



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

### **Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-0000-012530-17-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-012530-17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

#### **CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I, solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TECENTRIQ / ATEZOLIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION / VIAL DE 20 ml CON 1200 mg QUE CORRESPONDE A 60 mg/ml; aprobada por Certificado N° 58.461

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TECENTRIQ / ATEZOLIZUMAB, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-04654761-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-04654391-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.461, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012530-17-0

**PROYECTO DE PROSPECTO  
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**  
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)



**Tecentriq®**  
**Atezolizumab**  
**Autorizado bajo condiciones especiales**  
Expendio bajo receta archivada

**Roche**

**Concentrado para solución para infusión intravenosa**

**Composición**

Cada vial con un concentrado de 20 ml contiene 1.200 mg de atezolizumab, que corresponde a una concentración previa a la dilución de 60 mg/ml, en un excipiente compuesto por: L-histidina 62,0 mg, ácido acético glacial 16,5 mg, sacarosa 821,6 mg, polisorbato 20: 8,0 mg y agua para inyectables c.s.p. 20 ml.

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

**Indicaciones**

***Carcinoma urotelial***

Tecentriq (atezolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:

- no son elegibles para la quimioterapia basada en cisplatino, o
- han experimentado progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia basada en platino;
- han experimentado progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses de haber recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante con platino.

La presente indicación se basa en la tasa de respuesta tumoral y la duración de la respuesta.

La continuidad de la aprobación de esta indicación queda sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en los estudios confirmatorios.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALEJANDRO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.436.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APPROBADA



### ***Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico***

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico que han experimentado progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia basada en platino. Los pacientes con aberraciones genómicas en EGFR o ALK deben haber experimentado progresión a una terapia previa aprobada para estas aberraciones.

### **Posología y formas de administración**

Tecentriq debe administrarse bajo la supervisión de un profesional de la salud entrenado.

El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

### ***Posología***

#### ***Dosis recomendada***

La dosis recomendada de Tecentriq es de 1.200 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si el paciente tolera la primera infusión, las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos. No administrar Tecentriq como pulso o bolo intravenoso.

#### ***Retraso u omisión de dosis***

Si se olvida administrar una dosis de Tecentriq, deberá administrarse lo antes posible, sin esperar hasta la próxima dosis planificada. Se debe ajustar el cronograma de administración para dejar un período de 3 semanas entre las dosis.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 36.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. M. GARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. 18.139.067  
FARMACÉUTICA



### Ajustes de dosis

No se recomienda reducir las dosis de Tecentriq.

Interrumpir Tecentriq en cualquiera de los siguientes casos:

- Neumonitis Grado 2<sub>2</sub>
- Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) mayor que 3 y hasta 5 veces el límite superior normal (ULN) o bilirrubina total mayor que 1,5 y hasta 3 veces el ULN<sub>2</sub>
- Diarrea o colitis Grados 2 o 3<sub>2</sub>
- Casos sintomáticos de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo o hiperglucemia Grados 3 o 4<sub>2</sub>
- Toxicidad ocular inflamatoria Grado 2<sub>2</sub>
- Pancreatitis Grados 2 o 3, o aumentos Grados 3 o 4 en los niveles de amilasa o lipasa (mayores que 2.0 veces el ULN)
- Miocarditis inmunorrelacionada.
- Infección Grados 3 o 4<sub>2</sub>
- Reacciones relacionadas con la infusión Grado 2<sub>2</sub>
- Erupción cutánea Grado 3<sub>2</sub>

Tecentriq puede reiniciarse en pacientes cuyas reacciones adversas se normalizan a Grado 0-1.

Interrumpir Tecentriq en forma permanente en caso de cualquiera de las siguientes:

- Neumonitis Grados 3 o 4<sub>2</sub>
- AST o ALT mayores que 5 veces el ULN o bilirrubina total mayor que 3 veces el ULN<sub>2</sub>
- Diarrea o colitis Grado 4<sub>2</sub>
- Hipofisitis Grado 4<sub>2</sub>
- Síndrome miasténico/miastenia grave, Guillain-Barre o meningoencefalitis (todos los Grados)<sub>2</sub>
- Toxicidad ocular inflamatoria Grados 3 o 4<sub>2</sub>
- Pancreatitis recurrente de cualquier grado o Grado 4<sub>2</sub>
- Reacciones relacionadas con la infusión Grados 3 o 4<sub>2</sub>
- Erupción cutánea Grado 4<sub>2</sub>

Indique a los pacientes que contacten de inmediato a su médico en caso de signos o síntomas de erupción cutánea.

### Formas de administración

Administrar la primera infusión durante 60 minutos a través de una vía intravenosa con o sin un filtro en vía estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro: 0,2-0,22 micrones).

Si el paciente tolera la primera infusión, el resto de las infusiones pueden ser administradas durante 30 minutos.

No coadministrar otros medicamentos a través de la misma vía.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANIBAL MARFAR DE  
COORDINADOR TÉCNICO  
D.N.I.: 11.159.067  
APROBADA



### **Contraindicaciones**

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

### **Precauciones y advertencias**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados (o mencionados) en la historia clínica del paciente.

### ***Neumonitis inmunorrelacionada***

En los pacientes tratados con Tecentriq se reportaron casos de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial inmunomediadas, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Los pacientes deben ser monitoreados con imágenes radiográficas para identificar signos y síntomas de neumonitis. Se deben administrar corticosteroides a una dosis de 1-2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para la neumonitis Grado 2 o mayor, seguido del retiro gradual de corticosteroides. Interrumpir Tecentriq hasta la resolución de la neumonitis Grado 2. Discontinuar permanentemente Tecentriq en caso de neumonitis Grados 3 o 4.

En los estudios clínicos, el 2,6% (51/1.978) de los pacientes desarrollaron neumonitis. En 2 pacientes la neumonitis fue fatal.

Indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su médico en caso de aparición de tos, dolor de pecho o dificultad para respirar o si estos empeoran.

### ***Carcinoma urotelial***

De 523 pacientes con carcinoma urotelial que recibieron Tecentriq, 6 (1,1%) experimentaron neumonitis. De éstos, uno presentó neumonitis mortal, uno desarrolló neumonitis Grado 3, tres Grado 2 y uno Grado 1. Tecentriq fue suspendido en todos los casos. La neumonitis se resolvió en tres pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,6 meses (rango: 15 días a 4,2 meses). La mediana de la duración fue de 15 días (rango: 6 días a 3,1+ meses). Cinco pacientes (1,0 %) presentaron neumonitis inmunológica.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 15.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. 16.139.067  
www.pfizer.com



## CPCNP

De 1.027 pacientes con CPCNP que recibieron Tecentriq, 38 (3,7%) desarrollaron neumonitis. De estos pacientes, uno presentó neumonitis mortal, 2 pacientes neumonitis Grado 4, 13 Grado 3, 11 pacientes Grado 2 y 11 Grado 1. Tecentriq fue suspendido en 24 pacientes y 21 fueron tratados con corticosteroides. La neumonitis se resolvió en 26 de los 38 pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 3 días a 18,7 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (rango: 0 días a 12,6+ meses).

## *Hepatitis inmunorrelacionada*

La hepatitis inmunomediada, definida como hepatitis que requiere del uso de corticosteroides y no tiene una etiología alternativa clara ocurrió en pacientes tratados con Tecentriq. Los pacientes que recibieron Tecentriq manifestaron anomalías en las pruebas hepáticas. Se debe monitorear a los pacientes para identificar signos y síntomas de hepatitis. Monitorear los niveles de AST, ALT y bilirrubina antes y durante el tratamiento con Tecentriq en forma periódica. Administrar corticosteroides a una dosis de 1-2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumentos Grado 2 o mayor de transaminasa, con o sin incrementos concurrentes en la bilirrubina total, seguido del retiro gradual de los corticosteroides. Suspender Tecentriq en caso de Grado 2 y discontinuar Tecentriq en forma permanente en caso de hepatitis inmunomediada Grados 3 o 4.

En los estudios clínicos (n=1,978), se notificaron aumentos Grados 3 o 4 en los valores de ALT (2,5%), AST (2,3%) y bilirrubina total (1,6%).

Indique a sus pacientes que se contacten de inmediato con su médico en caso de ictericia, náuseas o vómitos severos, dolor en el hemiabdomen derecho, letargia o propensión a hematomas o sangrado.

## *Carcinoma urotelial*

En pacientes con carcinoma urotelial (n=523) se informaron casos de aumentos Grados 3 o 4 en ALT (2,5%), AST (2,5%) y bilirrubina total (2,1%). El 1,3% (7/523) de los pacientes experimentaron hepatitis inmunomediada. De estos casos, un paciente falleció por hepatitis, cinco contrajeron hepatitis Grado 3 y otro hepatitis Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,1 meses (rango: 0,4 a 7,7 meses). Tecentriq fue interrumpido temporalmente en 4 pacientes; ninguno experimentó recurrencia de la hepatitis luego de reiniciar Tecentriq.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUCÍA ALBERDIA FERREIRA  
FARMACÉUTICA  
D.N.I. 1.139.139.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. 1.139.139.067  
ADJUNTA



### *CPCNP*

En pacientes con CPCNP, se reportaron aumentos Grados 3 o 4 en ALT (1,4%), AST (1,3%) y bilirrubina total (0,6%). El 0,9% (9/1.027) presentó hepatitis inmunomediada. De estos 9 pacientes, 1 desarrolló hepatitis inmunomediada Grado 4, 4 Grado 3, 3 pacientes Grado 2 y uno Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 28 días (rango: 15 días a 4,2 meses).

Tecentriq fue temporalmente interrumpido en 7 pacientes; ninguno desarrolló recurrencia de hepatitis luego de reiniciar Tecentriq.

### *Colitis inmunorrelacionada*

Los pacientes tratados con Tecentriq desarrollaron colitis o diarrea inmunomediada, definida como aquella que requiere del uso de corticosteroides y no tiene una etiología alternativa clara. Se debe monitorear a los pacientes para identificar signos y síntomas de diarrea o colitis. Interrumpir el tratamiento con Tecentriq en caso de diarrea o colitis Grado 2. Si los síntomas persisten por más de 5 días o recurren, administrar 1-2 mg/kg de prednisona o equivalente por día. Interrumpir el tratamiento con Tecentriq en caso de diarrea o colitis Grado 3. Tratar con metilprednisolona IV 1-2 mg/kg por día y convertir a corticosteroides orales una vez que el paciente haya mejorado. En caso de diarrea o colitis Grados 2 y 3, cuando los síntomas mejoren a Grado 0 o Grado 1, retirar gradualmente los esteroides durante  $\geq 1$  mes. Reiniciar el tratamiento con Tecentriq si el evento mejora a Grado 0 o 1 dentro de las 12 semanas y si se ha reducido la dosis de corticosteroides al equivalente de  $\leq 10$  mg de prednisona oral por día. Discontinuar Tecentriq en forma permanente en caso de diarrea o colitis Grado 4.

