

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 20ml injekční lahvička s koncentrátem obsahuje atezolizumabum 1200 mg.

Po naředění (viz bod 6.6) obsahuje 1 ml roztoku přibližně atezolizumabum 4,4 mg.

*Atezolizumab je modifikovaná humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-L1) s upravenou funkcí Fc domény produkovaná ovariálními buňkami čínského křečička technologií rekombinace DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tecentriq jako monoterapie je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK)

- po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo
- u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$ (viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq jako monoterapie je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku Tecentriq (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Zahájení podávání přípravku Tecentriq a dohled nad jeho podáváním musejí provádět lékaři se zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění.

Testování PD-L1 u pacientů s UK

Pacienti s dříve neléčeným UK mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávaná intravenózně každé tři týdny.

Trvání léčby

Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu (viz bod 5.1) nebo k nezvládnutelné toxicitě.

Opoždění nebo vynechání dávek

Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku Tecentriq, má být podána co nejdříve; doporučuje se nečekat do další plánované dávky. Je nutné upravit plán podávání, aby byl mezi dávkami zachován 3týdenní interval.

Úprava dávky v průběhu léčby

Snižování dávky přípravku Tecentriq se nedoporučuje.

Prodloužení nebo ukončení dávkování (viz také body 4.4 a 4.8)

Tabulka 1 Doporučení pro úpravy dávkování přípravku Tecentriq

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úpravy léčby
Pneumonitida	Stupeň 2	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hepatitida	Stupeň 2: (ALT nebo AST >3 až 5 násobek horního limitu normy [ULN]) <i>nebo</i> bilirubin v krvi $>1,5$ až 3 násobek ULN)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4: (ALT nebo AST >5 násobek ULN) <i>nebo</i> bilirubin v krvi >3 násobek ULN)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úpravy léčby
Kolitida	Průjem stupně 2 nebo 3 (zvýšení o ≥ 4 stolice/den oproti výchozí hodnotě) <i>nebo</i> symptomatická kolitida	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Průjem nebo kolitida stupně 4 (život ohrožující; je indikována okamžitá intervence)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hypotyreóza nebo hypertyreóza	Symptomatická	Nepodávejte přípravek Tecentriq <u>Hypotyreóza:</u> Léčba může být obnovena, když jsou příznaky kontrolovány substituční léčbou hormony štítné žlázy a hladiny TSH klesají <u>Hypertyreóza:</u> Léčba může být obnovena, když jsou příznaky kontrolovány antithyroidálními léčivými přípravky a funkce štítné žlázy se zlepšuje
Insuficience nadledvin	Symptomatická	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se příznaky v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilizován na substituční léčbě
Záněť hypofýzy	Stupeň 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se příznaky průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilizován na substituční léčbě
	Stupeň 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Diabetes mellitus 1. typu	Hyperglykémie stupně 3 nebo 4 (glykémie nalačno >250 mg/dl nebo $13,9$ mmol/l)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, až bude dosažena metabolická kontrola na substituční léčbě inzulinem

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úpravy léčby
Reakce související s infuzí	Stupeň 1 nebo 2	Snižte rychlost infuze nebo ji přerušte. Léčbu lze obnovit, až se stav upraví.
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Vyrážka	Stupeň 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, až dojde k vymizení vyrážky a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myastenický syndrom/myastenia gravis, syndrom Guillain-Barré a meningoencefalitida	Všechny stupně	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Pankreatitida	Zvýšení hladiny sérové amylázy nebo lipázy stupně 3 nebo 4 (> 2násobek ULN) nebo pankreatitida stupně 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, jestliže dojde v průběhu 12 týdnů ke zlepšení hladin sérové amylázy a lipázy na stupeň 0 nebo 1, nebo vymizení příznaků pankreatitidy a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4 nebo rekurentní pankreatitida jakéhokoli stupně	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myokarditida	Stupeň 2	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, až dojde ke zlepšení symptomů během 12 týdnů na stupeň 0 nebo stupeň 1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 a 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Ostatní imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 2 nebo stupeň 3	Nepodávejte, dokud nedojde ke zlepšení nežádoucích účinků během 12 týdnů na stupeň 0-1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně.
	Stupeň 4 nebo opakující se stupeň 3	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq (s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány hormonální substitucí)

Poznámka: Stupně toxicity jsou podle kritérií “National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0” (NCI-CTCAE v.4.)

