



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10057-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-016283-16-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016283-16-1 y Disposición N° 9572/17 del registro de esta 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 corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición N° 9572/17 por el cual se autoriza el registro al producto TECENTRIQ, Nombre Genérico ATEZOLIZUMAB.

Que los errores detectados recaen en los Documentos autorizados en el 2° Artículo.

Que la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales ha tomado la intervención de su competencia.

Que dicho error material se considera subsanable en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto N° 1.759/72 (T.O.1991).

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N°101 de 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,**

ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1° - Sustituyése el Artículo 2° de la Disposición N° 9572/17 por el siguiente: “ARTICULO 2° - Acéptanse los textos de los Proyecto de Rótulos, según consta en anexo IF-2017-18127899-APN-DERM

#ANMAT; Prospecto Información para Profesionales, según consta en anexo IF2017-18127948-APN-DERM#ANMAT; Prospecto de Información para Pacientes, según consta en anexo IF-2017-18128006-APN-DERM#ANMAT; Plan Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, según consta en anexo IF-2017-18128035-APN-DERM#ANMAT, Consentimiento Informado e Información para el paciente, según consta en anexo IF-2017-18118379-APN-DERM#ANMAT.”

ARTICULO 2º - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, hágase entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016283-16-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.09.20 10:15:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117554
Date: 2017.09.20 10:15:06 -0300

PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

Tecentriq®
Atezolizumab
Autorizado bajo condiciones especiales

Roche

Expendio bajo receta archivada

(1.200 mg/20 ml)
Concentrado para solución para infusión intravenosa

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.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: infusión intravenosa.

Forma farmacéutica: concentrado para solución para infusión intravenosa.

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.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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: Noviembre 2016.
NP+FDA+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Noviembre 2016: ORIGINAL.

IF-2017-18127899-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18127899-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Agosto de 2017

Referencia: 1-47-16283-16-1 Proy Rótulo

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.25 12:54:33 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.25 12:54:34 -03'00'

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(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:

- 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.

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 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.

Ajustes de dosis

No se recomienda reducir las dosis de Tecentriq.

Interrumpir Tecentriq en cualquiera de los siguientes casos:

- Neumonitis Grado 2
- 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
- Diarrea o colitis Grados 2 o 3
- Casos sintomáticos de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo o hiperglucemia Grados 3 o 4
- Toxicidad ocular inflamatoria Grado 2
- 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)
- Infección Grados 3 o 4
- Reacciones relacionadas con la infusión Grado 2
- Erupción cutánea Grado 3

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

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.

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% (51/1978) 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 estos, uno presentó neumonitis mortal, uno desarrolló neumonitis Grado 3, tres Grado 2 y uno Grado 1. Tecentriq fue suspendido en todos los casos y 5 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides. 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).

CPCNP

De 1027 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. 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=1978), 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% 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.

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% (9/1027) 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 ≥ 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 ≤ 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% (398/1978) 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.

CPCNP

De 1027 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, 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.

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 y discontinuar en forma permanente en hipofisitis Grado 4.

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% (77/1978) y el 1,0% (20/1978) 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 1027 pacientes con CPCNP que recibieron Tecentriq, el 4,2% (43/1027) 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% (11/1027) 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.

Insuficiencia suprarrenal

El 0,4% (7/1978) 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 \leq Grado 1 y hacerlo durante \geq 1 mes. Reiniciar el tratamiento con Tecentriq si el evento llega a \leq Grado 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 \geq Grado 3 (glucosa en ayunas $>$ 250-500 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% (25/1978) de los pacientes en los estudios clínicos experimentaron RRI, el 1,7% (9/523) con carcinoma urotelial y el 1,6% (16/1027) 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.

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

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 un daño al feto si se administra a mujeres embarazadas. Recomiende 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 un 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.

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

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

Los datos presentados en la Tabla 4 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%), pirexia (21%) y constipación (21%). Las reacciones adversas Grados 3-4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infecciones urinarias, anemia, fatiga, deshidratación, obstrucción intestinal, obstrucción urinaria, hematuria, disnea, injuria renal aguda, dolor abdominal, tromboembolismo venoso, sepsis y neumonía.