En los estudios clínicos, el 19,7% (398/1.978) de todos los pacientes experimentaron colitis o diarrea.

Indique a los pacientes que se contacten de inmediato con su médico en caso de diarrea o dolor abdominal intenso.

### *Carcinoma urotelial*

De 523 pacientes con carcinoma urotelial tratados con Tecentriq, 98 (18,7%) desarrollaron colitis o diarrea. Diez (1,9%) tuvieron diarrea Grados 3 o 4. Cuatro (0,8%) presentaron colitis o diarrea inmunomediada con una mediana del tiempo hasta el inicio de 1,7 meses (rango: 1,1 a 3,1 meses). La colitis inmunomediada mejoró con la administración de corticosteroides en 3 de estos pacientes, mientras que el otro paciente falleció sin que se resolviera la colitis en el contexto de insuficiencia renal asociada con diarrea.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.736.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MONTAGARIDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I.: 5.190.067  
WDAI/EPBA



## CPCNP

De 1.027 pacientes con CPCNP que recibieron Tecentriq, 198 (19,3%) desarrollaron colitis o diarrea. Doce (1,2%) experimentaron colitis o diarrea Grado 3. Cinco (0,5%) presentaron colitis o diarrea inmunomediada, con una mediana del tiempo hasta el inicio de 21 días (rango: 12 días a 3,4 meses). De estos pacientes, uno tenía colitis o diarrea inmunomediada Grado 3, dos Grado 2 y dos Grado 1. La colitis o diarrea inmunomediadas mejoraron con la administración de corticosteroides en cuatro de estos pacientes, mientras que el quinto paciente falleció por progresión de la enfermedad antes de la resolución de la colitis.

### *Endocrinopatías inmunorrelacionadas*

Se han comunicado casos de trastornos inmunorrelacionados de la tiroides, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus tipo 1, incluso cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con Tecentriq. Monitorear a los pacientes en caso de signos y síntomas clínicos de endocrinopatías. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con Tecentriq. Se debe considerar el control apropiado de los pacientes con función tiroidea anormal en los tests basales.

Indique a sus pacientes que se contacten de inmediato con su médico para identificar signos o síntomas de hipofisitis, hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal o diabetes mellitus tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética.

### *Hipofisitis*

Se reportaron casos de hipofisitis en el 0,2% (1/523) de los pacientes con cáncer urotelial tratados con Tecentriq. Monitorear a los pacientes para identificar signos y síntomas de hipofisitis.

Administrar terapia de reemplazo hormonal y corticosteroides según indicación clínica. Suspender Tecentriq en caso de Grados 2 o 3. Se debe comenzar un tratamiento con metilprednisolona con 1-2 mg/kg por día IV o equivalente, y se debe iniciar terapia de reemplazo hormonal según sea necesario. Una vez que los síntomas mejoren, cambiar a 1-2 mg/kg por día de prednisona oral o equivalente. Si los síntomas mejoran a Grado  $\leq 1$ , comenzar a retirar los corticosteroides gradualmente durante  $\geq 1$  mes. El tratamiento puede ser reiniciado si mejora a Grado  $\leq 1$  dentro de las 12 semanas y si los corticosteroides han sido reducidos al equivalente de  $\leq 10$  mg por día de prednisona oral o equivalente y el paciente está estable con la terapia de reemplazo (si se requiere). Discontinuar en forma permanente en hipofisitis Grado 4.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.456.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RIVERA GARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.133.067  
ADQUIERADA



### *Trastornos de la tiroides*

La función tiroidea fue evaluada en forma rutinaria sólo al inicio y al final del estudio. La función tiroidea debe monitorearse antes y periódicamente durante el tratamiento con Tecentriq. Los pacientes asintomáticos con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea pueden recibir Tecentriq. En el caso del hipotiroidismo sintomático, suspender Tecentriq e iniciar la terapia de reemplazo hormonal según sea necesario. Manejar los casos de hipotiroidismo aislado con terapia de reemplazo y sin corticosteroides. En el caso de hipertiroidismo sintomático suspender Tecentriq e iniciar un antitiroideo según sea necesario. Reiniciar el tratamiento con Tecentriq cuando los síntomas de hipotiroidismo o hipertiroidismo estén controlados y la función tiroidea esté mejorando.

En los estudios clínicos, se reportaron casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo en el 3,9% (77/1,978) y el 1,0% (20/1,978) de los pacientes, respectivamente.

### *Carcinoma urotelial*

En 523 pacientes con carcinoma urotelial tratados con Tecentriq, se informaron casos de hipotiroidismo en el 2,5% (13/523) de los pacientes. Un paciente presentó hipotiroidismo Grado 3 y 12 Grados 1-2. La mediana del tiempo hasta la primera aparición fue 5,4 meses (rango: 21 días a 11,3 meses). La concentración de hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) era elevada y estaba por encima del valor inicial en el 16% (21/131) de los pacientes con una medición en el seguimiento.

El 0,6% (3/523) de los pacientes con carcinoma urotelial desarrollaron hipertiroidismo. De los tres con carcinoma urotelial, uno presentó Grado 2 y dos pacientes Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,2 meses (rango: 1,4 a 5,8 meses). La TSH se redujo y estaba por debajo del valor inicial en el 3,8% (5/131) de los pacientes con una medición en el seguimiento.

### *CPCNP*

En 1,027 pacientes con CPCNP que recibieron Tecentriq, el 4,2% (43/1,027) desarrolló hipotiroidismo. Tres presentaron hipotiroidismo Grado 3 y 40 Grados 1-2. La mediana del tiempo hasta el inicio fue 4,8 meses (rango: 15 días a 31 meses). La TSH estaba elevada y por encima del valor inicial en el 17% (54/315) de los pacientes con una medición en el seguimiento.

El 1,1% (11/1,027) con CPCNP desarrolló hipertiroidismo, en 8 de Grado 2 y en 3 de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 21 días a 31 meses). La TSH se redujo y estaba debajo del valor inicial en el 7,6% (24/135) de los pacientes con una medición en el seguimiento.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESFA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 18.336.189  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
COORDINADORA CLINICA  
D.N.I.: 11.132.057  
W/DIA/ED/PP/W



### *Insuficiencia suprarrenal*

El 0,4% (7/1,978) de los pacientes en estudios clínicos desarrollaron insuficiencia suprarrenal, incluidos dos con Grado 3, 4 con Grado 2 y 1 con Grado 1. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en dos pacientes.

En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, suspender Tecentriq y administrar metilprednisolona 1-2 mg/kg por día IV seguida de prednisona oral 1-2 mg/kg por día o equivalente una vez que mejoran los síntomas. Comenzar a retirar los corticosteroides gradualmente cuando los síntomas retornan a Grado  $\leq 1$  y hacerlo durante  $\geq 1$  mes. Reiniciar el tratamiento con Tecentriq si el evento llega a *Grado*  $\leq 1$  dentro de las 12 semanas, la dosis de corticosteroides se redujo al equivalente de  $\leq 10$  mg de prednisona oral por día y el paciente está estable con la terapia de reemplazo, de ser necesario.

### *Diabetes mellitus*

Los pacientes tratados con Tecentriq experimentaron diabetes de nuevo inicio con cetoacidosis.

Un (0,2%) paciente con carcinoma urotelial y 3 (0,3%) con CPCNP desarrollaron diabetes mellitus sin una etiología alternativa.

Iniciar el tratamiento con insulina para la diabetes mellitus tipo 1. Suspender Tecentriq en caso de hiperglucemia Grado  $\geq 3$  (glucosa en ayunas  $> 250$ mg/dl). Reiniciar el tratamiento con Tecentriq una vez alcanzado el control metabólico con la terapia de reemplazo insulínico.

### *Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)*

Se han reportado RRI en pacientes de estudios clínicos con Tecentriq. El 1,3% (25/1,978) de los pacientes en los estudios clínicos experimentaron RRI, el 1,7% (9/523) con carcinoma urotelial y el 1,6% (16/1,027) con CPCNP. Interrumpir o reducir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Discontinuar Tecentriq en forma permanente en pacientes con RRI Grados 3 o 4. Los pacientes con reacciones relacionadas con la infusión de Grados 1 o 2 pueden continuar recibiendo Tecentriq con monitoreo cercano; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Indique a los pacientes que se contacten de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de reacciones relacionadas con la infusión.

### *Poblaciones especiales*

Los pacientes con enfermedad autoinmune fueron excluidos de los ensayos clínicos con Tecentriq. En ausencia de datos, Tecentriq debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad autoinmune, después de la evaluación del potencial riesgo-beneficio.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO URESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.335.189  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-ADJUNTA TÉCNICA  
D.N.I.: 11.139.067  
BARRERAS



### ***Toxicidad embrionaria-fetal***

En base a su mecanismo de acción, Tecentriq puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía de PD-L1/PD-1 puede aumentar el riesgo de rechazo inmunorrelacionado del feto en desarrollo, causando la muerte fetal. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, infórmela sobre el riesgo que representa para el feto.

Recomiende a las mujeres en edad fértil que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Tecentriq y durante al menos 5 meses luego de la última dosis.

### ***Fertilidad, embarazo y lactancia***

#### ***Mujeres en edad fértil***

En base a su mecanismo de acción, Tecentriq puede causarle daño al feto si se administra a mujeres embarazadas. Recomendamos a las mujeres en edad fértil que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Tecentriq y al menos por 5 meses después de la última dosis.

#### ***Embarazo***

##### ***Resumen de riesgos***

En base al mecanismo de acción, Tecentriq puede provocar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de Tecentriq en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron que la inhibición de PD-L1/PD-1 puede incrementar el riesgo de rechazo inmunorrelacionado del feto en desarrollo, causando su muerte. Si el medicamento es utilizado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, infórmele acerca del posible riesgo para el feto.

