



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ATEZOLIZUMAB

TECENTRIQ 60 mg/mL. CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE.

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA (IV).

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco. Inhibidores de PD-1/PDL-1 (proteína 1 de muerte celular programada/ligando 1 de muerte programada).

Código ATC: L01FF05.

3.1. Farmacodinamia

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado empleado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Como mecanismo de acción principal se postula que el fármaco se une e inactiva a la proteína PDL-1 (una molécula presente en las células tumorales que inhibe la respuesta inmune antitumoral, favoreciendo con ello la progresión del proceso neoplásico). Al inactivar a la PDL-1 el atezolizumab permite reestablecer la respuesta inmune del organismo, dando lugar así (vía linfocitos T) al reconocimiento, ataque y destrucción de las células tumorales.

3.2. Farmacocinética

Distribución

Posterior a su administración por vía IV el atezolizumab exhibe una cinética lineal bicompartimental con un volumen de distribución de 6,91 L en el estado estacionario, que se alcanza tras 6 a 9 semanas (2 a 3 ciclos) de iniciado el tratamiento.

Biotransformación

No se ha estudiado su metabolismo, pero se conoce que los anticuerpos en general se degradan principalmente por catabolismo (degradación proteica inespecífica), por lo que no cabe esperar en este caso algo diferente.

Eliminación

Presenta una vida media de eliminación terminal de 27 días, lo que permite su administración en intervalos de dosis espaciados.

Insuficiencia renal

La depuración del atezolizumab no es afectada por la presencia de insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia severa.

Insuficiencia hepática

La depuración del atezolizumab no es afectada por la presencia de insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia severa.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Edad avanzada (≥ 65 años)

La farmacocinética en estos pacientes no muestra diferencias significativas respecto a la observada en sujetos de menor edad.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios para evaluar la carcinogenicidad, mutagenicidad y teratogenicidad del atezolizumab, ni sus efectos sobre la fertilidad.

4. INDICACIONES

Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico:

- Después de una quimioterapia previa que contenía platino, o
- Que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tienen una expresión de PD-L1 $\geq 5\%$.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

1200 mg mediante infusión IV lenta, cada 3 semanas.

Niños y adolescentes

El atezolizumab no tiene indicación en pacientes pediátricos. Su eficacia y seguridad en menores de 18 años no han sido establecidas.

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. En pacientes con insuficiencia grave, los datos disponibles son limitados y no concluyentes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia grave.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Atezolizumab 60 mg/mL solución inyectable - vial

Extraer del vial el volumen correspondiente a la dosis a administrar y diluir en solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta una concentración final entre 3,2 y 16,8 mg/mL. Mezclar con inversión suave (no agitar) y administrar de inmediato mediante infusión IV en un lapso de 60 minutos. No administrar mediante infusión rápida o en bolo.

Si se tolera bien la primera infusión, las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

No administrar simultáneamente a través de la misma vía con otros medicamentos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Atezolizumab en monoterapia

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infecciones del tracto urinario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Trombocitopenia.

Raras: Linfohistiocitosis hemofagocítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión.

Trastornos endocrinos

Frecuentes: Hipertiroidismo, hipotiroidismo.

Poco frecuentes: Diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Reducción del apetito.

Frecuentes: Hipopotasemia, hiponatremia, hiperglucemia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis.

Raras: Síndrome miasténico, parálisis facial, mielitis.

Trastornos oculares

Raras: Uveítis.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Trastornos pericárdicos.

Raras: Miocarditis.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Disnea, tos.

Frecuentes: Neumonitis, hipoxia, rinofaringitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Nauseas, vómito, diarrea.

Frecuentes: Colitis, dolor abdominal, disfagia, dolor orofaríngeo, boca seca.

Poco frecuentes: Pancreatitis.

Raras: Enfermedad celíaca.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de AST, elevación de ALT, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción, prurito.

Frecuentes: Sequedad de la piel.

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas adversas graves, psoriasis.

Raras: Penfigoide.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia, dolor de espalda.

Frecuentes: Dolor muscular.

Poco frecuentes: Miositis, creatina-fosfoquinasa sérica elevada.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Aumentos de creatinina en sangre.