Tres (0,9%) 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, pirexia, disnea, tromboembolismo venoso y neumonitis. El 45% padeció reacciones adversas serias de las cuales las más frecuentes (>2%) fueron infección urinaria, hematuria, injuria renal aguda, obstrucción intestinal, pirexia, tromboembolismo venoso, obstrucción urinaria, neumonía, disnea, dolor abdominal, sepsis y estado de confusión.

La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes, mientras que la Tabla 5 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.

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

Reacción adversa	Tecentriq (N = 130)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Todas las reacciones adversas	96	50
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	25	2
Constipación	21	0,3
Diarrea	18	1
Dolor abdominal	17	4
Vómitos	17	1
Trastornos generales y del sitio de administración		
Fatiga	52	6
Pirexia	21	1
Edema periférico	18	1
Infecciones e infestaciones		
Infección urinaria	22	9
Trastornos del metabolismo y de la alimentación		
Falta de apetito	26	1
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo		
Dolor de espalda/cuello	15	2
Artralgia	14	1
Trastornos renales y urinarios		
Hematuria	14	3
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Disnea	16	4
Tos	14	0,3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	15	0,3
Prurito	13	0,3

Tabla 5. Anomalías de laboratorio Grados 3-4 en pacientes con carcinoma urotelial en el Estudio 1 en $\geq 1\%$ de los pacientes

Análisis de laboratorio	Grados 3-4 (%)
Linfopenia	10
Hiponatremia	10
Anemia	8
Hiperglucemia	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/m² 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.

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, injuria 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, pirexia y tromboembolismo venoso.

La Tabla 6 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 7 detalla las anomalías de laboratorio seleccionadas que se agravaron desde el inicio y que se manifestaron en $\geq 10\%$ de las pacientes tratados con Tecentriq, y con una incidencia mayor que con docetaxel.

Tabla 6. 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				
Trastornos generales y problemas en el sitio de administración				
Pirexia	18	0	13	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía	18	6	4	2
Trastornos del metabolismo y de la alimentación				
Falta de apetito	35	1	22	0
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo				
Artralgia	16	2	9	2
Dolor lumbar	14	1	9	1
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	14	0	8	2
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	32	7	24	2
Tos	30	1	25	0

Tabla 7. 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

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 \leq Grado 1, retirar los corticosteroides gradualmente durante ≥ 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% (2/1978) 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 \geq Grado 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 \leq Grado 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.

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 \geq Grado 3.

En los estudios clínicos, el 38,4% (759/1978) 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 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.

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 de 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.

Eficacia clínica y seguridad

Carcinoma urotelial

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 o medicación inmunosupresora sistémica. 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 (ORR, por sus siglas en inglés) confirmada, según la estimación de un Comité de revisión independiente (IRF, por sus siglas en inglés), utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos v1.1 (RECIST, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta (DOR, por sus siglas en inglés).

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 un puntaje de ECOG de 1 y el 35% una depuración 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 ≥ 2 regímenes sistémicos previos en el contexto metastásico. Al 73% se 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 1 detalla la ORR confirmada en todos los pacientes y los dos subgrupos de PD-L1. La mediana de seguimiento de esta cohorte fue 14,4 meses. En 59 pacientes con progresión de la enfermedad luego de la terapia adyuvante o neoadyuvante, la ORR fue de 22,0% (IC 95%: 12,3%, 34,7%).

Tabla 1. 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 ¹ (N=210)	Expresión de PD-L1 ≥5% en las CI ¹ (N=100)
Cantidad de pacientes con respuesta confirmados según la evaluación del IRF	46	20	26
ORR % (IC 95%)	14,8% (11,1 – 19,3)	9,5% (5,9 - 14,3)	26,0% (17,7 -35,7)
Respuesta completa (CR, por sus siglas en inglés) (%)	5,5%	2,4%	12,0%
Respuesta parcial (PR, por sus siglas en inglés) (%)	9,4%	7,1%	14,0%
Mediana de la DOR, meses (rango)	NA (2,1 ⁺ - 13,8 ⁺)	12,7 (2,1 ⁺ - 12,7)	NA (4,2 – 13,8 ⁺)

NA = No alcanzado

⁺ Denota un valor censurado

¹ 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 1225 pacientes en el que la población del análisis primario incluía a los primeros 850 pacientes aleatorizados. El Estudio 3 fue 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/m² 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.