En la población general de EE.UU., el riesgo estimado de defectos de nacimiento y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente confirmados es de 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.126.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RIMATGARIDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.122.067

### *Datos*

#### *Datos en animales*

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Tecentriq para evaluar su efecto en la reproducción y el desarrollo del feto. Una evaluación de la literatura sobre los efectos en la reproducción demostró que una función central de PD-L1/PD-1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia del sistema inmune materno al feto. En modelos murinos de embarazo se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 afecta la tolerancia al feto y aumenta el riesgo de pérdida fetal; por lo tanto, entre los posibles riesgos de administrar Tecentriq durante el embarazo se encuentra el aumento en las tasas de aborto o mortinato. Como se explica en la literatura, no hubo malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización de PD-L1/PD-1 en las crías de estos animales; no obstante, se reportaron trastornos inmunomediados en ratones transgénicos sin actividad PD-1 y PD-L1 (*knock-out*). En base al mecanismo de acción, la exposición fetal a atezolizumab podría incrementar el riesgo de generar trastornos inmunomediados o alterar la respuesta inmune normal.

#### *Lactancia*

##### *Resumen de riesgos*

No hay información sobre la presencia de atezolizumab en la leche humana, los efectos en el lactante o en la producción de leche. Dado que la IgG humana se excreta en la leche humana, se desconoce el riesgo de absorción y daño al lactante. Considerando el potencial de reacciones adversas serias de Tecentriq en lactantes, se debe indicar a las madres que no amamenten durante el tratamiento y por al menos 5 meses después de la última dosis.

#### *Fertilidad*

En base a los estudios en animales, Tecentriq podría comprometer la fertilidad en mujeres en edad fértil mientras reciben tratamiento

### **Interacciones**

Se desconoce el potencial de interacciones medicamentosas de atezolizumab.

### **Reacciones adversas**

En otras secciones del prospecto se describen en detalle las siguientes reacciones adversas:

- Neumonitis inmunorrelacionada.
- Hepatitis inmunorrelacionada
- Colitis inmunorrelacionada
- Endocrinopatías inmunorrelacionadas.
- Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas.
- Infecciones.
- Reacciones relacionadas con la infusión.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**



LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I.: 139.067  
APODERADA



### ***Experiencia en estudios clínicos***

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas de un fármaco determinado no pueden compararse directamente con las tasas de estudios clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar las cifras observadas en la práctica.

### ***Carcinoma urotelial***

#### ***Pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son elegibles para el tratamiento con cisplatino***

La seguridad de Tecentriq se evaluó en el Estudio 4, un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo de tratamiento, que incluyó 119 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no eran elegibles para la quimioterapia basada en cisplatino y que no recibieron tratamiento previo o que presentaron progresión de la enfermedad, por lo menos, después de 12 meses de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Eficacia clínica y seguridad*). Los pacientes fueron tratados con 1.200 mg de Tecentriq por vía intravenosa cada 3 semanas hasta que se observó toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La mediana de duración de la exposición fue de 15,0 semanas (rango de 0,87 semanas).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga (52%), disminución del apetito (24%), diarrea (24%) y náuseas (22%). Las reacciones adversas Grados 3-4 más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron fatiga, infección del tracto urinario, anemia, diarrea, aumento de la creatinina sérica, obstrucción intestinal, aumento de ALT, hiponatremia, disminución del apetito, septicemia, dolor en espalda/cuello, insuficiencia renal e hipotensión.

Cinco pacientes (4,2%) tratados con Tecentriq experimentaron uno de los siguientes eventos que produjeron la muerte: septicemia, paro cardíaco, infarto de miocardio, insuficiencia respiratoria o disnea. Otro paciente (0,8%) experimentó meningoencefalitis herpética y progresión de la enfermedad al momento de la muerte. El 4,2% (5/119) de los pacientes interrumpió la dosis de Tecentriq debido a reacciones adversas. Las mismas fueron diarrea/colitis (1,7%), fatiga (0,8%), hipersensibilidad (0,8%) y disnea (0,8%). El 35% de los pacientes presentó reacciones adversas que provocaron la interrupción de la dosis de Tecentriq, de las cuales las más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) fueron obstrucción intestinal, fatiga, diarrea, infección del tracto urinario, reacción relacionada con la infusión, tos, dolor abdominal, edema periférico, fiebre, infección de las vías respiratorias, infección de las vías respiratorias superiores, aumento de la creatinina, disminución del apetito, hiponatremia, dolor de espalda, prurito y tromboembolia venosa. El 37% de los pacientes presentó reacciones adversas severas. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $> 2\%$ ) fueron diarrea, obstrucción intestinal, septicemia, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal.

El 19,3% (23/119) de los pacientes presentó reacciones adversas inmunorrelacionadas que requirieron corticosteroides sistémicos o terapia de reemplazo hormonal, con inclusión del 12,6% (15/119) de los pacientes que necesitó terapia con corticosteroides sistémicos y el 6,7% (8/119) de los pacientes que requirió solo terapia de reemplazo hormonal.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 12.486.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.000.067  
WDFR00000000

Seis pacientes (5,0%) recibieron una dosis de prednisona oral equivalente a  $\geq 40$  mg diarios para una reacción adversa inmunomediada (véase *Precauciones y advertencias*).

La Tabla 1 presenta un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y la Tabla 2 presenta un resumen de las anomalías Grados 3-4 en las pruebas de laboratorio que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con Tecentriq en el Estudio 4.

**Tabla 1.** Reacciones adversas de todos los Grados en  $\geq 10\%$  de los pacientes con carcinoma urotelial en el Estudio 4.

<u>Reacciones adversas</u>	<u>Tecentriq</u> <u>(n=119)</u>	
	<u>Todos los Grados (%)</u>	<u>Grados 3-4 (%)</u>
<b><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u></b>		
Fatiga <sup>a</sup>	<u>52</u>	<u>8</u>
Edema periférico <sup>b</sup>	<u>17</u>	<u>2</u>
Fiebre	<u>14</u>	<u>0,8</u>
<b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>		
Diarrea <sup>c</sup>	<u>24</u>	<u>5</u>
Náuseas	<u>22</u>	<u>2</u>
Vómitos	<u>16</u>	<u>0,8</u>
Constipación	<u>15</u>	<u>2</u>
Dolor abdominal <sup>d</sup>	<u>15</u>	<u>0,8</u>
<b><u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u></b>		
Disminución del apetito <sup>e</sup>	<u>24</u>	<u>3</u>
<b><u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u></b>		
Dolor de espalda/cuello	<u>18</u>	<u>3</u>
Artralgia	<u>13</u>	<u>0</u>
<b><u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u></b>		
Prurito	<u>18</u>	<u>0,8</u>
Erupción cutánea <sup>f</sup>	<u>17</u>	<u>0,8</u>

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

*Handwritten signature*

LUIS ALBERTO BRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 18.316.789  
DIRECTOR TÉCNICO

*Handwritten signature*  
ANDREA RIVERA GARIBAY  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.138.067  
www.fda.gov



**Tabla 1.** Reacciones adversas de todos los Grados en  $\geq 10\%$  de los pacientes con carcinoma urotelial en el Estudio 4. (Continuación).

<u>Reacciones adversas</u>	<u>Tecentrig</u> <u>(n=119)</u>	
	<u>Todos los Grados (%)</u>	<u>Grados 3-4 (%)</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>		
Infección urinaria <sup>g</sup>	<u>17</u>	<u>5</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		
Tos <sup>h</sup>	<u>14</u>	<u>0</u>
Disnea <sup>i</sup>	<u>12</u>	<u>0</u>

<sup>a</sup> Incluye fatiga, astenia, letargia y malestar general.

<sup>b</sup> Incluye edema periférico, edema escrotal, linfedema y edema.

<sup>c</sup> Incluye diarrea, colitis, deposiciones frecuentes, colitis autoinmune.

<sup>d</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y dolor lateral.

<sup>e</sup> Incluye disminución del apetito y saciedad temprana.

<sup>f</sup> Incluye erupción cutánea, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción macular y erupción papular.

<sup>g</sup> Incluye infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, cistitis y urosepsis.

<sup>h</sup> Incluye tos y tos con expectoración.

<sup>i</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

**Tabla 2.** Anomalías Grados 3-4 en las pruebas de laboratorio en pacientes con carcinoma urotelial en el Estudio 4 en  $\geq 1\%$  de los pacientes.

<u>Pruebas de laboratorio</u>	<u>Grados 3-4</u> <u>(%)</u>
Hiponatremia	<u>15</u>
Hiperglucemia	<u>10</u>
Linfopenia	<u>9</u>
Anemia	<u>7</u>
Aumento de alcalina fosfatasa	<u>7</u>
Aumento de creatinina	<u>5</u>
Hipofosfatemia	<u>4</u>
Aumento de la ALT	<u>4</u>
Aumento de la AST	<u>4</u>
Hiperpotasemia	<u>3</u>
Hipermagnesemia	<u>3</u>
Hiperbilirrubinemia	<u>3</u>

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

*Ch*

LUIS ROBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 1.398.789  
DIRECTOR TÉCNICO

*Jecef*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 3.139.067  
BIOFARMACIA



Pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron tratamiento previo

Los datos presentados en la Tabla 3 muestran la exposición de Tecentriq en la cohorte 2 del Estudio 1. En esta cohorte se incorporó a 310 pacientes en un estudio de una sola rama con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de quimioterapia basada en platino o progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses de tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basado en platino. Los pacientes recibieron 1.200 mg de Tecentriq por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica. La mediana de la duración de la exposición fue de 12,3 semanas (rango: 0,1 a 46 semanas).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron, fatiga (52%), falta de apetito (26%), náuseas (25%), infección urinaria (22%), fiebre (21%) y constipación (21%). Las reacciones adversas Grados 3-4 más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron infección urinaria, anemia, fatiga, deshidratación, obstrucción intestinal, obstrucción urinaria, hematuria, disnea, lesión renal aguda, dolor abdominal, tromboembolismo venoso, sepsis y neumonía.

Tres (1,0%) pacientes que fueron tratados con Tecentriq experimentaron sepsis, neumonitis u obstrucción intestinal, que condujeron a la muerte. Tecentriq fue discontinuado por reacciones adversas en el 3,2% (10/310) de los pacientes. La sepsis requirió discontinuar el tratamiento en el 0,6% (2/310) de los pacientes. Las reacciones adversas que obligaron a interrumpir Tecentriq se manifestaron en el 27%; las más frecuentes ( $> 1\%$ ) fueron: aumento de las enzimas hepáticas, infección urinaria, diarrea, fatiga, estado de confusión, obstrucción urinaria, fiebre, disnea, tromboembolismo venoso y neumonitis. El 45% padeció reacciones adversas serias de las cuales las más frecuentes ( $> 2\%$ ) fueron infección urinaria, hematuria, lesión renal aguda, obstrucción intestinal, fiebre, tromboembolismo venoso, obstrucción urinaria, neumonía, disnea, dolor abdominal, sepsis y estado de confusión.