Poco frecuentes: Nefritis.

Frecuencia no conocida: Cistitis no infecciosa.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia, fatiga, astenia.

Frecuentes: Síndrome gripal, escalofríos, reacciones en el sitio de la inyección.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con atezolizumab, ni se han reportado casos en tal sentido.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No descritas.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Reacciones adversas inmunomediadas

La mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas que se produjeron durante el tratamiento con atezolizumab fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento y el inicio de corticosteroides y/o terapia de soporte. Se han observado reacciones adversas inmunomediadas que afectan a más de un sistema corporal. Las mismas pueden ocurrir después de la última dosis de atezolizumab.

Ante la sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación exhaustiva para confirmar la etiología o descartar otras causas. Según la gravedad de la reacción, se debe suspender el tratamiento con atezolizumab y administrar corticosteroides. Tras la mejoría a grado ≤ 1 se debe reducir gradualmente la dosis de corticosteroides durante ≥ 1 mes. Dados los datos limitados de ensayos clínicos, en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron controlarse con corticosteroides sistémicos se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

El atezolizumab se debe suspender de manera permanente en caso de cualquier reacción adversa recurrente inmunomediada grado 3 que reaparezca y de cualquier reacción adversa inmunomediada grado 4, excepto en el caso de endocrinopatías que se controlen con hormonas de reemplazo.

Neumonitis inmunomediada

Se han observado casos de neumonitis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con atezolizumab. Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis y descartar otras causas distintas de la neumonitis inmunomediada.

El tratamiento con atezolizumab debe suspenderse en caso de neumonitis de grado 2 e iniciarse una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a $\leq$ Grado 1, se debe reducir gradualmente la dosis de corticosteroides durante $\geq$ 1 mes. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si el evento mejora a $\leq$ Grado 1 en un plazo de 12 semanas y la dosis de corticosteroides se ha reducido a $\leq$ 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab debe suspenderse definitivamente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con atezolizumab se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Por lo tanto, durante el tratamiento se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis.

Se deben revisar la aspartato-aminotransferasa (AST), la alanina-aminotransferasa (ALT) y la bilirrubina antes de iniciar el tratamiento, periódicamente durante el mismo y según esté indicado en función de la evaluación clínica.

En pacientes sin carcinoma hepatocelular se debe suspender el tratamiento con atezolizumab si el evento de Grado 2 (ALT o AST $>$ 3 a 5 x LSN o bilirrubina sérica $>$ 1,5 a 3 x LSN) persiste durante más de 5-7 días, y debe iniciarse con una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si el evento mejora a $\leq$ Grado 1, se debe reducir gradualmente la dosis de corticosteroides durante $\geq$ 1 mes.

El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si el evento mejora a $\leq$ Grado 1 en 12 semanas y la dosis de corticosteroides se ha reducido a $\leq$ 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab debe suspenderse definitivamente en caso de eventos de Grado 3 o Grado 4 (ALT o AST $>$ 5,0 x LSN o bilirrubina sérica $>$ 3 x LSN).

Colitis inmunomediada

Se han observado casos de diarrea o colitis en ensayos clínicos con atezolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

El tratamiento con atezolizumab debe suspenderse en caso de diarrea de grado 2 o 3 (aumento de ≥ 4 deposiciones/día con respecto al valor basal) o colitis (sintomática). En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten durante más de 5 días o reaparecen, se debe iniciar tratamiento con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. En caso de diarrea o colitis de grado 3, se debe iniciar tratamiento con corticosteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe iniciar tratamiento con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a $\leq$ Grado 1, se debe reducir gradualmente la dosis de corticosteroides durante ≥ 1 mes. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si el evento mejora a $\leq$ Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab debe suspenderse definitivamente en caso de diarrea o colitis de Grado 4 (potencialmente mortal; intervención urgente necesaria). Se debe considerar la posibilidad de perforación gastrointestinal asociada a la colitis.

Endocrinopatías inmunomediadas

En los ensayos clínicos con atezolizumab se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus tipo 1 (incluida cetoacidosis diabética). Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de estas u otras endocrinopatías. Se debe vigilar la función tiroidea antes y durante el tratamiento con atezolizumab. Se debe considerar el manejo adecuado de los pacientes con resultados anormales en las pruebas de función tiroidea al inicio.