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 *Eastern Cooperative Group* (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 era de raza blanca (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

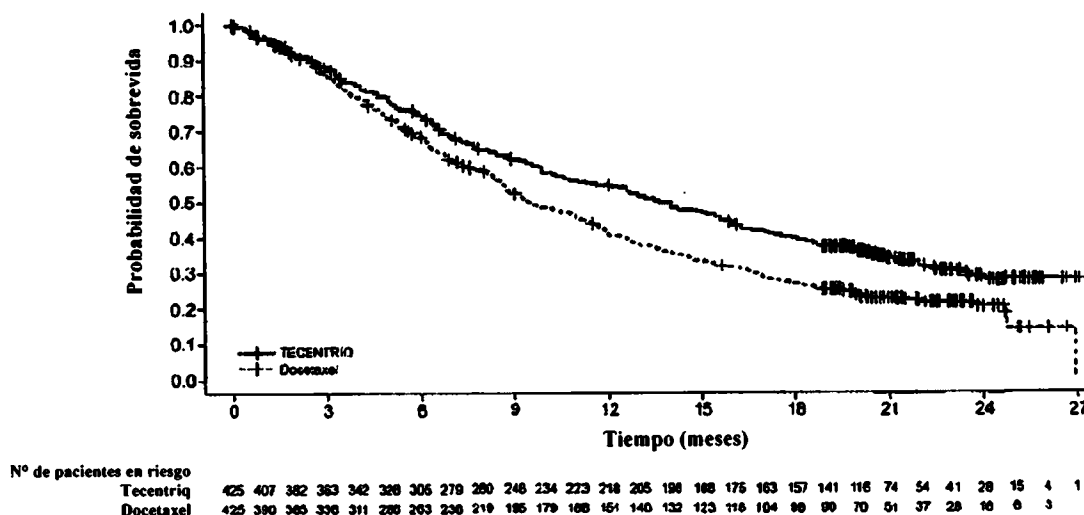
	Tecentriq (N=425)	Docetaxel (N=425)
Sobrevida global		
Muertes (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana, meses (IC 95%)	13,8 (11,8 – 15,7)	9,6 (8,6 – 11,2)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,74 (0,63 – 0,87)	
Valor de p ²	0,0004	

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

² En base al test de *log-rank* estratificado

IC = intervalo de confianza

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 3 y Figura 2).

Tabla 3. Resultados de eficacia del Estudio 3

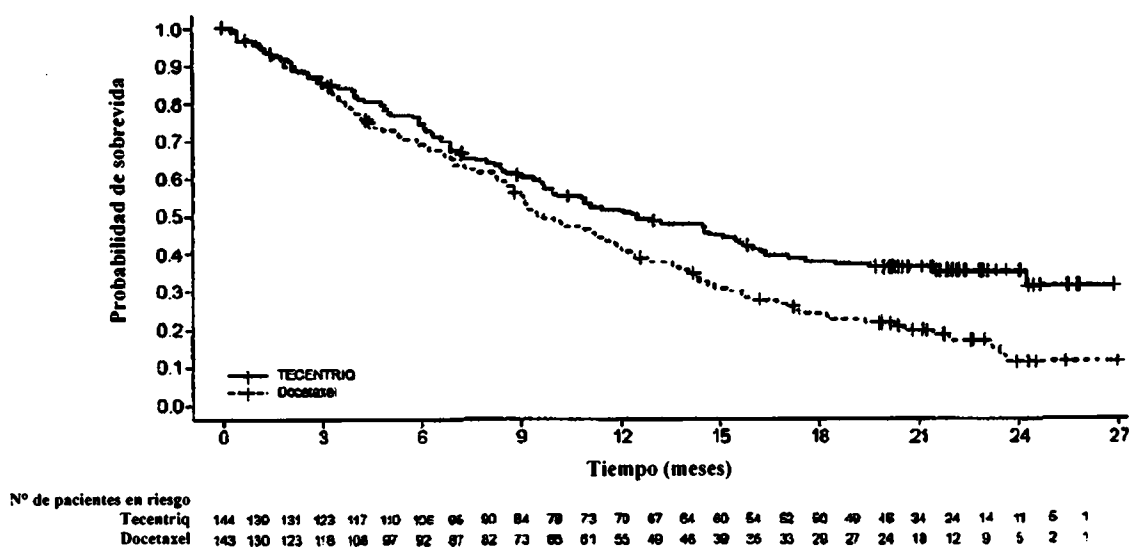
	Tecentriq (N=144)	Docetaxel (N=143)
Sobrevida global		
Muertes (%)	90 (63%)	110 (77%)
Mediana, meses (IC 95%)	12,6 (9,7 - 16,0)	9,7 (8,6 - 12,0)
Cociente de riesgo ¹ (IC 95%)	0,69 (0,52 - 0,92)	
Tasa de respuesta objetiva², n (%)	22 (15%)	21 (15%)
(IC 95%)	(10%, 22%)	(9%, 22%)
Respuesta completa	1 (0,7%)	0
Respuesta parcial	21 (15%)	21 (15%)
Duración de la respuesta²	N=22	N=21
Mediana, meses	18,6	7,2
(IC 95%)	(11,6, NE)	(5,6, 12,5)