Las reacciones adversas inmunorrelacionadas que requirieron corticosteroides sistémicos o terapia de reemplazo hormonal ocurrieron en 11,0% (34/310) de los pacientes, con inclusión del 8,4% (26/310) de los mismos que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos y el 2,6% (8/310) que necesitó terapia de reemplazo hormonal.

Dieciocho pacientes (5,8%) recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a  $\geq 40$  mg diarios para una reacción adversa inmunomediada.

La Tabla 3 resume las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes, mientras que la Tabla 4 presenta las anomalías de laboratorio Grados 3-4 seleccionadas que aparecieron en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con Tecentriq en la cohorte 2 del Estudio 1.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 4335789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RIVERA GARDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I.: 41130067  
BOGOTÁ, COLOMBIA

**Tabla 3.** Reacciones adversas de todos los Grados en  $\geq 10\%$  de los pacientes con carcinoma urotelial en el Estudio 1.

<u>Reacciones adversas</u>	<b>Tecentriq (n = 310)</b>	
	<b>Todos los Grados (%)</b>	<b>Grados 3-4 (%)</b>
<b><i>Trastornos cardíacos</i></b>		
Miocarditis	-	-
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>		
Náuseas	25	2
Constipación	21	0,3
Diarrea	18	1
Dolor abdominal	17	4
Vómitos	17	1
<b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b>		
Fatiga	52	6
Fiebre	21	1
Edema periférico	18	1
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>		
Infección urinaria	22	9
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>		
Falta de apetito	26	1
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i></b>		
Dolor de espalda/cuello	15	2
Artralgia	14	1
<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>		
Hematuria	14	3

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GONZALEZ  
FARMACÉUTICO  
O.N.I.: 111.06.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARTÍNEZ  
COORDINADORA TÉCNICA  
O.N.I.: 111.039.067

**Tabla 3.** Reacciones adversas de todos los Grados en  $\geq 10\%$  de los pacientes con carcinoma urotelial en el Estudio 1. (Continuación).

<u>Reacciones adversas</u>	Tecentriq (n = 310)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Disnea	16	4
Tos	14	0,3
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Erupción cutánea	15	0,3
Prurito	13	0,3

**Tabla 4.** Anomalías Grados 3-4 en las pruebas de laboratorio en pacientes con carcinoma urotelial en el Estudio 1 en  $\geq 1\%$  de los pacientes.

<u>Pruebas de laboratorio</u>	Grados 3-4 (%)
Linfopenia	10
Hiponatremia	10
Anemia	8
Hiper glucemia	5
Aumento de alcalina fosfatasa	4
Aumento de creatinina	3
Aumento de ALT	2
Aumento de AST	2
Hipoalbuminemia	1

#### CPCNP

La seguridad de Tecentriq fue evaluada en el Estudio 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, en pacientes con CPCNP metastásico, que progresaron durante o después de un régimen basado en platino, independientemente de la expresión de PD-L1. Los pacientes recibieron 1.200 mg de Tecentriq (n=142) por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica, o docetaxel (n=135) administrado por vía intravenosa a 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La mediana de la duración de la exposición fue de 3,7 meses (rango: 0-19 meses) en los pacientes tratados con Tecentriq y de 2,1 meses (rango: 0-17 meses) en los tratados con docetaxel.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.330.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.330.789  
DIRECTOR TÉCNICO

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) en pacientes tratados con Tecentriq fueron: fatiga (46%), falta de apetito (35%), disnea (32%), tos (30%), náuseas (22%), dolor osteomuscular (22%) y constipación (20%). Las reacciones adversas Grados 3-4 más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron: disnea, neumonía, hipoxia, hiponatremia, fatiga, anemia, dolor osteomuscular, aumento de AST y de ALT, disfagia y artralgia.

Nueve (6,3%) pacientes que fueron tratados con Tecentriq experimentaron embolia pulmonar (2), neumonía (2), neumotórax, úlcera hemorrágica, caquexia secundaria a disfagia, infarto de miocardio o perforación intestinal mortal. Tecentriq fue discontinuado por reacciones adversas en el 4% (6/142) de los pacientes. En el 24% las reacciones adversas obligaron a interrumpir el tratamiento con Tecentriq; las más frecuentes ( $> 1\%$ ) fueron neumonía, pruebas anormales de la función hepática, infección de las vías respiratorias altas, neumonitis, lesión renal aguda, hipoxia, hipotiroidismo, disnea, anemia y fatiga. El 37% padeció reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $> 2\%$ ) fueron neumonía, disnea, derrame pleural, fiebre y tromboembolismo venoso.

La Tabla 5 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes tratados con Tecentriq y con una incidencia mayor en comparación con docetaxel. La Tabla 6 detalla las anomalías de laboratorio seleccionadas que se agravaron desde el inicio y que se manifestaron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Tecentriq, y con una incidencia mayor que con docetaxel.

**Tabla 5.** Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq y con una incidencia mayor que con docetaxel (diferencia entre grupos  $\geq 5\%$  (todos los Grados) o  $\geq 2\%$  (Grados 3-4)) (Estudio 3).

Reacciones adversas	Tecentriq (n=142)		Docetaxel (n=135)	
	Todos los Grados	Grados 3-4	Todos los Grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
<b>Trastornos generales y <u>alteraciones en el lugar de administración</u></b>				
Fiebre	18	0	13	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Neumonía	18	6	4	2
<b>Trastornos del metabolismo y de la <u>nutrición</u></b>				
Disminución del apetito	35	1	22	0

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 3.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
COSMÉTICA TÉCNICA  
D.N.I. 138.067



**Tabla 5.** Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq y con una incidencia mayor que con docetaxel (diferencia entre grupos  $\geq 5\%$  (todos los Grados) o  $\geq 2\%$  (Grados 3-4)) (Estudio 3). (Continuación).

Reacciones adversas	Tecentriq (n=142)		Docetaxel (n=135)	
	Todos los Grados	Grados 3-4	Todos los Grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Artralgia	16	2	9	2
Dolor lumbar	14	1	9	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	14	0	8	2
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disnea	32	7	24	2
Tos	30	1	25	0

**Tabla 6.** Anomalías de laboratorio seleccionadas que se agravaron desde el inicio y ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq y con una incidencia mayor que con docetaxel (diferencia entre grupos  $\geq 5\%$  (todos los Grados) o  $\geq 2\%$  (Grados 3-4)) (Estudio 3).

Prueba	Porcentaje de pacientes cuyos resultados de las pruebas de laboratorio empeoraron en comparación con el inicio			
	Tecentriq		Docetaxel	
	Todos los Grados %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
Hiponatremia	48	13	28	8
Hipoalbuminemia	48	5	49	1
Fosfatasa alcalina elevada	42	2	24	1
Aumento de aspartato aminotransferasa	33	2	15	0
Aumento de alanina aminotransferasa	31	2	9	1
Creatinina elevada	19	1	14	2
Hipopotasemia	18	2	11	4
Hipercalcemia	13	0	5	0
Bilirrubina total elevada	11	0	5	1

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

*CS*

LUIS ALBERTO BRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 14.145.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDRÉS R. MARGARIDE  
COORDINADOR TÉCNICO  
D.N.I.: 14.145.789  
2017-08-08



### ***Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas***

Se han reportado otras reacciones adversas inmunorrelacionadas, incluida meningoencefalitis, síndrome miasténico/miastenia gravis, Guillain-Barré, toxicidad ocular inflamatoria y pancreatitis, incluidos aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, en  $\leq 1,0\%$  de los pacientes tratados con Tecentriq.

Indique a los pacientes que se contacten de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de toxicidad ocular inflamatoria.

### ***Meningitis/encefalitis***

Monitorear a los pacientes para identificar signos y síntomas clínicos de meningitis o encefalitis. Discontinuar Tecentriq en forma permanente en caso de meningitis o encefalitis de cualquier Grado. Tratar con esteroides IV (1-2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente) y convertir a corticosteroides orales (prednisona 60 mg/día o equivalente) una vez que el paciente ha mejorado. Cuando los síntomas mejoren a Grado  $\leq 1$ , retirar los corticosteroides gradualmente durante  $\geq 1$  mes.

Indique a los pacientes que se contacten con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de meningitis.

### ***Neuropatía motora y sensorial***

Monitorear a los pacientes para identificar síntomas de neuropatía motora y sensorial. Discontinuar Tecentriq en forma permanente en caso de síndrome miasténico/miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier Grado. Proceder a la intervención médica según sea necesario. Considerar iniciar corticosteroides sistémicos a una dosis de 1-2 mg/kg/día de prednisona.

Indique a los pacientes que se contacten con su médico de inmediato en caso de síndrome miasténico/miastenia gravis o síndrome de Guillain-Barré.

### ***Pancreatitis***

El 0,1% (2/1.978) de los pacientes en los estudios clínicos experimentaron pancreatitis sintomática sin una etiología alternativa. Monitorear a los pacientes para identificar signos y síntomas de pancreatitis aguda. Suspender Tecentriq en caso de niveles séricos de amilasa o lipasa Grado  $\geq 3$  ( $> 2,0$  ULN) o pancreatitis Grados 2 o 3. Tratar con metilprednisolona 1-2 mg/kg IV o equivalente por día. Una vez que mejoren los síntomas, continuar con 1-2 mg/kg de prednisona oral o equivalente por día. Reiniciar el tratamiento con Tecentriq cuando los niveles séricos de amilasa y lipasa hayan mejorado a Grado  $\leq 1$  dentro de las 12 semanas o los síntomas de pancreatitis se hayan resuelto, y la dosis de corticosteroides se haya reducido a  $\leq 10$  mg de prednisona oral o equivalente por día. Discontinuar Tecentriq en forma permanente en caso de pancreatitis Grado 4 o recurrente de cualquier Grado.

Indique a los pacientes que se contacten de inmediato con su médico en caso de signos y síntomas de pancreatitis.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALEJANDRO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 3.338.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. GONZÁLEZ  
QUÍMICA FARMACÉUTICA  
D. N. I. 3.338.067  
APPROBADA



Miocarditis

Se observó miocarditis en los ensayos clínicos con Tecentriq. Los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas de miocarditis.