Pacienti léčení přípravkem Tecentriq musí dostat kartu pacienta a být informováni o rizicích přípravku Tecentriq (viz také příbalová informace).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecentriq dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší pacienti

Na základě rozboru populační farmakokinetiky nejsou u pacientů ve věku ≥ 65 let nutné žádné úpravy dávkování přípravku Tecentriq.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nejsou u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutné žádné úpravy dávkování (viz bod 5.2.). Údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Pacienti s poruchou funkce jater

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nejsou u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nutné žádné úpravy dávkování. Přípravek Tecentriq nebyl zkoumán u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2.).

Výkonnostní stav Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Pacienti s výkonnostním stavem ECOG ≥ 2 byli vyloučeni z klinických studií u NSCLC a u 2. linie léčby UK (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání

Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus.

Úvodní dávka přípravku Tecentriq musí být podána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podány po dobu 30 minut.

Návod k naředění a zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány (nebo vyznačeny) v pacientově dokumentaci.

Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky u atezolizumabu mohou nastat po poslední dávce atezolizumabu.

Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 , mají být kortikosteroidy postupně vysazovány po dobu ≥ 1 měsíce. Podle omezených údajů z klinických studií

Lze zvážit podávání jiných systémových imunosupresiv u pacientů, jejichž imunitně podmíněné nežádoucí účinky nelze kontrolovat užíváním systémových kortikosteroidů.

Podávání atezolizumabu musí být natrvalo ukončeno u všech imunitně podmíněných nežádoucích účinků stupně 3, které se opakují, a u všech imunitně podmíněných nežádoucích účinků stupně 4 s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány hormonální substitucí (viz body 4.2 a 4.8).

Imunitně podmíněná pneumonitida

V klinických studiích s atezolizumabem byly pozorovány případy pneumonitidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky pneumonitidy.

Léčba atezolizumabem má být ukončena při pneumonitidě stupně 2 a má být zahájeno podávání prednisonu 1 až 2 mg/kg denně nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příznaky zlepší na \leq stupeň 1, má být dávka kortikosteroidů v průběhu \geq 1 měsíce snižována. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na \leq stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na \leq 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při pneumonitidě stupně 3 nebo 4.

Imunitně podmíněná hepatitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byly pozorovány případy hepatitidy, z nichž některé vedly k fatálním následkům (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky hepatitidy.

Před zahájením léčby, opakovaně v průběhu léčby atezolizumabem a podle potřeby na základě klinického posouzení mají být sledovány hodnoty aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a bilirubinu.

Léčba atezolizumabem má být ukončena, pokud bude stupeň 2 (ALT nebo AST >3 až 5násobek ULN nebo krevní bilirubin $>1,5$ až 3násobek ULN) přetrvávat po dobu více než 5 až 7 dnů, a má být zahájeno podávání 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příhoda zlepší na \leq stupeň 1, kortikosteroidy mají být v průběhu \geq 1 měsíce postupně snižovány. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na \leq stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na \leq 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u stupně 3 nebo 4 (ALT nebo AST >5 násobek ULN nebo krevní bilirubin $>3x$ ULN).

Imunitně podmíněná kolitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byly pozorovány případy průjmu nebo kolitidy (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky a příznaky kolitidy.

Léčba atezolizumabem má být ukončena u průjmu stupně 2 nebo 3 (zvýšení počtu stolic o ≥ 4 stolice/den oproti výchozí hodnotě) nebo kolitidy (symptomatické). U průjmu nebo kolitidy stupně 2, pokud příznaky přetrvávají > 5 dnů nebo se vrací, má být zahájena léčba 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávkou. U průjmu nebo kolitidy stupně 3 má být zahájena intravenózní léčba kortikosteroidy (1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentní dávkou). Jakmile se příznaky zlepší, má být léčba převedena na prednison 1-2 mg/kg/den nebo ekvivalentní dávku. Pokud se příznaky zlepší na \leq stupeň 1, mají být kortikosteroidy po dobu ≥ 1 měsíce postupně snižovány. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav zlepší v průběhu 12 týdnů na \leq stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u průjmu nebo kolitidy stupně 4 (život ohrožující; je indikovaná urgentní intervence).

Imunitně podmíněné endokrinopatie

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byla pozorována hypotyreóza, hypertyreóza, insuficience nadledvin, zánět hypofýzy a diabetes mellitus 1. typu, včetně diabetické ketoacidózy (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky endokrinopatií. Před zahájením léčby a opakovaně v průběhu léčby atezolizumabem mají být sledovány funkce štítné žlázy. U pacientů s odchylkami funkce štítné žlázy při zahájení má být zvážena vhodná léčba.