¹ Estratificado según la expresión de PD-L1 en las células inmunes infiltrantes de tumor, la cantidad de regimenes previos de quimioterapia y la histología.

² Según RECIST v 1.1

IC = intervalo de confianza; NE= no estimable

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



Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, la inmunogenicidad es un riesgo posible. De las 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 las 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. 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.

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, la depuración 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 PK 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 ($C_{m\acute{a}x}$) y la concentración valle ($C_{m\acute{i}n}$) fueron de 1,91, 1,46 y 2,75 veces, respectivamente. En un análisis *post-hoc*, se observó que la depuración de atezolizumab se reduce 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 la depuración 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 m²), 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 m²) 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.

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.

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.

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.

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°:

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: Abril 2017.
NP+FDA+ANMAT C004/13+Shpe+1°rcp.*

Revisión Abril 2017: ORIGINAL.

25

IF-2017-18127948-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18127948-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Agosto de 2017

Referencia: 1-47-16283-16-1 Prospecto Inf. Prof.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACIÓN,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACIÓN ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.25 12:54:43 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACIÓN, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACIÓN ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.25 12:54:44 -03'00'

PROSPECTO 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 todo el Prospecto Información para el Paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información Para el Paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente para 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 este Prospecto Información Para el Paciente.

Contenido del Prospecto 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.

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.

Revisión Abril 2017: ORIGINAL.

1

IF-2017-18128006-APN-DERM#ANMAT

¿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
- 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.

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 un 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

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 a sangrados 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
- Sensación de más hambre o sed que lo usual
- Pérdida de cabello
- Cambios en el humor o la conducta, como menor apetito 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

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 similar 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 rostros o labios
- Mareos
- Fiebre
- Sensación de desmayo
- Dolor de espalda o cuello

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.

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.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Tecentriq puede causar efectos secundarios serios, entre ellos:

- Consulte "Qué es Tecentriq y para qué se utiliza"

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

- Sensación de cansancio
- Falta de apetito
- Náuseas
- Infección urinaria
- 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
- Constipación

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

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 de 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.

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 Guía de medicación. 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.

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: Abril 2017.
NP+FDA+ANMAT C004/13+Shpe+1° rcp*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18128006-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Agosto de 2017

Referencia: 1-47-16283-16-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.25 12:54:59 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.25 12:55:00 -03'00'



**Plan de Monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) -
Tecentriq®**

Versión local 1.1 basado en cRMP 1.0

Este Plan de Monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) es la primera versión para atezolizumab (Tecentriq®) y apoya la solicitud de autorización para un nuevo producto bajo la Disposición N° 4622/2012.

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo inmunoglobulina G1, formado por dos cadenas pesadas (de 448 aminoácidos) y dos cadenas ligeras (de 214 aminoácidos) y producido en células de ovario de hámster chino. El atezolizumab se ha desarrollado mediante ingeniería genética para eliminar la función efectora del Fc mediante la sustitución de un único aminoácido (sustituyendo la asparagina por alanina) en la posición 298 de la cadena pesada, lo cual da lugar a un anticuerpo no glucosilado que muestra una unión mínima a los receptores Fc y, por consiguiente, elimina la función efectora del Fc detectable y una depleción de las células que expresan el ligando 1 de la proteína de muerte celular programada (PD-L1) en el ser humano. El atezolizumab tiene como diana el PD-L1 humano existente en las células inmunitarias infiltrantes del tumor (CI) y en las células tumorales (CT), e inhibe su interacción con sus receptores de muerte celular programada 1 (PD-1) y B7.1, que pueden proporcionar señales inhibitorias a las células T.