Suspender Tecentriq para la miocarditis de Grado 2. El tratamiento con Tecentriq debe interrumpirse permanentemente para la miocarditis de Grados 3 o 4. Considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides sistémicos.

***Infecciones***

Se han comunicado casos de infecciones severas, entre ellas, sepsis, encefalitis herpética e infección micobacteriana que condujo a hemorragia retroperitoneal, en pacientes tratados con Tecentriq. Monitorear a los pacientes para identificar signos y síntomas de infección y tratar con antibióticos en caso de infecciones bacterianas sospechadas o confirmadas. Suspender Tecentriq en caso de infección Grado  $\geq 3$ . En los estudios clínicos, el 38,4% (759/1.978) de los pacientes presentaron infecciones.

Indique a los pacientes que se contacten de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de infección.

***Carcinoma urotelial***

De 523 pacientes con carcinoma urotelial que recibieron Tecentriq, 197 (37,7%) presentaron infecciones. En 60 (11,5%) la infección era de Grados 3 o 4, mientras que 3 fallecieron por infecciones. La causa más frecuente de infecciones Grado 3 o mayor fueron las infecciones urinarias, en 37 (7,1%) pacientes.

***CPCNP***

En el Estudio 3, aleatorizado en pacientes con CPCNP, las infecciones fueron más frecuentes en pacientes tratados con Tecentriq (43%), en comparación con aquellos que recibieron docetaxel (34%). El 9,2% de los pacientes tratados con Tecentriq experimentaron infecciones Grados 3 o 4, en comparación con el 2,2% de los tratados con docetaxel. Dos (1,4%) pacientes tratados con Tecentriq y tres (2,2%) de los que recibieron docetaxel fallecieron por infecciones. La causa más frecuente de infecciones Grado 3 o mayor fue neumonía que ocurrió en el 7,7% de los pacientes tratados con Tecentriq.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO PRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.M.C. 11117709  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RIVERA MARIDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.M.C. 11133007  
APROBADA



### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Tecentriq® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

### **Características farmacológicas - Propiedades**

*Código ATC: (Pendiente de asignación).*

*Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.*

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### *Mecanismo de acción*

PD-L1 puede expresarse en las células tumorales y/o en las células inmunes infiltrantes de tumor, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta antitumoral del sistema inmune 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 en las células presentadoras de antígenos, suprime la actividad de las células T citotóxicas, la proliferación de células T y la producción de citocinas.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1 y bloquea las interacciones con los receptores PD-1 y B7.1. Esto libera la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluida la activación de la respuesta antitumoral del sistema inmune sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. En los modelos tumorales de ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-L1 redujo el crecimiento del tumor.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO GRESFA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 12.038.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARITA  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I. 11.130.067  
www.rol.com



## Eficacia clínica y seguridad

### Carcinoma urotelial

#### Pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son elegibles para el tratamiento con cisplatino

La eficacia de Tecentriq se evaluó en el Estudio 4, un ensayo abierto, multicéntrico, de un único grupo de tratamiento que incluyó a 119 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no eran elegibles para la quimioterapia basada en cisplatino y que no recibieron tratamiento previo o que presentaron progresión de la enfermedad, por lo menos, 12 meses después de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Los pacientes eran considerados como pacientes no elegibles para el tratamiento con cisplatino si cumplían con alguno de los siguientes criterios al inicio del estudio: insuficiencia renal (clearance de creatinina de  $> 30$ , pero  $< 60$  ml/min), puntuación del estado funcional del ECOG (*Eastern Cooperative Group*) de 2, pérdida de la audición de  $\geq 25$  dB en dos frecuencias contiguas, o neuropatía periférica grado  $\geq 2$ .

El presente estudio excluyó a los pacientes con: antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebral activa o dependiente de corticosteroides, administración de una vacuna viva atenuada dentro de los 28 días previos a la admisión o la administración de inmunostimulantes sistémicos dentro de las 6 semanas o inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas previas al ingreso en el estudio. Los pacientes recibieron una infusión por vía intravenosa de 1.200 mg de Tecentriq cada 3 semanas hasta que se produjo una toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad. Las evaluaciones de la respuesta tumoral se realizaron cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas y, posteriormente, cada 12 semanas. Las mediciones principales de los resultados de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada según lo evaluado por un Comité de Revisión Independiente (CRI) mediante los criterios RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos), duración de la respuesta (DR) y sobrevida global (SG).

En el presente estudio, la mediana de edad fue de 73 años, el 81% era de sexo masculino y el 91% era caucásico. El 35% de los pacientes padeció carcinoma urotelial no situado en la vejiga y el 66% metástasis viscerales. El 80% de los pacientes tenía una puntuación ECOG de 0-1. Los motivos por los cuales los pacientes no eran elegibles para la quimioterapia basada en cisplatino fueron: el 70% presentó insuficiencia renal, el 20% tenía una puntuación ECOG de 2, el 14% presentó pérdida de la audición de  $\geq 25$  dB y el 6% neuropatía periférica Grado  $\geq 2$  al inicio. El 20% de los pacientes presentó progresión de la enfermedad después de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basada en platino.

Las muestras tumorales se evaluaron prospectivamente mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados se utilizaron para definir subgrupos para los análisis predeterminados. De los 119 pacientes, el 27% recibió la clasificación de portadores de expresión PD-L1 de  $\geq 5\%$  (definida como tinción de PD-L1 en las células inmunes (CI) infiltrantes de tumor en  $\geq 5\%$  del área del tumor). El 73% restante de los pacientes recibió la clasificación de portadores de expresión de PD-L1 de  $< 5\%$  (CI con tinción que infiltran tumores y que cubren  $< 5\%$  del área tumoral).

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO BASKETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 33.355.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RIVERA  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I. 33.093.067  
COORDINADORA



En la Tabla 7 se enumeran las TRO confirmadas en todos los pacientes y los dos subgrupos PD-L1. La mediana de tiempo de seguimiento para el presente estudio fue de 14,4 meses. En 24 pacientes con progresión de la enfermedad luego del tratamiento neoadyuvante o adyuvante, la TRO fue del 33,0% (IC del 95%: 16%, 55%).

**Tabla 7.** Resumen de eficacia del Estudio 4.

	<b>Todos los pacientes</b>	<b>Subgrupos con expresión de PD-L1</b>	
	<b>n=119</b>	<b>Expresión PD-L1 de &lt;5% en los CI<sup>1</sup> (n=87)</b>	<b>Expresión PD-L1 de ≥5% en los CI<sup>1</sup> (n=32)</b>
<b>Cantidad confirmada de pacientes que respondieron al tratamiento evaluados por el CRI</b>	28	19	9
<b>TRO (%) (IC del 95%)</b>	23,5% (16,2; 32,2)	21,8% (13,7; 32,0)	28,1% (13,8; 46,8)
<b>Respuesta completa (RC) (%)</b>	6,7%	6,9%	6,3%
<b>Respuesta parcial (RP) (%)</b>	16,8%	14,9%	21,9%
<b>Mediana de DR, meses (rango)</b>	NA (3,7; 16,6+)	NA (3,7; 16,6+)	NA (8,1; 15,6+)

NA = No alcanzado.

+ Valor con censura estadística.

<sup>1</sup> Expresión de PD-L1 en los inmunocitos (CI) infiltrantes de tumores.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

*CS*

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 15.331.789  
DIRECTOR TÉCNICO

*Andrea*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.150.067



Pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron tratamiento previo

Tecentriq fue investigado en el Estudio 1, de dos cohortes, multicéntrico, abierto, que incluyó a pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado. En la cohorte 2 del Estudio 1, Tecentriq fue administrado a 310 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que presentaron progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en platino o progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses de tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basado en platino. Este estudio excluyó a pacientes con: antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebrales dependientes de corticosteroides o activas, administración de una vacuna atenuada con agentes vivos dentro de los 28 días previos a la incorporación, o administración de agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 6 semanas o medicación inmunosupresora sistémica dentro de las 2 semanas previas al ingreso. Los pacientes recibieron una infusión intravenosa de 1.200 mg de Tecentriq cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica. Las evaluaciones de la respuesta tumoral se realizaron cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas y cada 12 semanas en adelante. Los principales criterios de valoración de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, según la estimación de un Comité de revisión independiente (CRI), utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos v1.1 (RECIST, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta (DR).

En esta cohorte, la mediana de edad fue 66 años, 78% eran hombres, 91% eran pacientes caucásicos. El 26% de los pacientes tenía carcinoma urotelial que no se había originado en la vejiga y el 78% metástasis viscerales. El 62% presentó una puntuación ECOG de 1 y el 35% un clearance de creatinina <60 ml/min. El 19% experimentó progresión de la enfermedad luego de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basada en platino. El 41% había recibido  $\geq 2$  regímenes sistémicos previos en el contexto metastásico. Al 73% se le administró cisplatino previo, al 26% carboplatino y al 1% otros regímenes basados en platino.

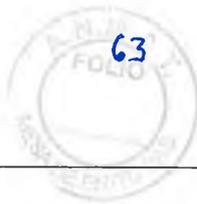
Las muestras de tumor fueron evaluadas en forma prospectiva utilizando el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados fueron utilizados para definir los subgrupos de los análisis preespecificados. De 310 pacientes, el 32% evidenciaba una expresión de PD-L1  $\geq 5\%$  (definida como tinción de PD-L1 en las células inmunes (CI) infiltrantes de tumor en  $\geq 5\%$  del área del tumor). El 68% restante presentaba una expresión de PD-L1 < 5% (tinción de PD-L1 en las CI infiltrantes de tumor en <5% del área del tumor).

La Tabla 8 detalla la TRO confirmada en todos los pacientes y los dos subgrupos de PD-L1. La mediana de seguimiento de esta cohorte fue de 14,4 meses. En 59 pacientes con progresión de la enfermedad luego de la terapia adyuvante o neoadyuvante, la TRO fue de 22,0% (IC 95%: 12,3%, 34,7%).