Los pacientes asintomáticos con pruebas de función tiroidea anormales pueden recibir atezolizumab. En caso de hipotiroidismo sintomático, se debe suspender el atezolizumab e iniciar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede tratarse con terapia de reemplazo sin corticosteroides. En caso de hipertiroidismo sintomático, se debe suspender el atezolizumab e iniciar un medicamento antitiroideo según sea necesario. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados y la función tiroidea mejore.

En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe suspender el atezolizumab e iniciar tratamiento con corticosteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe continuar la administración de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a $\leq$ Grado 1, se debe reducir gradualmente la dosis de corticosteroides durante ≥ 1 mes. El tratamiento puede reanudarse si el evento mejora a $\leq$ Grado 1 en un plazo de 12 semanas, se han reducido los corticosteroides a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente se encuentra estable con terapia de reemplazo (si es necesario).

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de hipofisitis de grado 2 o 3, se debe suspender el atezolizumab e iniciar tratamiento con corticosteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente), y comenzar la terapia de reemplazo hormonal según sea necesario. Una vez que los síntomas mejoren, se debe continuar el tratamiento con 1 - 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a $\leq$ Grado 1, se deben reducir gradualmente los corticosteroides durante $\geq$ 1 mes. El tratamiento puede reanudarse si el evento mejora a $\leq$ Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a $\leq$ 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente se encuentra estable con la terapia de reemplazo (si es necesario). El tratamiento con atezolizumab debe suspenderse permanentemente en caso de hipofisitis Grado 4.

Se debe iniciar tratamiento con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. En caso de hiperglucemia $\geq$ Grado 3 (glucemia en ayunas $>$ 250 mg/dL o 13,9 mmol/L), se debe suspender el tratamiento con atezolizumab. Si se logra el control metabólico con la terapia de reemplazo de insulina el tratamiento puede reanudarse.

Meningoencefalitis inmunomediada

En los ensayos clínicos con atezolizumab se ha evidenciado meningoencefalitis. Por ello, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

El tratamiento debe suspenderse de forma permanente si se presenta meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe iniciar tratamiento con corticosteroides intravenosos (1 - 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe iniciar tratamiento con 1 - 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente.

Neuropatías inmunomediadas

Con el uso de atezolizumab se ha reportado síndrome miasténico/miastenia gravis o síndrome de Guillain-Barré (potencialmente mortal) y paresia facial. Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva.

Dado que se ha observado mielitis en ensayos clínicos con atezolizumab, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con manifestaciones que sugieran su presencia.

El tratamiento se debe suspender definitivamente ante cualquier grado de síndrome miasténico/miastenia *gravis* o síndrome de Guillain-Barré. Se debe considerar el inicio de corticosteroides sistémicos (1 o 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente). Así mismo, debe suspenderse también en caso de paresia facial Grado 1 o 2 y considerarse el tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 o 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente). El tratamiento solo podrá reanudarse si la afección se

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

resuelve por completo. El tratamiento debe suspenderse permanentemente en caso de paresia facial Grado 3 o 4, o cualquier otra neuropatía que no se resuelva por completo durante la suspensión del atezolizumab. El tratamiento igualmente debe interrumpirse en caso de mielitis Grado 2, 3 o 4.

Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con atezolizumab se ha observado pancreatitis, incluyendo aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa. Por ello, durante el tratamiento se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas sugestivos de una pancreatitis aguda.

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

Miocarditis inmunomediada

Con atezolizumab se han observado casos de miocarditis, incluidos casos fatales. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. La miocarditis también puede ser una manifestación clínica de la miositis y debe tratarse adecuadamente.

Se debe evaluar a los pacientes con síntomas cardíacos o cardiopulmonares para detectar una posible miocarditis y asegurar el inicio de las medidas apropiadas en una etapa temprana. Si se sospecha miocarditis, se debe suspender el atezolizumab, iniciar de inmediato un tratamiento con corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 - 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, e iniciar una consulta cardiológica inmediata con estudios diagnósticos según las guías clínicas vigentes. Una vez establecido el diagnóstico de miocarditis, el tratamiento con atezolizumab debe suspenderse definitivamente en caso de miocarditis de Grado ≥ 2 .