Se ha observado una asociación entre el estado del PD L1 y el beneficio clínico obtenido con los inhibidores de la vía de PD-L1/PD 1 en pacientes con una amplia variedad de tipos de tumores, incluido el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y el carcinoma urotelial.

Esta solicitud pretende obtener la autorización de comercialización del atezolizumab para:
Carcinoma urotelial

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

- 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.



Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico

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.

Tecentriq* (atezolizumab) ha sido autorizado bajo aprobación acelerada por la Agencia Regulatoria de los Estados Unidos para cáncer urotelial y también ha sido autorizado para la indicación en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. Para ambas indicaciones se otorgaron las siguientes designaciones:

- Designación de Terapia de Avanzada (Breakthrough Therapy Designation).
- Revisión prioritaria.

Asimismo, la Agencia Regulatoria Europea ha aceptado la presentación de la solicitud de registro para Cáncer urotelial y CPCNP con fases tempranas de investigación clínica.

Tecentriq* (Atezolizumab) representa una opción terapéutica innovadora y clínicamente relevante para el tratamiento de los pacientes en las indicaciones propuestas, y tiene una relación riesgo-beneficio favorable en comparación con la quimioterapia estándar. En consecuencia, según lo establecido en la Disposición 4622/2012, la autorización de Tecentriq (Atezolizumab) se encuadra como especialidad medicinal y/o medicamento destinado al tratamiento de enfermedades severas o con riesgo de muerte para las cuales no existan tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados (Disp. 4622/2012, Anexo I, apartado 2b).

Los estudios clínicos que se encuentran en curso para la indicación de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico se detallan a continuación:

Estudio IMvigora211

Estudio aleatorizado (1:1) atezolizumab vs quimioterapia (elección del investigador de vinflunina o un taxano [docetaxel o paclitaxel]).

Población de pacientes: Paciente con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado con no más de dos regímenes previos de quimioterapia en enfermedad avanzada.

Dosis: atezolizumab a dosis fija de 1200 mg i.v. cada 3 semanas.

Duración del tratamiento: hasta pérdida de beneficio clínico.

Evaluación de la respuesta: Sobrevida global (endpoint primario)



Fecha estimada de Informe de estudio clínico IMvigor 211: Tercer trimestre del 2017.

Debido a las características del Cáncer urotelial y del Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas y teniendo en cuenta los tiempos de respuesta al tratamiento, se considera que la/s variable/s para la medición de la eficacia, efectividad del tratamiento son: tasa de respuestas objetivas, duración de la respuesta y sobrevida global.

El monitoreo de los pacientes se realizará mediante contacto con el médico tratante quien brindará la información de la evolución del tratamiento y de seguridad. La recolección de la información se realizará en forma periódica y se tomará como indicador de la eficacia/efectividad del tratamiento las variables mencionadas en el punto anterior.

La prescripción de este medicamento se realizará bajo receta archivada y previa firma de la **HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE TECENTRIQ PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

En cumplimiento con la Disposición N° 4622/2012, el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) contempla:

- Un registro de pacientes tratados con el medicamento. Este registro tendrá el siguiente formato:

Paciente (ID)*	Médico tratante (Nombre y Apellido)	Médico tratante Matrícula	Fecha de firma Consentimiento	Fecha de recepción del Consentimiento
----------------	-------------------------------------	---------------------------	-------------------------------	---------------------------------------

- Comunicación de eventos adversos: En cuanto a la seguridad, el médico tratante brindará información relacionada con la administración de Tecentriq® (atezolizumab). El médico recibirá información con el listado de los eventos relacionados con los riesgos importantes identificados y riesgos importantes potenciales. No obstante, el médico deberá incluir cualquier otro evento adverso que ocurra en los pacientes tratados.
- Guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud (incluido en el Prospecto Información para Profesionales)
- Información para el paciente (incluida en el Prospecto Información para el Paciente y Hoja de Información sobre Tecentriq para el paciente y Consentimiento informado)



- **Consentimiento informado por escrito.** El consentimiento se realizará por triplicado (paciente, médico y Productos Roche S.A.Q. e I.) pudiendo enviarse la copia correspondiente a Productos Roche S.A.Q. e I. por las siguientes vías: correo electrónico, fax o mediante agente de propaganda médica. A continuación, se incluye modelo a ser utilizado por los profesionales de la salud.