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 3.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I. 6.159.067  
#MIGRADA



**Tabla 8.** Resumen de datos de eficacia de la cohorte 2 del Estudio 1.

	Todos los pacientes	Subgrupos con expresión de PD-L1	
	n=310	Expresión de PD-L1 <5% en las CI <sup>1</sup> (n=210)	Expresión de PD-L1 ≥5% en las CI <sup>1</sup> (n=100)
Cantidad de pacientes con respuesta confirmados según la evaluación del <b>CRI</b>	46	20	26
<b>TRO (%) (IC 95%)</b>	14,8% (11,1; 19,3)	9,5% (5,9; 14,3)	26,0% (17,7; 35,7)
Respuesta completa (%)	5,5%	2,4%	12,0%
Respuesta parcial (%)	9,4%	7,1%	14,0%
<b>Mediana de la TRO, meses (rango)</b>	NA (2,1 <sup>+</sup> ; 13,8 <sup>+</sup> )	12,7 (2,1 <sup>+</sup> ; 12,7)	NA (4,2; 13,8 <sup>+</sup> )

NA = No alcanzado.

<sup>+</sup> Denota un valor censurado.

<sup>1</sup> Expresión de PD-L1 en células inmunes (CI) infiltrantes de tumor

*Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico  
CPCNP metastásico previamente tratado*

La eficacia de Tecentriq fue investigada en dos estudios multicéntricos, internacionales, aleatorizados, abiertos, en pacientes con CPCNP metastásico que progresaron durante o después de un régimen que contenía platino. El Estudio 2 fue realizado en 1.225 pacientes en el que la población del análisis primario incluía a los primeros 850 pacientes aleatorizados. El Estudio 3 incorporó 287 pacientes. En ambos estudios los pacientes elegibles fueron estratificados según el estado de la expresión de PD-L1 en células inmunes (CI) infiltrantes de tumor según la cantidad de regímenes quimioterápicos previos, y según la histología. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Tecentriq por vía intravenosa con una dosis de 1.200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica, o docetaxel por vía intravenosa a 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

Estos estudios excluyeron a pacientes con: antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebrales dependientes de corticosteroides o activas, administración de una vacuna viva atenuada dentro de los 28 días previos a la incorporación, administración de inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 4 semanas o medicación inmunosupresora sistémica dentro de las 2 semanas previas a la inclusión. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas en las primeras 36 semanas, y cada 9 semanas en adelante. En el Estudio 2 las muestras de tumor fueron evaluadas en forma prospectiva para determinar la expresión de PD-L1 en las células tumorales (CT) y las CI con el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) y los resultados fueron utilizados para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 para los análisis que se presentan a continuación.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO RESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 13.425.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. V. GARRIDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I. 13.131.057  
COORDINADORA

En el Estudio 2, entre los pacientes de la población de análisis primario, la mediana de la edad fue de 64 años (rango: 33 a 85) y el 61% de los pacientes eran hombres. La mayoría era de raza blanca (70%). Aproximadamente 3/4 tenía enfermedad no escamosa (74%), el 10% tenía una mutación conocida en EGFR, el 0,2% tenía reordenamientos conocidos de ALK, y la mayoría fumaba o había fumado anteriormente (82%). El estado funcional del ECOG al inicio fue de 0 (37%) o 1 (63%). El 75% recibió sólo un régimen previo basado en platino. En el Estudio 3 la mediana de la edad fue de 62 años (rango: 36 a 84), y el 59% de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (79%). Aproximadamente 2/3 tenían enfermedad no escamosa (66%), el 7% presentaba mutación conocida en EGFR, el 1% reordenamientos de ALK y la mayoría fumaba o había fumado anteriormente (80%). El estado funcional de ECOG al inicio fue 0 (33%) o 1 (67%). Aproximadamente 2/3 de los pacientes recibieron sólo un esquema de tratamiento previo basado en platino.

El principal criterio de valoración de eficacia en el Estudio 2 fue la sobrevida global (SG) en la población del análisis primario (los primeros 850 pacientes aleatorizados). El principal criterio de valoración de eficacia en el Estudio 3 fue la sobrevida global (SG). Otros criterios de valoración de eficacia en el Estudio 3 incluyeron las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador y la duración de la respuesta según RECIST v1.1. En la Tabla 2 y la Figura 1 se analizan los resultados del Estudio 2 con una mediana de seguimiento de 21 meses.

**Tabla 2.** Resultados de eficacia en la población del análisis primario del estudio 2

	<b>Tecentriq (n=425)</b>	<b>Docetaxel (n=425)</b>
<b>Sobrevida global</b>		
Cantidad de muertes (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana, meses (IC 95%)	13,8 (11,8 – 15,7)	9,6 (8,6 – 11,2)
<u>Índice de riesgo (HR) (IC 95%)</u>	0,74 (0,63; 0,87)	
Valor de p <sup>2</sup>	0,0004	

<sup>1</sup> Estratificado según la expresión de PD-L1 en las células inmunes infiltrantes de tumor, la cantidad de regímenes previos de quimioterapia y la histología.

<sup>2</sup> En base a la prueba de log-rank estratificada.

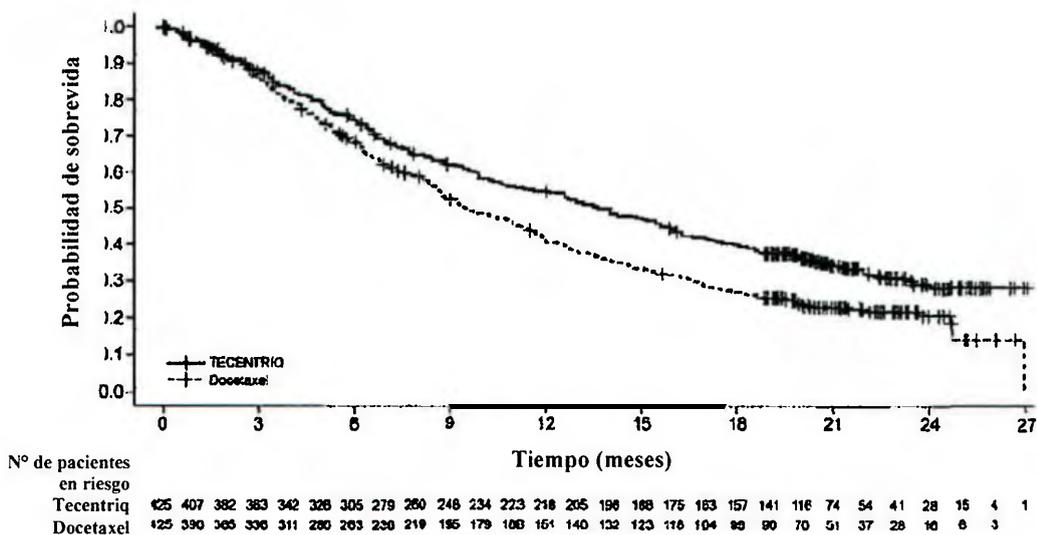
IC = Intervalo de confianza.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALVARO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D. N.º 1.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDRÉS...  
CC...  
D. N.º 1.3067  
APROBADA

**Figura 1.** Gráfico de Kaplan-Meier de la sobrevida global en la población del análisis primario en el Estudio 2.



Las muestras de tumor fueron evaluadas en forma prospectiva con el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados fueron utilizados para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 para los análisis preespecificados. De los 850 pacientes, el 16% tenía una expresión de PD-L1 elevada definida como  $\geq 50\%$  de las CT o  $\geq 10\%$  de las CI. En un análisis exploratorio de eficacia de la SG en los subgrupos, realizado en base a la expresión de PD-L1, el cociente de riesgo fue 0,41 (IC 95%: 0,27, 0,64) en el subgrupo con expresión elevada de PD-L1 y 0,82 (IC 95%: 0,68 - 0,98) en los pacientes cuya expresión de PD-L1 era baja.

Se presentan los resultados del análisis actualizado de la sobrevida en el Estudio 3 con una mediana de seguimiento de 22 meses para todos los pacientes aleatorizados (Tabla 10 y Figura 2).

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

*Handwritten signature*

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 3.336.789  
DIRECCIÓN TÉCNICA

ANDRÉS MARCO ARCADE  
COORDINADOR TÉCNICO  
D.N.I. 194.067  
FARMACÉUTICO



**Tabla 10.** Resultados de eficacia del Estudio 3.

	<b>Tecentriq (N=144)</b>	<b>Docetaxel (N=143)</b>
<b>Sobrevida global</b>		
<u>Cantidad de muertes (%)</u>	90 (63%)	110 (77%)
Mediana, meses (IC 95%)	12,6 (9,7; 16,0)	9,7 (8,6; 12,0)
<u>Índice de riesgo<sup>1</sup> (HR) (IC 95%)</u>	0,69 (0,52; 0,92)	
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>2</sup>, n (%)</b>	22 (15%)	21 (15%)
(IC 95%)	(10%, 22%)	(9%, 22%)
Respuesta completa	1 (0,7%)	0
Respuesta parcial	21 (15%)	21 (15%)
<b>Duración de la respuesta<sup>2</sup></b>	n=22	n=21
Mediana (meses)	18,6	7,2
(IC 95%)	(11,6; NE)	(5,6; 12,5)

<sup>1</sup> Estratificado según la expresión de PD-L1 en las células inmunes infiltrantes de tumor, la cantidad de regímenes previos de quimioterapia y la histología.

<sup>2</sup> Según RECIST v 1.1.