Asymptomatictí pacienti s odchylkami v testech funkcí štítné žlázy mohou dostávat atezolizumab. U symptomatické hypotyreózy má být atezolizumab vysazen a má být podle potřeby zahájena substituční léčba hormony štítné žlázy. Izolovanou hypotyreózu lze léčit substituční léčbou bez kortikosteroidů. U symptomatické hypertyreózy má být atezolizumab vysazen a podle potřeby má být zahájena léčba antithyroidálními přípravky. Léčba atezolizumabem může být znovu zahájena, když jsou příznaky kontrolovány a funkce štítné žlázy se zlepšují.

U symptomatické insuficience nadledvin má být atezolizumab vysazen a má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má následovat léčba prednisonem 1 až 2 mg/kg/ den nebo ekvivalentní dávkou. Pokud se příznaky zlepší na \leq stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně po dobu \geq 1 měsíce snižovány. Léčba může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na \leq stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na \leq 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilní na substituční léčbě (bude-li nutná).

U zánětu hypofýzy stupně 2 nebo stupně 3 má být atezolizumab vysazen a má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentní dávky) a podle potřeby zahájena léčba hormonální substituční. Jakmile se příznaky zlepší na \leq stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně po dobu \geq 1 měsíce snižovány. Léčba může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na \leq stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na \leq 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilní na substituční léčbě (bude-li nutná). Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u zánětu hypofýzy stupně 4.

U diabetes mellitus 1. typu má být zahájena léčba inzulínem. U hyperglykémie \geq stupeň 3 (glykémie nalačno >250 mg/dl nebo 13,9 mmol/l), má být léčba atezolizumabem ukončena. Léčba atezolizumabem může být obnovena, pokud bude při substituční léčbě inzulínem dosaženo metabolické kontroly.

Imunitně podmíněná meningoencefalitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byly pozorovány případy meningoencefalitidy (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky meningitidy nebo encefalitidy.

Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při meningitidě nebo encefalitidě jakéhokoli stupně. Má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má následovat léčba 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávkou.

Imunitně podmíněné neuropatie

U pacientů, kteří dostávali atezolizumab, byl pozorován myastenický syndrom/myastenii gravis nebo syndrom Guillain-Barré, které mohou být život ohrožující. Pacienti mají být sledováni, zda nemají příznaky motorické a senzorké neuropatie.

Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při myastenickém syndromu/myastenii gravis nebo syndromu Guillain-Barré jakéhokoli stupně. Má být zváženo zahájení léčby systémovými kortikosteroidy (v dávce 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávky).

Imunitně podmíněná pankreatitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byla pozorována pankreatitida včetně zvýšení hodnot sérové amylázy a lipázy (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě monitorováni, zda u nich nedochází k známám a příznakům svědčícím pro akutní pankreatitidu.

Léčba atezolizumabem má být ukončena při zvýšení hodnot sérové amylázy nebo lipázy na \geq stupeň 3 ($>$ 2násobek ULN), nebo u pankreatitidy stupně 2 nebo 3 a má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má následovat léčba prednisonem 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentní dávkou. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, když se hodnoty sérové amylázy nebo lipázy zlepší v průběhu 12 týdnů na \leq stupeň 1 nebo dojde k vymizení příznaků pankreatitidy a kortikosteroidy budou sníženy na dávku \leq 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem má být natrvalo ukončena při stupni 4, nebo rekurentní pankreatitidě jakéhokoli stupně.

Imunitně podmíněná myokarditida

V klinických studiích s atezolizumabem byla pozorována myokarditida. (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni pro známky a symptomy myokarditidy.

Léčba atezolizumabem má být přerušena u myokarditidy stupně 2 a má být zahájena léčba systémovými kortikosteroidy v dávce 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávky. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na \leq stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na \leq 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem má být trvale ukončena u myokarditidy stupně 3 nebo 4.

Reakce související s infuzí

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8).

U pacientů s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 1 nebo 2 musí být snížena rychlost infuze nebo musí být léčba přerušena. U pacientů s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 3 nebo 4 má být atezolizumab natrvalo vysazen. Pacienti s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 1 nebo 2 mohou atezolizumab nadále dostávat za pečlivého monitorování; lze zvážit premedikaci antipyretiky a antihistaminiky.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Pacienti s následujícími onemocněními byli z klinických studií vyloučeni: anamnéza autoimunitního onemocnění, anamnéza pneumonitidy, aktivní mozkové metastázy, HIV, infekce hepatitidou B nebo hepatitidou C. Pacienti, kterým byla 28 dnů před zařazením podána živá, atenuovaná vakcína, systémové imunostimulační látky podané v průběhu 4 týdnů před zařazením nebo systémové imunosupresivní léčivé přípravky podané v průběhu 2 týdnů před zařazením, byli z klinických hodnocení vyloučeni.