Se presenta a continuación un resumen del informe del Plan de Gestión de Riesgos del producto Tecentriq*. Las siguientes tablas muestran las principales cuestiones de seguridad hasta la fecha correspondiendo esta versión a la versión 1 del cRMP.



Tema sobre seguridad	Medidas de minimización de riesgos de rutina.	Actividades adicionales de minimización de riesgos
Riesgos identificados importantes		
Hepatitis inmunorrelacionada	La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones: <ul style="list-style-type: none"> • Precauciones y advertencias; Hepatitis inmunorrelacionada 	Ninguna
Neumonitis inmunorrelacionada	La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones: <ul style="list-style-type: none"> • Precauciones y advertencias; Neumonitis inmunorrelacionada 	Ninguna
Colitis inmunorrelacionada	La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones: <ul style="list-style-type: none"> • Precauciones y advertencias; Colitis inmunorrelacionada 	Ninguna
Pancreatitis inmunorrelacionada	La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones: <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas; Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas; Pancreatitis 	Ninguna
Endocrinopatías inmunorrelacionadas <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hipotiroidismo • Hipertiroidismo • Insuficiencia adrenal 	La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones: <ul style="list-style-type: none"> • Precauciones y advertencias; Endocrinopatías inmunorrelacionadas 	Ninguna
Neuropatías inmunorrelacionadas <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Guillain-Barré • Síndrome miasténico/Miastenia gravis 	La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones: <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas; Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas; Neuropatía motora y sensorial 	Ninguna



Tema sobre seguridad	Medidas de minimización de riesgos de rutina.	Actividades adicionales de minimización de riesgos
Meningoencefalitis inmunorrelacionada	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas; Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas; Neuropatía motora y sensorial 	Ninguna
Reacciones relacionadas con la infusión	<p>Se indica interrumpir Tecentriq en el caso de reacciones relacionadas con la infusión Grado 2 y puede reiniciarse en pacientes cuyas reacciones adversas se normalizan a Grado 0-1. En el caso de reacciones de Grado 3 o 4, debe interrumpirse Tecentriq en forma permanente.</p> <p>La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precauciones y advertencias; Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) 	Ninguna
Hipofisitis	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posología y formas de administración 	Ninguna
Riesgos potenciales importantes		
Toxicidad embriofetal	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia; Embarazo • Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia; Embarazo; Datos en animales • Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia; Mujeres en edad fértil 	Ninguna



Tema sobre seguridad	Medidas de minimización de riesgos de rutina.	Actividades adicionales de minimización de riesgos
Anticuerpos antiterapéuticos	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; Inmunogenicidad • Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Poblaciones especiales 	Ninguna
Información faltante		
Uso a largo plazo	No se menciona información relacionada a este tema en el Prospecto para el Profesional.	Ninguna
Uso en pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune activa	Los pacientes con enfermedades autoinmunes fueron excluidos de los estudios clínicos con Tecentriq (véase <i>Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas</i>).	Ninguna
Uso en pacientes pediátricos	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Poblaciones especiales • Posología y formas de administración 	Ninguna
Uso en embarazo y lactancia	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia; Lactancia 	Ninguna



Tema sobre seguridad	Medidas de minimización de riesgos de rutina.	Actividades adicionales de minimización de riesgos
Uso en pacientes con insuficiencia grave de órganos	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Tecentriq está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Poblaciones especiales • Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Poblaciones especiales; Pacientes con insuficiencia renal • Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Poblaciones especiales; Pacientes con insuficiencia hepática 	Ninguna
Uso en pacientes con antecedentes de reacciones graves a los inhibidores de punto de control inmunológico	Es uno de los criterios de exclusión dentro de la descripción de los estudios clínicos.	Ninguna
Uso concomitante con otros agentes inmunomoduladores	Es uno de los criterios de exclusión dentro de la descripción de los estudios clínicos.	Ninguna
Interacción farmacodinámica potencial con inmunosupresores sistémicos, que incluyen corticosteroides	Es uno de los criterios de exclusión dentro de la descripción de los estudios clínicos.	Ninguna
Administración concomitante de vacunas vivas atenuadas	Es uno de los criterios de exclusión dentro de la descripción de los estudios clínicos.	Ninguna



