. No hubo ningún efecto sobre los órganos reproductores en machos.

Teratogenicidad

No se han realizado estudios de reproducción o teratogenicidad en animales con atezolizumab. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 puede conducir a un rechazo inmune en el desarrollo del feto con resultado de muerte fetal. La administración de atezolizumab podría causar daño fetal, incluida la letalidad embrio-fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Ácido acético glacial
Sacarosa
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado

3 años.

Solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto en uso entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas o de 24 horas a ≤ 30 °C a partir del momento de la preparación.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C o de 8 horas a temperatura de ambiente (≤ 25 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

20 ml de solución en un vial de vidrio tipo I con tapón de goma de butilo.

Tamaño de envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tecentriq no contiene ningún conservante antimicrobiano y debe ser preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

No agitar.

Instrucciones para la dilución

Deben extraerse veinte ml de concentrado de Tecentriq del vial y diluirse en una bolsa de perfusión de 250 ml de PVC, polietileno (PE) o poliolefina que contiene una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. Después de la dilución, un ml de solución debe contener aproximadamente 4,4 mg de Tecentriq (1.200 mg/270 ml). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución con el fin de evitar la formación de espuma. Una vez preparada la perfusión debe administrarse inmediatamente (ver sección 6.3).

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. Si se observan partículas o cambios de color, la solución no debe ser utilizada.

No han sido observadas incompatibilidades entre Tecentriq y la bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE) o poliolefina (PO). Además, no han sido observadas incompatibilidades con filtro en línea con membranas compuestas de polietersulfona o polisulfona, ni con sets de perfusión ni con otras herramientas de perfusión de PVC, PE, polibutadieno, o polieteruretano. El uso del filtro en línea con membranas es opcional.

Eliminación

La liberación de Tecentriq en el medio ambiente debe reducirse al mínimo.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1220/001

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

Fecha de la primera autorización: 21/septiembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
SUIZA

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

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

● **Informes Periódicos de Seguridad**

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

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

● **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización de Tecentriq en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El programa informativo está dirigido a incrementar el conocimiento y proporcionar información sobre los signos y síntomas de determinados riesgos importantes identificados de atezolizumab, incluyendo neumonitis inmunorrelacionada, hepatitis, colitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, neuropatías, meningoencefalitis, pancreatitis y reacciones relacionadas con la perfusión, y cómo manejarlas.

El titular de la autorización de comercialización debe acordar que en cada Estado Miembro donde Tecentriq se comercialice, que todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera prescriban y utilicen Tecentriq tengan acceso a/se les faciliten los siguientes materiales informativos sobre seguridad:

- Información de Seguridad para el Profesional Sanitario
- Tarjeta de Información para el Paciente

La información de seguridad para el profesional sanitario contendrá:

- La ficha técnica o Resumen de Características del Producto
- La Guía para los profesionales sanitarios
- **La Guía para los profesionales sanitarios** debe contener los siguientes elementos clave:

- Información relevante (por ejemplo: severidad, gravedad, frecuencia, tiempo de aparición, reversibilidad según proceda) para las siguientes cuestiones de seguridad relacionadas con el uso de Tecentriq:
 - Hepatitis inmunorrelacionada
 - Neumonitis inmunorrelacionada
 - Colitis inmunorrelacionada
 - Pancreatitis inmunorrelacionada
 - Endocrinopatías inmunorrelacionadas (diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis)
 - Neuropatías inmunorrelacionadas (síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico/miastenia gravis)
 - Meningoencefalitis inmunorrelacionada
 - Miocarditis inmunorrelacionada
 - Reacciones relacionadas con la perfusión
- Descripción de los signos y síntomas de reacciones adversas inmunorrelacionadas.
- Detalles de cómo minimizar las cuestiones de seguridad a través de la monitorización y el manejo apropiados.
- Recordatorio de distribuir la Tarjeta de Información para el Paciente a todos los pacientes que reciben tratamiento con Tecentriq y se les debe aconsejar que la muestren a cualquier profesional sanitario que pudiera tratarlos.
- Recordatorio para educar a los pacientes/cuidadores acerca de los síntomas de las reacciones adversas inmunorrelacionadas y la necesidad de comunicarlas inmediatamente al médico.