Nefritis inmunomediada

Dado que en los ensayos clínicos con atezolizumab se han reportado casos de nefritis, durante el tratamiento se debe vigilar periódicamente la función renal de los pacientes. El tratamiento con atezolizumab se debe interrumpir en caso de nefritis de Grado 2 e iniciarse un tratamiento con corticoesteroides sistémicos a una dosis de 1 - 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. El tratamiento puede reanudarse si el evento mejora a $\leq$

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Grado 1 en un plazo de 12 semanas y la dosis de corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. Si ocurre nefritis Grado 3 o 4 el tratamiento debe suspenderse de forma definitiva.

Miositis inmunomediada

En pacientes tratados con atezolizumab se han descrito casos de miositis, algunos con desenlace mortal. En consecuencia, se debe monitorizar a los pacientes ante la posible presencia de dicha complicación. Los pacientes con manifestaciones sugestivas de miositis deben examinarse para detectar signos de miocarditis.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas de miositis, se debe monitorizar estrechamente y referirse a un especialista para su evaluación y tratamiento sin demora. El atezolizumab se debe interrumpir en caso de miositis de Grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticoesteroides (1 - 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente). Si los síntomas mejoran a $\leq$ Grado 1, se debe reducir gradualmente la dosis del corticoesteroide según esté clínicamente indicado. El tratamiento con atezolizumab debe reanudarse si el evento mejora a $\leq$ Grado 1 en un plazo de 12 semanas y la dosis de corticoesteroides se haya reducido a ≤ 10 mg de prednisona oral o equivalente al día. El tratamiento debe suspenderse de forma permanente en miositis recurrente de Grado 4 o Grado 3, o cuando no sea pueda reducir la dosis de corticoesteroides a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día en un plazo de 12 semanas tras el inicio de la enfermedad.

Reacciones adversas cutáneas severas mediadas con el sistema inmunitario

En pacientes tratados con atezolizumab se han notificado reacciones cutáneas graves mediadas por el sistema inmunitario, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Se debe vigilar a los pacientes ante la posibilidad de tales manifestaciones y se deben descartar así mismo otras causas. En caso de sospecha de estas reacciones se debe referir al paciente a un especialista para su diagnóstico y manejo respectivo.

Según la gravedad de la reacción adversa, se debe suspender temporalmente el atezolizumab ante reacciones cutáneas de Grado 3 y comenzar tratamiento con corticoesteroides sistémicos en dosis de 1 - 2 mg/kg/día de prednisolona o equivalente. El tratamiento puede reanudarse si el evento mejora a $\leq$ Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducidos a ≤ 10 mg de prednisolona o equivalente por día. El tratamiento se debe suspender definitivamente en caso de reacciones cutáneas de Grado 4 y se deben administrar corticosteroides.

Si se sospecha la presencia de SSJ o NET, el atezolizumab debe interrumpirse temporalmente y someter al paciente a las pruebas diagnósticas correspondientes; y si se confirma la existencia de las mismas, suspender definitivamente el tratamiento.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Se recomienda precaución cuando se considere el uso de atezolizumab en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas graves o potencialmente mortales asociadas a tratamientos previos con otros antineoplásicos inmunoestimulantes.

Trastornos pericárdicos inmunomediados

En pacientes con atezolizumab se han reportado trastornos pericárdicos, incluyendo pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, algunos con desenlace fatal. Por ello, durante el tratamiento se debe vigilar a los pacientes a objeto de detectar signos y síntomas precoces de dichas complicaciones.