A nivel local, la implementación del Plan de Farmacovigilancia está garantizada por el funcionamiento del Área de Farmacovigilancia del Departamento Médico de Productos Roche S.A.Q. e I. que opera de acuerdo a normas de procedimientos globales y locales y se mantiene en permanente contacto con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de ANMAT, procesando los reportes espontáneos y garantizando la presentación y distribución de la información de seguridad relevante.

En función de lo especificado por la Disposición N° 5358 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, los laboratorios internacionales deben presentar al Área de Farmacovigilancia de la ANMAT, el resumen ejecutivo del IPAS (PSUR/ PBRER en inglés) aclarando el número de Certificado (si aplica), el número de informe y el período que abarca el mismo. Las reacciones adversas serias y no serias son comunicadas a la ANMAT cumpliendo lo establecido en dicha Disposición. Además, según lo establecido se incluirá la siguiente información en cada envío del informe PBRER.

Especialidad Medicinal	(nombre)
N° de Certificado	(número)
N° de Disposición de REM	(número)
N° de informe PSUR/ PBRER	(número)
Período que abarca el informe PSUR/PBRER	(fechas)
Inicio de comercialización en Argentina	(fecha)
N° de unidades vendidas en Argentina	(durante el periodo que abarca el informe PSUR/ PBRER)
Número de pacientes expuestos en Argentina	(durante el período que abarca el informe PSUR/ PBRER) N° de pacientes expuestos = $\frac{\text{mg vendidos en el período}}{\text{dosis diaria}^1 \left(\frac{\text{mg}}{\text{día}}\right) \cdot 365 \text{ días}}$ ¹ Nota: Para realizar el cálculo se considera la dosis diaria de 1200 mg cada 21 días.
N° de notificaciones enviadas al SNFVG	(durante el período que abarca el informe PSUR/ PBRER)

Roche realiza una evaluación constante del perfil riesgo-beneficio informando inmediatamente a la ANMAT ante cualquier cambio o alteración del mismo. Periódicamente, se presentan los reportes de actualización de seguridad (PSURs/ PBRERs) y, de corresponder, se realizará la actualización del Plan de manejo de riesgos y/o del prospecto de envase incluido en el producto. Informamos que Roche realiza una vigilancia continua objetiva de los datos de seguridad recabados de todas las fuentes, definiendo recomendaciones y acciones requeridas en el caso de señales que surjan acerca de la seguridad o cambios en el perfil documentado de seguridad del producto, evaluando y corroborando la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.



Además, cumpliendo con lo indicado en la Disposición 4622/2012, previo a la solicitud de re-inscripción del producto, Roche se compromete a presentar ante la ANMAT, la información obtenida del Plan de Monitoreo de Eficacia, efectividad y seguridad, incorporando no sólo la información de eficacia y efectividad del tratamiento, sino también la siguiente información:

- Ocurrencia de evento adverso: descripción del evento, causalidad, seriedad, número de código con el que fue notificado al SNFVG.
- Análisis estadístico que indicará:
 - Período que abarca el informe (con fecha de inicio y de finalización).
 - Número de unidades vendidas.
 - Número estimado de pacientes en tratamiento.
 - Número de tratamientos registrados.
 - Frecuencia de datos demográficos.
 - Frecuencia de las indicaciones.
 - Frecuencia de tratamientos que presentaron EA.
 - Frecuencia de EA y según clasificación por SOC.
 - Frecuencia de EA según causalidad y seriedad.
 - Frecuencia de EA serios relacionados.
 - Frecuencia de suspensión del medicamento por aparición de EA.
 - Frecuencia de muertes relacionadas o no relacionadas.
- Evaluación de la efectividad de las actividades del Plan de gestión de riesgos, indicando si hubo EA no listados en el PGR que podrían ser riesgos importantes, cambio de categoría de los riesgos, nuevos riesgos y si las actividades de farmacovigilancia y de minimización de riesgos fueron suficientes para detectar y prevenir EA. De ser necesario, se incluirá una nueva versión del PGR.
- Evaluación del beneficio/riesgo de Tecentriq.