La Tarjeta de Información para el Paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

- Introducción breve de atezolizumab (indicación y objetivo de esta herramienta)
- Información de los posibles efectos adversos graves de atezolizumab durante o después del tratamiento, que deben de ser tratados de manera inmediata.
- Descripción de los signos y síntomas principales de las siguientes cuestiones de seguridad y un recordatorio de la importancia de comunicarlas inmediatamente a su médico si los síntomas aparecen, persisten o empeoran:
 - Hepatitis inmunorrelacionada
 - Neumonitis inmunorrelacionada
 - Colitis inmunorrelacionada
 - Pancreatitis inmunorrelacionada
 - Endocrinopatías inmunorrelacionadas (diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis)
 - Neuropatías inmunorrelacionadas (síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico/miastenia gravis)
 - Meningoencefalitis inmunorrelacionada
 - Miocarditis inmunorrelacionada
 - Reacciones relacionadas con la perfusión
- Mensaje de advertencia a los pacientes acerca de la importancia de consultar inmediatamente a su médico en caso de que desarrollen cualquiera de los signos y síntomas enumerados y la importancia de no intentar tratarse uno mismo.
- Recordatorio para que los pacientes lleven en todo momento la Tarjeta de Información para el Paciente y para que la enseñen a todos los profesionales sanitarios que pudieran tratarles.
- La Tarjeta también permite anotar los datos de contacto con el médico que lo trata y avisa a otros médicos, incluyendo situaciones de emergencia, de que el paciente está en tratamiento con Tecentriq.
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): A fin de evaluar mejor la eficacia de atezolizumab para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico, el TAC debe presentar los resultados finales de SG del estudio IMvigor210.	Presentación de los resultados del estudio: 30 junio 2019
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): A fin de evaluar mejor la eficacia de atezolizumab en comparación con quimioterapia para el tratamiento de segunda y tercera línea de pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico, el TAC debe presentar el CSR final del estudio IMvigor211.	Presentación de los resultados del estudio: 31 mayo 2019
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): A fin de evaluar la eficacia de atezolizumab en monoterapia versus atezolizumab más carboplatino/gemcitabina versus placebo más cisplatino/gemcitabina en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico aptos o no aptos para la terapia con platino, el TAC debe presentar el CSR final del estudio IMvigor130.	Presentación de los resultados del estudio: 31 julio 2021

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tecentriq 1.200 mg concentrado para solución para perfusión
atezolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 20 ml de concentrado contiene 1.200 mg de atezolizumab. Después de la dilución, 1 ml de solución contiene aproximadamente 4,4 mg de atezolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1.200 mg/20 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía intravenosa después de diluir.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar el vial.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1220/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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

VIAL

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

Tecentriq 1.200 mg concentrado para solución para perfusión.
atezolizumab
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de diluir.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1.200 mg/20 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tecentriq 1.200mg concentrado para solución para perfusión

atezolizumab

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

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Tecentriq y para qué se utiliza

Qué es Tecentriq

Tecentriq es un medicamento antitumoral que contiene la sustancia activa ‘atezolizumab’. Es un tipo de proteína que pertenece al grupo de los llamados “anticuerpos monoclonales”. Los anticuerpos monoclonales son un tipo de proteína diseñada para reconocer y unirse a una sustancia diana específica en el cuerpo.

Para qué se utiliza Tecentriq

Tecentriq se usa en el tratamiento de pacientes adultos con:

- Un tipo de cáncer que afecta a la vejiga y al sistema urinario, llamado ‘carcinoma urotelial’- se usa en este cáncer cuando existe:
 - propagación a otras partes del cuerpo
 - reaparición después de un tratamiento previo
 - o, si no puede recibir tratamiento con cisplatino.
- Un tipo de cáncer que afecta a los pulmones, llamado cáncer de pulmón no microcítico- se usa en este cáncer cuando existe:
 - propagación a otras partes del cuerpo
 - reaparición después de un tratamiento previo.

Cómo funciona Tecentriq

Tecentriq actúa uniéndose a una proteína específica que existe en su cuerpo y que se llama ligando del receptor de muerte programada 1 (PD-L1). Esta proteína neutraliza al sistema inmune (defensas) del

cuerpo, protegiendo así a las células cancerosas del ataque de las células inmunes. Al unirse a esta proteína, Tecentriq ayuda a su sistema inmunológico a combatir el cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tecentriq

No use Tecentriq:

- si es alérgico a atezolizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de comenzar a usar Tecentriq.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Tecentriq:

- si tiene una enfermedad autoinmune (una condición en la que el cuerpo ataca a sus propias células)
- si le han dicho que su cáncer se ha extendido a su cerebro
- si tiene antecedentes de inflamación de sus pulmones (llamado neumonitis)
- si tiene o ha tenido una infección viral crónica del hígado, incluyendo hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC)
- Si tiene una infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida en humanos (VIH) o si tiene el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Si ha tenido efectos adversos graves debido a terapias de anticuerpos que se le hayan administrado para tratar su cáncer
- si le administraron medicamentos para estimular su sistema inmune
- si le administraron medicamentos para suprimir su sistema inmune
- si le administraron una vacuna viva atenuada

Si le ocurre cualquiera de los anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o enfermero antes de usar Tecentriq.