En caso de sospecha de pericarditis de grado 1 se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab y someter al paciente a las pruebas diagnósticas de rigor. Si se sospechan trastornos pericárdicos de grado ≥ 2 , se debe interrumpir el atezolizumab, iniciar de inmediato tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y realizar las pruebas diagnósticas correspondientes. Una vez diagnosticada la reacción, si se trata de un trastorno pericárdico grado ≥ 2 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con atezolizumab.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

Dado que en pacientes tratados con atezolizumab se ha notificado linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), incluyendo casos mortales, se debe considerar su posibilidad en casos de presencia atípica o prolongada del síndrome de liberación de citosinas. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas tempranos de LHH. Si se sospecha LHH, se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab y remitir a los pacientes a un especialista para su diagnóstico y posterior tratamiento.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción del atezolizumab, pueden ocurrir otras reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo la cistitis no infecciosa. Se deben evaluar todas las sospechas de reacciones adversas inmunomediadas para descartar otras causas. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas inmunomediadas y, en función de la gravedad de la reacción, controlarlos con modificaciones del tratamiento y corticosteroides, según esté clínicamente indicado

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión de atezolizumab. Se debe reducir la velocidad de la infusión o interrumpir el tratamiento en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión de Grado 1 o 2. En pacientes que presenten reacciones relacionadas con la infusión de Grado 3 o 4 se debe suspender de forma permanente el tratamiento con atezolizumab. Los pacientes con reacciones relacionadas con la infusión de Grado 1 o 2 pueden continuar recibiendo el

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

atezolizumab bajo estrecha vigilancia, pudiéndose considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Uso de atezolizumab en carcinoma urotelial para pacientes no tratados previamente que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino.

Las características basales y pronósticas de la enfermedad en la población incluida en la cohorte 1 del estudio IMvigor 210 se consideran similares a las de los pacientes que en la práctica clínica no son candidatos a cisplatino, pero sí para una quimioterapia combinada con carboplatino. No existen datos concluyentes para el subgrupo de pacientes no aptos para tratamiento quimioterápico alguno, por lo cual se recomienda utilizar atezolizumab con precaución en estos pacientes y tras una cuidadosa evaluación individual del balance riesgo/beneficio.

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

Los pacientes con las siguientes condiciones fueron excluidos de los ensayos clínicos: antecedentes de enfermedad autoinmune, antecedentes de neumonitis, metástasis cerebrales activas, infecciones por VIH, hepatitis B o hepatitis C, enfermedad cardiovascular significativa y pacientes con función hematológica y de órganos diana inadecuada.

Se excluyó también de los ensayos a los pacientes que recibieron una vacuna viva atenuada o medicamentos inmunoestimulantes sistémicos durante las 4 semanas previas a su ingreso al estudio, así como inmunosupresores sistémicos o antibióticos (orales o intravenosos) durante las 2 semanas previas al inicio del estudio.

8.2. Embarazo

No hay datos relativos al uso de atezolizumab en mujeres embarazadas y no se han realizado estudios experimentales sobre el desarrollo y la reproducción. Sin embargo, estudios en animales ha demostraron que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 en modelos de gestación murinos puede conducir al rechazo inmune del feto en desarrollo y causar muerte fetal. Dichos resultados sugieren un riesgo potencial asociado al mecanismo de acción del atezolizumab que incluye un aumento de la tasa de abortos o de mortalidad fetal con la administración del fármaco durante el embarazo. Por ello, el uso del producto durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable.

8.3. Lactancia

Aunque se desconoce si atezolizumab se distribuye a la leche materna, su naturaleza como anticuerpo monoclonal permite presumir su presencia en dicho compartimento, sobre todo los primeros días y en bajas concentraciones después. Por lo tanto, y como no se conoce el riesgo que ello podría implicar para el lactante, se debe evitar su administración en tales casos; y de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenderse la lactancia mientras dure el tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.4. Fertilidad

Aunque no se han realizado estudios de fertilidad con atezolizumab, en un ensayo de toxicidad crónica que incluyó la evaluación de los órganos reproductivos de monos cynomolgus hembras y machos, la administración IV durante 26 semanas del producto en dosis que generaban una exposición sistémica equivalente a 6 veces la observada con la dosis terapéutica en humanos, produjo en las hembras un patrón irregular (reversible) del ciclo menstrual, pero sin evidencia de efectos adversos en los machos.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de atezolizumab sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas es de escasa magnitud. A los pacientes que experimentan fatiga se les debe aconsejar no conducir ni utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosis con la administración IV de atezolizumab. Las características del producto y su vía de administración dificultan que ello ocurra.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Vía intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de usar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Junio de 2025.