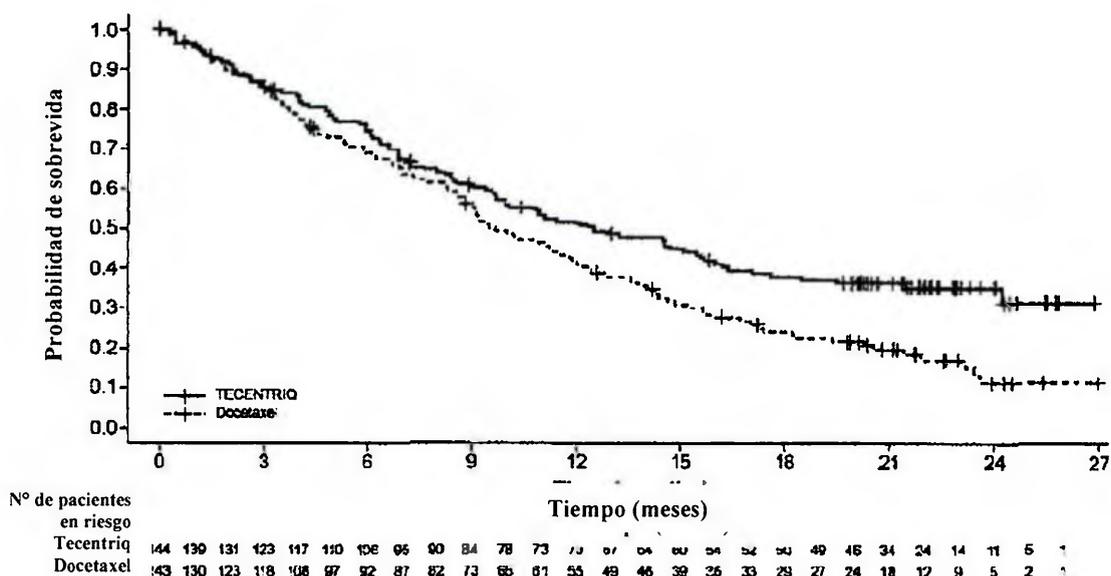
IC = Intervalo de confianza; NE= no estimable.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 1.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. 1.138.067  
FARMACÉUTICA

**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida global actualizada en el Estudio 3.



### Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, la inmunogenicidad es un riesgo posible. De los 275 pacientes en el Estudio 1, 114 (41,5%) presentaron anticuerpos antiterapéuticos (ATA) emergentes del tratamiento (inducidos o aumentados por el mismo) en uno o más de los intervalos posteriores a la dosis. De los 135 pacientes en el Estudio 3, 73 (54,1%) tenían ATA emergentes del tratamiento (inducidos o aumentados por el mismo) en uno o más intervalos posteriores a la dosis. De entre los 111 pacientes del Estudio 4, 53 pacientes (47,7%), presentaron ATA positivos emergentes del tratamiento en uno o más intervalos posteriores a la dosis. En el Estudio 1 y el Estudio 3, la presencia de ATA no pareció causar un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética, la seguridad o la eficacia.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran parte de varios factores, entre ellos, la sensibilidad y especificidad de los ensayos, la metodología utilizada, la manipulación de las muestras, el momento en que se recolectaron las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad de base. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de ATA contra Tecentriq y la de anticuerpos contra otros productos podría resultar confusa.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

*[Handwritten signature]*

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 336.769  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I. 16.139.067  
ADRIANA



### *Propiedades farmacocinéticas*

Las exposiciones de los pacientes a atezolizumab se incrementaron en forma proporcional a la dosis en todo el rango de dosis, de 1 mg/kg a 20 mg/kg incluyendo la dosis fija de 1.200 mg administrada cada 3 semanas. En base a un análisis de población que incluyó a 472 pacientes en el rango de dosis, el clearance en la población típica fue 0,20 l/día, el volumen de distribución en estado de equilibrio de 6,9 litros y la vida media terminal de 27 días. El análisis farmacocinético de la población sugiere que el estado de equilibrio se alcanza después de 6 a 9 semanas (2 a 3 ciclos) de dosis repetidas. La acumulación sistémica en el área bajo la curva (ABC), la concentración máxima ( $C_{max}$ ) y la concentración valle ( $C_{min}$ ) fueron de 1,91, 1,46 y 2,75 veces, respectivamente. En un análisis *post-hoc*, se observó que el clearance de atezolizumab se reducía con el tiempo, con una disminución máxima media (% coeficiente de variación [CV%]) desde el valor inicial de aproximadamente 17,1% (40,6%). No obstante, el descenso en el clearance no fue considerado clínicamente relevante.

### *Poblaciones especiales*

La edad (21-89 años), el peso corporal, el sexo, los anticuerpos antiterapéuticos (ATA) positivos, los niveles de albumina, la carga tumoral, la región o la etnia, la insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la insuficiencia hepática leve (bilirrubina  $\leq$  ULN y AST  $>$  ULN o bilirrubina  $<$  1,0 a 1,5 x ULN y cualquier AST), el nivel de expresión de PD-L1 o el estado de ECOG no causaron un efecto clínicamente significativo en la exposición sistémica de atezolizumab.

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal severa (eGFR 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o la insuficiencia hepática moderada o severa (bilirrubina  $>$  ULN y AST  $>$  ULN o bilirrubina  $\geq$  1,0 a 1,5 x ULN y cualquier AST) en la farmacocinética de atezolizumab.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tecentriq en pacientes pediátricos.

### *Pacientes de edad avanzada*

De los 310 pacientes con carcinoma urotelial tratados con Tecentriq en el Estudio 1, el 59% tenía 65 años o más. De los 142 pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq en el Estudio 3, el 39% tenía 65 años o más. No se registraron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre pacientes  $\geq$  65 años y más jóvenes.

De los 119 pacientes con carcinoma urotelial tratados con Tecentriq en el Estudio 4 que no eran elegibles para el tratamiento con cisplatino, el 83% tenía 65 años o más y el 41% tenía 75 años o más. La tasa de respuesta global en los pacientes de 65 años o más fue del 23% (23/99) y en pacientes de 75 años o más fue del 29% (14/49). Las reacciones adversas Grados 3 o 4 se observaron en el 53% (52/99) de los pacientes de 65 años o más y en el 51% (25/49) de los de 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre los pacientes de  $\geq$ 75 años y los pacientes más jóvenes.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GONZALEZ  
FARMACÓLOGO  
D.N.I. 13.355.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RIVERA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. 13.355.087  
#DPO-123456



#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En base a un análisis farmacocinético de la población no se recomienda ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Según un análisis farmacocinético de la población, no se recomienda ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes con insuficiencia hepática leve. Tecentriq no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

### **Datos preclínicos de seguridad**

#### ***Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad***

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico o genotóxico de atezolizumab. Tampoco se han llevado a cabo ensayos de fertilidad con atezolizumab en animales; no obstante, en un estudio de toxicidad de 26 semanas con dosis repetida en monos *cynomolgus* se incluyó una evaluación de los órganos reproductores en machos y hembras. La administración semanal de atezolizumab a monos hembras con la dosis máxima evaluada causó un ciclo menstrual irregular y falta de cuerpos lúteos nuevos en los ovarios. Este efecto ocurrió con un ABC estimada de aproximadamente 6 veces el ABC en pacientes que recibieron la dosis recomendada y fue reversible. No hubo efecto alguno en los órganos reproductores de monos machos.

#### ***Toxicidad de la reproducción***

No se han realizado estudios de reproducción o teratogenicidad en animales con Tecentriq. La vía de señalización PD-L1 / PD-1 está bien establecida como esencial en la tolerancia materno-fetal y en la sobrevida embrionaria y fetal durante la gestación. Se espera que la administración de Tecentriq tenga un efecto adverso sobre el embarazo y plantea un riesgo para el feto humano, incluyendo embrioletalidad.

#### ***Toxicología y farmacología en animales***

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-L1/PD-1 potenció las respuestas inflamatorias y la severidad de algunas infecciones. Los ratones transgénicos sin actividad PD-1 (*knock-out*) infectados por *Mycobacterium tuberculosis* tuvieron una sobrevida considerablemente menor en comparación con los controles *wild type*, lo que se correlacionó con un aumento en la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en estos animales. Los ratones transgénicos sin actividad PD-L1 y PD-1 (*knock-out*) y los ratones que recibieron anticuerpos inhibidores de PD-L1 también presentaron una sobrevida menor luego de la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO ORTEGA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.355.779  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. VIGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 11.138.067  
APOBICADA



### **Sobredosificación**

No se dispone de datos sobre la sobredosificación con atezolizumab.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648, 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

### **Observaciones particulares**

#### ***Período de validez***

#### ***Almacenamiento de la solución para infusión***

Este producto no tiene conservantes. Administrar de inmediato una vez preparado. Si la solución para infusión diluida de Tecentriq no es utilizada de inmediato, puede guardarse:

- a temperatura ambiente, durante no más de 6 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento de la bolsa de infusión a temperatura ambiente y el tiempo de administración de la infusión;
- refrigerado, a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas.

No congelar. No agitar.

#### ***Precauciones especiales de conservación***

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C.

Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

No congelar. No agitar.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución, véase “*Período de validez*”.

#### ***Aspecto y contenido del envase***

Vial de vidrio tipo I con tapón de caucho butílico con 20 ml de solución.

Envase con 1 vial.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO BARRERA  
FARMACÉUTICO  
D.N.E. 118.306.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARÍA GARIBAY  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.E. 118.007  
MBA 118.007



### ***Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones***

#### ***Preparación y administración***

##### ***Preparación***

Inspeccionar el producto visualmente para identificar la presencia de partículas o alteración en el color antes de administrar siempre que las características de la solución y el envase así lo permitan.

Tecentriq es una solución incolora a ligeramente amarillenta. Desechar el vial si la solución está turbia, decolorada o contiene partículas. No agitar.

Preparar la solución para infusión de la siguiente manera:

- Extraer 20 ml de Tecentriq del vial.
- Diluir en 250 ml en una bolsa de infusión de cloruro polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), polietileno (PE) o poliolefina (PO) que contenga cloruro de sodio para inyección al 0,9%, Farmacopea de EE. UU. (USP, por sus siglas en inglés).
- Diluir sólo en cloruro de sodio para inyección al 0,9%.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa de infusión lentamente. No agitar.
- Desechar los viales usados o vacíos de Tecentriq.

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.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

#### **Presentación**

Vial de 20 ml con 1.200 mg (60 mg/ml) envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 58.461.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO CHESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N. 13.330.1789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA T. MARGARITE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N. 13.139.057  
FARMACÉUTICA



**Elaborado para:** F. Hoffmann-La Roche Ltd.  
Basilea, Suiza

**Por:** Roche Diagnostics GmbH  
Mannheim, Alemania.

**Acondicionado por:** F. Hoffmann-La Roche A. G.  
Kaiseraugst, Suiza.

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

*Fecha de última revisión: Agosto 2017.*  
NI (ILCNE-U)+FDA+CDS 4.0C.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.330.189  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. M. GARRIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

35



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 12530-17-0 prospecto

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Tecentriq® 1.200 mg**  
**Concentrado para solución para infusión intravenosa**  
**Atezolizumab**  
**Autorizado bajo condiciones especiales**  
Expendio bajo receta archivada  
*(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)*

**Lea toda la Información para el Paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.**

- Conserve esta Información Para el Paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en esta Información Para el Paciente.

**Contenido de la Información para el Paciente**

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

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**



  
LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N. 13.110.789  
DIRECTOR TÉCNICO

1

  
ANDREA MARRAS DE  
COMISION TECNICA  
D.N. 13.110.057  
GOBIERNO



## 1. QUÉ ES TECENTRIQ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

### ¿Qué es lo más importante que debo saber sobre Tecentriq?

Tecentriq es un medicamento que actúa con su sistema inmune para tratar su cáncer de vejiga o cáncer de pulmón. Tecentriq puede hacer que su sistema inmune ataque a órganos y tejidos sanos en muchas partes de su cuerpo y afectar su funcionamiento. Estos problemas a veces pueden ser serios o potencialmente mortales y pueden provocar la muerte.