Tecentriq puede causar algunos efectos adversos que debe informar a su médico de manera inmediata. Pueden ocurrir semanas o meses después de la última dosis. Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes síntomas:

- inflamación del pulmón (neumonitis): los síntomas pueden incluir tos reciente o que empeora, dificultad para respirar, y dolor en el pecho
- inflamación del hígado (hepatitis): los síntomas pueden incluir color amarillento de la piel o los ojos, náuseas, vómitos, sangrados o moratones, orina oscura, y dolor de estómago
- inflamación del intestino (colitis): los síntomas pueden incluir diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), sangre en las heces, y dolor de estómago
- inflamación del tiroides y glándulas suprarrenales y de la glándula pituitaria (hipotiroidismo, hipertiroidismo o insuficiencia suprarrenal o hipofisitis): los síntomas pueden incluir cansancio, pérdida de peso, aumento de peso, cambios de humor, pérdida de cabello, estreñimiento, mareos, dolor de cabeza, sed mayor de lo habitual, necesidad de orinar con mayor frecuencia y cambios en la visión.
- diabetes tipo 1, incluido ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética): incluye síntomas como sensación de hambre o sed mayor de lo habitual, necesidad de orinar con mayor frecuencia, pérdida de peso y sensación de cansancio
- inflamación del cerebro (encefalitis) o inflamación de la membrana que rodea la médula espinal y el cerebro (meningitis): los síntomas pueden incluir rigidez de cuello, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, vómitos, sensibilidad a la luz, confusión y somnolencia
- inflamación o problemas de los nervios (neuropatía): los síntomas pueden incluir debilidad muscular y entumecimiento, hormigueo en las manos y los pies
- inflamación del páncreas (pancreatitis): incluye síntomas como dolor abdominal, náuseas y vómitos

- inflamación del músculo cardíaco (miocarditis): los síntomas pueden incluir dificultad para respirar, disminución en la tolerancia al ejercicio, sensación de cansancio, dolor en el pecho, hinchazón de los tobillos o de las piernas, latido cardíaco irregular y desmayos
- reacciones graves relacionadas con la perfusión (eventos que ocurren durante o dentro del primer día después de la perfusión): pueden incluir fiebre, escalofríos, dificultad para respirar y enrojecimiento.

Informe a su médico inmediatamente si presenta cualquiera de los síntomas anteriormente descritos.

No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos por su cuenta. Su médico puede:

- Administrarle otros medicamentos para evitar complicaciones y reducir sus síntomas.
- Esperar más tiempo hasta su próxima dosis de Tecentriq.
- Interrumpir su tratamiento con Tecentriq.

Pruebas y controles

Antes de su tratamiento, su médico comprobará su estado general de salud. También le hará análisis de sangre durante su tratamiento.

Niños y adolescentes

No se debe dar este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que no se han establecido los efectos de Tecentriq en este grupo de pacientes.

Otros medicamentos y Tecentriq

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, incluidos los medicamentos a base de plantas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No tome Tecentriq si está embarazada a menos que su médico le haya indicado hacerlo. Esto se debe a que el efecto de Tecentriq en mujeres embarazadas no se conoce - es posible que le pueda causar daño al bebé.
- Si usted podría quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz;
 - mientras esté siendo tratada con Tecentriq y
 - durante 5 meses después de la última dosis.
- Si queda embarazada mientras está en tratamiento con Tecentriq, informe a su médico.

Lactancia

Se desconoce si Tecentriq pasa a la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante. Pregunte a su médico si debe interrumpir la lactancia o si debe interrumpir el tratamiento con Tecentriq.

Conducción y uso de máquinas

Tecentriq puede tener una influencia menor sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si se siente cansado, no conduzca ni use máquinas hasta sentirse mejor.

3. Cómo usar Tecentriq

Usted recibirá tratamiento con Tecentriq de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer en un hospital o una clínica.

Cúanto se administra de Tecentriq

La dosis recomendada es de 1.200 miligramos (mg) cada tres semanas.

Cómo se administra Tecentriq

Tecentriq se administra en forma de goteo en una vena (por ‘perfusión intravenosa’).

La primera perfusión le será administrada durante un periodo de tiempo de 60 minutos.

- Su médico le vigilará estrechamente durante la primera perfusión.
- Si no tiene una reacción a la perfusión durante la primera perfusión, se le administrarán las siguientes perfusiones durante un periodo de 30 minutos.

Duración del tratamiento

Su médico seguirá administrándole Tecentriq mientras se beneficie de él. Sin embargo, el tratamiento se interrumpirá si los efectos adversos no se toleran.

Si olvidó tomar Tecentriq

Si olvida una cita con su médico, pida otra inmediatamente. Para que el tratamiento sea lo más efectivo posible, es muy importante seguir administrándole las perfusiones.