A continuación se incluye la HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE TECENTRIQ PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18128035-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Agosto de 2017

Referencia: 1-47-16283-16-1 PMEES

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.25 12:55:06 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.25 12:55:06 -03'00'



**HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE TECENTRIQ® PARA EL
PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Laboratorio: PRODUCTOS ROCHE, S.A.Q. e I.
Rawson 3150
B1610BAL, Ricardo Rojas, Tigre,
Buenos Aires, Argentina

Nombre de la Institución:

Dirección:

Médico responsable:

Nombre del paciente:

(Apellido)

(Primer nombre)

Introducción

Usted padece de un:

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

Esta es la Hoja de Información que le brindará información importante sobre este tratamiento.

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
- 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.

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 un 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

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 a sangrados 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
- Sensación de más hambre o sed que lo usual
- Pérdida de cabello
- Cambios en el humor o la conducta, como menor apetito 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

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 rostros o labios
- Mareos
- Fiebre
- Sensación de desmayo
- Dolor de espalda o cuello

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.

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.



4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Tecentriq puede causar efectos secundarios serios, entre ellos:

- Consulte "Qué es Tecentriq y para qué se utiliza"

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

- Sensación de cansancio
- Falta de apetito
- Náuseas
- Infección urinaria
- 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
- Constipación

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

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 de 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.

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 Guía de medicación. 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.



CONFIDENCIALIDAD

El médico deberá compartir la información de este consentimiento informado con Productos Roche S.A.Q.e.I. dando cumplimiento a lo establecido por ANMAT en su Disposición 4622/2012 por tratarse de un paciente tratado con TECENTRIQ, autorizado bajo condiciones especiales.

Sus datos serán protegidos de acuerdo a los requisitos de la normativa vigente en nuestro país (Ley N° 25.326) y el respeto de la misma será garantizado. La Dirección Nacional de Protección de Datos Personales, órgano de control de la Ley N° 25.326, tiene la atribución de atender las denuncias y reclamos que se interpongan con relación al incumplimiento de las normas sobre protección de datos personales.

Usted tiene el derecho de ver y copiar la información de su salud. Ud. tiene la facultad de ejercer el derecho de acceso a sus datos personales en forma gratuita a intervalos no inferiores a seis meses, salvo que se acredite un interés legítimo al efecto conforme lo establecido en el artículo 14, inciso 3 de la Ley N° 25.326.

Al firmar este formulario, usted también está dándole a su médico permiso para dar información a:

- Productos Roche S.A.Q.e.I. (Roche)
- ANMAT [Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica], dependiente del Ministerio de Salud.

¿Quién puede responder mis preguntas acerca de TECENTRIQ?

Puede hablar con su médico acerca de cualquier duda o inquietud que tenga acerca del tratamiento. Comuníquese con su médico Dr. _____ {Nombre(s)} al _____ {Número telefónico}.



DECLARACIÓN DEL PACIENTE

He leído esta información y he comprendido el propósito de esta información actualizada, así como los posibles riesgos del tratamiento con TECENTRIQ. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas fueron respondidas de manera comprensible.

Se me proporcionará una copia de esta información y del formulario firmado.



HOJA DE FIRMAS

<hr/> Firma del PACIENTE	<hr/> Aclaración en IMPRENTA	Fecha: ___/___/___
Tipo y N° de Documento del <i>Paciente</i>		

<hr/> Firma del REPRESENTANTE LEGAL (si aplica)	<hr/> Aclaración en IMPRENTA	Fecha: ___/___/___
Tipo y N° de Documento del <i>Representante Legal</i>		

Yo, el abajo firmante, expliqué la información relevante de la medicación TECENTRIQ al paciente cuyos datos figuran arriba y/o a la persona autorizada a representar al paciente (de aplicar)

<hr/> Firma del MÉDICO	<hr/> Aclaración en IMPRENTA	Fecha: ___/___/___
Tipo y N° de Documento del <i>Médico</i>		
N° de Matricula del <i>Médico</i>		



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18118379-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Agosto de 2017

Referencia: 1-47-16283-16-1 Información para Pacientes

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.25 12:18:13 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.25 12:18:13 -03'00'