### ¿Qué es Tecentriq?

Tecentriq es un medicamento de venta bajo receta archivada que se utiliza para tratar:

- un tipo de cáncer de vejiga llamado carcinoma urotelial;
- un tipo de cáncer de pulmón: el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

### Tecentriq puede ser utilizado cuando el cáncer de vejiga:

- se ha diseminado o no puede ser extirpado por cirugía (carcinoma urotelial avanzado); y
- no puede ser tratado con quimioterapia que contiene un medicamento llamado cisplatino,  
o
- ha probado la quimioterapia que contiene platino y no funcionó o ha dejado de funcionar.

### Tecentriq puede ser utilizado cuando su cáncer de pulmón:

- se ha diseminado o ha crecido, y
- ha probado la quimioterapia que contiene platino y no funcionó o no está funcionando debidamente.

Si el tumor tiene un gen EGFR o ALK anormal, posiblemente también haya intentado una terapia aprobada para tumores con estos genes anormales que no ha funcionado o ha dejado de funcionar.

Se desconoce si Tecentriq es seguro y efectivo en niños.

### ¿Cómo actúa Tecentriq?

Tecentriq se une a una proteína específica en el cuerpo llamada “PD-L1”, la cual hace que el sistema inmune del cuerpo no cumpla su función plenamente. Al unirse a esta proteína, Tecentriq ayuda al sistema inmune a poder luchar contra el cáncer.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
CÓDIGO 1136.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDRÉS M. GARCÍA DE  
COORDINADOR TÉCNICO  
CÓDIGO 1136.007  
FARMACÉUTICO



## 2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TECENTRIQ

### No debe administrarse Tecentriq si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a atezolizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Tecentriq*).

Consulte con su médico si tiene dudas.

### Precauciones y advertencias

Antes de recibir Tecentriq, informe a su médico acerca de otras patologías que pudiera tener, incluso si:

- su sistema inmune está comprometido, como en el caso de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o el lupus;
- ha sido sometido a un trasplante de órgano;
- tiene problemas en los pulmones o para respirar;
- tiene trastornos hepáticos;
- tiene una patología que afecta a su sistema nervioso como la miastenia gravis o el síndrome de Guillain-Barré;
- está recibiendo tratamiento por una infección;
- está embarazada o planeando quedar embarazada. Tecentriq puede causarle daño al feto. Si está en edad fértil, utilice un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y por al menos 5 meses después de la última dosis de Tecentriq;
- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si Tecentriq se excreta en la leche materna. No amamante durante el tratamiento y por al menos 5 meses después de la última dosis de Tecentriq.

Comuníquese o visite a su médico de inmediato si experimenta algún síntoma de los siguientes o si estos empeoran:

Problemas de pulmón (neumonitis). Los signos y síntomas de neumonitis pueden incluir:

- Inicio o empeoramiento de la tos,
- Dificultad para respirar,
- Dolor de pecho,

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

3

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN 4336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RIVERA GARCÍA DE  
CORPORACIÓN TECNICA  
DIRECCIÓN 4336.789  
GERENTE GENERAL



Problemas del hígado (hepatitis). Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir:

- Color amarillento de la piel o del blanco de los ojos.
- Náuseas o vómitos intensos.
- Dolor en el lado derecho del abdomen.
- Somnolencia.
- Orina oscura (del color del té).
- Susceptibilidad al sangrado o moretones.
- Falta de apetito.

Problemas intestinales (colitis). Los signos y síntomas de colitis pueden incluir:

- Diarrea (heces blandas) o movimientos intestinales más frecuentes de lo habitual.
- Sangre en heces o heces oscuras, alquitranosas o pegajosas.
- Dolor intenso o sensibilidad en el área del estómago (abdomen).

Problemas con las glándulas hormonales (especialmente, la glándula hipofisaria, tiroidea, suprarrenal y el páncreas). Los signos y síntomas que indican que sus glándulas hormonales no están funcionando adecuadamente pueden incluir:

- Cefaleas que no desaparecen o cefaleas inusuales.
- Cansancio extremo.
- Aumento o pérdida de peso.
- Mareos o desmayos.
- Mayor sensación de hambre o sed que lo usual.
- Pérdida de cabello.
- Cambios en el humor o la conducta, como disminución del deseo sexual, irritabilidad u olvidos.
- Sensación de frío.
- Constipación.
- Voz ronca.
- Mayor frecuencia de micción.
- Náuseas o vómitos.
- Dolor en el área del estómago (abdomen).

Problemas del sistema nervioso (neuropatía, meningitis, encefalitis). Los signos y síntomas pueden incluir:

- Debilidad muscular severa.
- Entumecimiento u hormigueo en manos o pies.
- Fiebre.
- Confusión.
- Cambios en el humor o la conducta.
- Sensibilidad extrema a la luz.
- Rigidez en el cuello.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

4

Cu

LUIS ACHERLE SRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.º 13.453.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARITA DE  
CO-LIBRERÍA TÉCNICA  
D.N.º 18.139.067  
@CONASAPSA



Inflamación de los ojos. Los signos y síntomas pueden incluir:

- Visión borrosa, visión doble u otros trastornos de la visión.
- Dolor o enrojecimiento de ojos.

Infecciones severas. Los signos y síntomas de infección pueden incluir:

- Fiebre.
- Tos.
- Micción frecuente.
- Síntomas símil gripe.
- Dolor al orinar.

Reacciones severas a la infusión. Los signos y síntomas pueden incluir:

- Escalofríos o temblores.
- Prurito o erupción cutánea.
- Sofocos.
- Dificultad para respirar o sibilancia.
- Hinchazón de rostro o labios.
- Mareos.
- Fiebre.
- Sensación de desmayo
- Dolor de espalda o cuello.

Problemas cardíacos:

- Miocarditis inmunorelacionada

Solicitar tratamiento médico de inmediato podría ayudar a evitar que se agraven estos problemas. Su médico controlará estas alteraciones durante el tratamiento con Tecentriq. Su médico podría tratarlo con corticosteroides o terapia de reemplazo hormonal. También podría postergar o interrumpir por completo el tratamiento con Tecentriq si tiene efectos secundarios severos.

### Uso de Tecentriq con otros medicamentos

Explique a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta bajo receta y venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

### Niños y adolescentes

No se dispone de información sobre su uso en este grupo de edad.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

5

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 1.986.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDRÉS RIVERA DE  
COORDINADOR TÉCNICO  
D.N.I. 1.198.957



## **Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos**

### ***Anticoncepción***

Si está en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y, por lo menos, hasta 5 meses después de recibir la última dosis.

### ***Embarazo***

- Informe a su médico si está embarazada, si supone que puede estarlo o si pretende quedar embarazada.
- No utilice Tecentriq si está embarazada, a menos que su condición clínica requiera tratamiento con atezolizumab indicado por su médico. Esto se debe a que se desconoce el efecto de Tecentriq en embarazadas y existe la posibilidad de que el medicamento le produzca daño a su bebé antes de nacer.
- Si queda embarazada durante el tratamiento con Tecentriq, informe a su médico lo antes posible.

### ***Lactancia***

Se desconoce si Tecentriq se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Consulte con su médico si debe dejar de amamantar o interrumpir el tratamiento con Tecentriq.

## **3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON TECENTRIQ**

Su médico le administrará Tecentriq directo en su vena a través de una línea intravenosa (IV) durante 30 a 60 minutos.

- Tecentriq suele administrarse cada 3 semanas.
- Su médico determinará cuántos tratamientos necesita.
- Su médico analizará su sangre para identificar ciertos efectos secundarios.
- Si debe faltar a alguna de las visitas, comuníquese con su médico de inmediato para reprogramarla.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

6

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 1.138.067  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I. 1.138.067  
COORDINADORA



#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Tecentriq puede causar efectos secundarios serios, entre ellos:

- Consulte "Qué información necesita saber antes de recibir Tecentriq"

Los efectos secundarios más frecuentes de Tecentriq en personas con carcinoma urotelial incluyen:

- Sensación de cansancio.
- Falta de apetito.
- Náuseas.
- Infección urinaria.
- Diarrea.
- Fiebre.
- Constipación.

Los efectos secundarios más frecuentes de Tecentriq en personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas incluyen:

- Sensación de cansancio.
- Falta de apetito.
- Dificultad para respirar.
- Tos.
- Náuseas.
- Dolor muscular u óseo.
- Constipación.

Tecentriq podría causar perturbación de la fertilidad en las mujeres, comprometiendo así la posibilidad de procrear. Hable con su médico si le preocupa este tema.

Este listado no incluye todos los posibles eventos adversos de Tecentriq. Para obtener más información, consulte con su médico a fin de que lo asesore sobre los mismos.

#### ***Comunicación de reportes de reacciones adversas***

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Tecentriq® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARITA  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I. 8.139.057  
20094404P/W



## Información general sobre el uso seguro y efectivo de Tecentriq

Los medicamentos muchas veces son indicados para otros fines distintos de los enumerados en la Información para el Paciente. Si desea recibir más datos sobre Tecentriq, hable con su médico. Puede pedirle que le facilite la información sobre Tecentriq dirigida a profesionales de la salud.

## 5. CONSERVACIÓN DE TECENTRIQ

Los profesionales sanitarios conservarán Tecentriq en el hospital o clínica. A continuación, se detallan las condiciones de almacenamiento:

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el vial, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar.
- Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

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

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Tecentriq

- El principio activo es atezolizumab. Cada vial con un concentrado de 20 ml contiene 1.200 mg de atezolizumab, que corresponde a una concentración previa a la dilución de 60 mg/ml.
- Los otros ingredientes son: L-histidina, ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 20 y agua para inyectables.

### Aspecto de Tecentriq y contenido del envase

Tecentriq es un concentrado para solución para infusión intravenosa. Es un líquido claro, de incoloro a amarillento.

Se suministra en un envase con 1 vial.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

8

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 12.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. M. GARIBAY  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I. 12.336.789  
FARMACÉUTICA



Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Fecha de última revisión: Agosto 2017.  
NI (ILCNE-U)+FDA+CDS 4.0C

**Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.**

9

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARITE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I. 110.067



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 12530-17-0 info. paciente

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.