Pacienti s výchozím výkonnostním stavem \geq 2 byli vyloučeni (kromě 1. kohorty studie GO29293 [IMvigor210], která zařazovala pacienty s uroteliálním karcinomem, kteří nebyli vhodní k léčbě cisplatinou a povolovala výchozí výkonnostní stav \geq 2) (viz bod 5.1).

Vzhledem k neexistenci údajů musí být u těchto populací atezolizumab používán s opatrností po pečlivém posouzení vyvážení přínosů a rizik pro pacienta.

Užívání atezolizumabu u uroteliálního karcinomu u dříve neléčených pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou

Výchozí a prognostické charakteristiky onemocnění studijní populace v 1. kohortě studie IMvigor210 byly obecně srovnatelné s klinickými pacienty, kteří by byli považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou, ale mohli by být způsobilí pro kombinovanou chemoterapii na bázi karboplatiny. Pro podskupinu pacientů, která by nebyla vhodná pro žádnou chemoterapii, chybí dostatek dat, proto by u těchto pacientů měl být atezolizumab používán s opatrností po pečlivém individuálním posouzení vyvážení přínosů a rizik.

Karta pacienta

Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musejí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce.

Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv z důvodu jejich možné interference s farmakodynamickou aktivitou a účinností atezolizumabu. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. U atezolizumabu nebyly prováděny žádné vývojové ani reprodukční studie. Studie na zvířatech prokázaly, že u myších modelů gravidity může inhibice dráhy PD-L1/PD-1 vést k imunitně podmíněné rejekci vyvíjejícího se plodu, která má za následek fetální smrt (viz bod 5.3). Tyto výsledky ukazují možné riziko, že vzhledem k mechanismu působení atezolizumabu, může jeho podávání v průběhu těhotenství způsobit poškození plodu, včetně zvýšené četnosti potratů nebo narození mrtvého plodu.

Je známo, že lidské imunoglobuliny G1 (IgG1) přestupují placentární bariéru a atezolizumab je IgG1; proto má atezolizumab potenciál být přenášen z matky na vyvíjející se plod.

Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem.

Kojení

Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Atezolizumab je monoklonální protilátka a očekává se, že v prvním mléku/kolostru bude přítomen a i později v nízkých hladinách. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání přípravku Tecentriq s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se možných účinků atezolizumabu na fertilitu. U atezolizumabu nebyly prováděny žádné studie reprodukční ani vývojové toxicity; avšak podle 26týdenní studie toxicity opakovaného podávání měl atezolizumab účinek na menstruační cyklus při odhadované AUC přibližně 6násobně vyšší než je AUC u pacientů, kteří dostávají doporučenou dávku. Účinek byl reverzibilní (viz bod 5.3). Nebyly pozorovány žádné účinky na mužské reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tecentriq má slabý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům s únavou má však být doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje až do úplného odeznění příznaků (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Tecentriq vychází ze souhrnných dat u 2160 pacientů s metastazujícím UK a NSCLC. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava (35,4 %), zhoršená chuť k jídlu (25,5 %), nauzea (22,9 %), dušnost (21,8 %), průjem (18,6 %), vyrážka (18,6 %), horečka (18,3 %), zvracení (15,0 %), artralgie (14,2 %), astenie (13,8 %) a pruritus (11,3 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle MedDRA tříd orgánových systémů v kategoriích dle frekvence. Byly použity následující kategorie četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Souhrn nežádoucích účinků vyskytujících se u pacientů léčených přípravkem Tecentriq v klinických studiích

Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivita
Endokrinní poruchy	
Časté	Hypothyreóza ^a , hyperthyreóza ^b
Méně časté	Diabetes mellitus ^c , insuficience nadledvin ^d
Vzácné	Zánět hypofýzy
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Časté	Hypokalemie, hyponatremie
Poruchy nervového systému	
Méně časté	Syndrom Guillain-Barré ^e , neinfekční meningitida ^f
Vzácné	Neinfekční encefalitida ^g , myastenický syndrom ^h
Srdeční poruchy	
Vzácné	Myokarditida ^h
Cévní poruchy	
Časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Dušnost
Časté	Pneumonitida ^l , hypoxie, nazální kongesce,
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, zvracení, průjem
Časté	Abdominální bolest, kolitida ^l , dysfagie,
Méně časté	Pankreatitida ^k , zvýšení lipázy,
Vzácné	Zvýšení amylázy
Hepatobiliární poruchy	
Časté	Zvýšení AST, zvýšení ALT
Méně časté	Hepatitida ^l
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Vyrážka ^m , pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	Artralgie
Časté	Muskuloskeletální bolest

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Horečka, únava, astenie
Časté	Reakce související s infuzí, onemocnění podobné chřipce, zimnice

^a Zahrnuje hlášení o hypotyreóze, zvýšení hladiny hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi, thyroiditidě, snížení hladiny hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi, myxedému, odchylkách v testu funkce štítné žlázy, akutní thyroiditidě, snížení tyroxinu.