Si interrumpe el tratamiento con Tecentriq

No interrumpa el tratamiento con Tecentriq a menos que lo haya comentado con su médico. La interrupción de su tratamiento puede detener el efecto del medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

Si experimenta alguno de los efectos adversos descritos a continuación o estos empeoran, **comuníquese a su médico inmediatamente**. Pueden ocurrir semanas o meses después de su última dosis. No se administre con otros medicamentos por su cuenta.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos en los ensayos clínicos con Tecentriq:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- fiebre
- náusea
- vómitos
- sentirse muy cansado, sin energía (fatiga)
- falta de energía
- picor de la piel
- diarrea
- dolor en las articulaciones
- erupción
- pérdida de apetito

- dificultad para respirar

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- inflamación de los pulmones
- niveles bajos de oxígeno que pueden causar dificultad para respirar como consecuencia de la inflamación de los pulmones (neumonitis)
- dolor de estómago
- elevación de enzimas hepáticas (que se muestra en las pruebas) - puede ser un signo de inflamación del hígado
- dificultad para tragar
- en los análisis de sangre pueden aparecer bajos niveles de potasio (hipocalcemia) o sodio (hiponatremia)
- presión arterial baja (hipotensión)
- glándula tiroides poco activa (hipotiroidismo)
- reacción alérgica (reacción relacionada con la perfusión o hipersensibilidad)
- enfermedad de tipo gripal
- dolor en los músculos y los huesos
- escalofríos
- glándula tiroides hiperactiva (hipertiroidismo)
- inflamación de los intestinos
- recuento de plaquetas bajo, que puede hacerle más propenso a moratones o sangrado
- congestión nasal

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- inflamación del hígado
- inflamación del páncreas
- entumecimiento o parálisis – éstos pueden ser signos del síndrome ‘Guillain-Barré’
- inflamación de la membrana alrededor de la médula espinal y del cerebro
- niveles bajos de hormonas suprarrenales
- diabetes tipo I
- altos niveles de lipasa - puede ser un signo de inflamación del páncreas (que se muestra en los análisis de sangre)

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- inflamación del músculo cardíaco
- inflamación del cerebro
- miastenia gravis - una enfermedad que puede causar debilidad muscular
- inflamación de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro
- altos niveles de amilasa - puede ser un signo de inflamación del páncreas (que se muestra en los análisis de sangre)

Si nota alguno de los efectos secundarios descritos anteriormente o si empeoran, informe a su médico inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Tecentriq

Tecentriq será almacenado por los profesionales sanitarios en el hospital o en la clínica. Los detalles de almacenamiento son los siguientes:

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- La solución diluida no debe conservarse más de 24 horas entre 2 a 8 °C u 8 horas a temperatura ambiente.
- No utilice este medicamento si observa que está turbio, descolorido o contiene partículas

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tecentriq

- El principio activo es atezolizumab. Cada ml contiene 60 mg de atezolizumab. Cada vial contiene 1.200 mg de atezolizumab (en 20 ml).
- Los demás componentes son L-histidina, ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Tecentriq es un concentrado para solución para perfusión. Es un líquido claro, de incoloro a amarillo pálido.

Tecentriq está disponible en envases que contienen 1 vial de vidrio.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. O.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(ver Reino Unido)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

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

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones para la dilución

Se deben extraer veinte ml de concentrado de Tecentriq del vial y diluirse en una bolsa de perfusión de 250 ml de PVC, polietileno (PE) o poliolefina que contiene 9mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para solución inyectable. Después de la dilución, un ml de solución debe contener aproximadamente 4,4 mg de Tecentriq (1.200 mg/270 ml). La bolsa se debe invertir suavemente para mezclar la solución con el fin de evitar la formación de espuma. Una vez preparada la perfusión se debe administrar inmediatamente.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color antes de su administración. Si se observan partículas o cambios de color, no debe usarse la solución.

No han sido observadas incompatibilidades entre Tecentriq y la bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE) o poliolefina (PO). Además, no han sido observadas incompatibilidades con filtro en línea con membranas compuestas de polietersulfona o polisulfona, ni con sets de perfusión ni con otras herramientas de perfusión de PVC, PE, polibutadieno, o polieteruretano. El uso del filtro en línea con membranas es opcional.

Solución diluida

Se ha demostrado una estabilidad química y física en uso de entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas o de 24 horas a ≤ 30 °C a partir del momento de la preparación.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución de perfusión preparada se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C o de 8 horas a temperatura de ambiente (≤ 25 °C).

Forma de administración

Tecentriq se administra por vía intravenosa. Las perfusiones de Tecentriq no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso.

La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse durante 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, se pueden administrar todas las perfusiones posteriores durante 30 minutos.

Eliminación

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