^b Zahrnuje hlášení o hypertyreóze, zvýšení hladiny hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi, thyroiditidě, snížení hladiny hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi, endokrinní oftalmopatii, exoftalmu, odchylkách v testu funkce štítné žlázy, akutní thyroiditidě, snížení tyroxinu.

^c Zahrnuje hlášení o diabetes mellitus a diabetes mellitus 1. typu.

^d Zahrnuje hlášení o insuficienci nadledvin, primární insuficienci nadledvin a Addisonově chorobě.

^e Zahrnuje hlášení o syndromu Guillain-Barré a demyelinizační polyneuropatii.

^f Zahrnuje hlášení o meningitidě.

^g Zahrnuje hlášení o encefalitidě.

^h Hlášeno v jiných klinických studiích než u pacientů s metastazujícím UK a NSCLC. Četnost vychází z expozice u 8 000 pacientů napříč všemi klinickými studiemi s atezolizumabem.

ⁱ Zahrnuje hlášení o pneumonitidě, infiltraci plic, bronchiolitidě, intersticiálním plicním onemocnění, radiační pneumonitidě.

^j Zahrnuje hlášení o kolitidě, autoimunní kolitidě, ischemické kolitidě, mikroskopické kolitidě.

^k Zahrnuje hlášení o pankreatitidě a akutní pankreatitidě.

^l Zahrnuje hlášení o autoimunitní hepatitidě, hepatitidě, akutní hepatitidě.

^m Zahrnuje hlášení o akné, ekzému, erytému, erytému víček, erythema multiforme, exfoliativní vyrážce, vyrážce na očních víčkách, folikulitidě, dermatitidě, akneiformní dermatitidě, alergické dermatitidě, bulózní dermatitidě, exfoliativní dermatitidě, polékovém výsevu, syndromu palmoplantární erytrodysestezie, vyrážce, erytematózní vyrážce, generalizované vyrážce, makulární vyrážce, makulopapulózní vyrážce, papulózní vyrážce, papuloskvamózní vyrážce, svědivé vyrážce, pustulozní vyrážce, seborhoické dermatitidě, exfoliaci kůže, kožní toxicitě, kožním vředu, toxickém kožním výsevu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené údaje odrážejí expozici atezolizumabu u klinicky významných nežádoucích účinků v klinických studiích (viz bod 5.1.). Pokyny pro zvládnutí těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodech 4.2 a 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Pneumonitida se vyskytla u 3,1 % (68/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. U jednoho pacienta z celkového počtu 68 pacientů došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 3,5 měsíců (rozmezí 3 dny až 20,5 měsíců). Medián trvání byl 1,5 měsíce (rozmezí 0 dnů až 15,1+ měsíců; + označuje cenzorovanou hodnotu). Pneumonitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 10 (0,5 %) pacientů. Pneumonitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 1,6 % (34/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab.

Imunitně podmíněná hepatitida

Hepatitida se vyskytla u 0,3 % (7/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Medián do vzniku byl 1,1 měsíců (rozmezí 9 dnů až 7,9 měsíců). Medián trvání byl 1 měsíc (rozmezí 9 dnů až 1,9+ měsíců; + označuje cenzorovanou hodnotu). Hepatitida vedla k vysazení atezolizumabu u 2 (< 0,1 %) pacientů. Hepatitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,2 % (5/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab.

Imunitně podmíněná kolitida

Kolitida se vyskytla u 1,1 % (23/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Medián do vzniku byl 4 měsíce (rozmezí 15 dnů až 15,2 měsíců). Medián trvání byl 1,4 měsíce (rozmezí 3 dny až 17,8+ měsíců; + označuje cenzorovanou hodnotu). Kolitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 5 (0,2 %) pacientů. Kolitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,5 % (10/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Hypotyreóza se vyskytla u 4,7 % (101/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Medián do vzniku byl 5,5 měsíců (rozmezí 15 dnů až 31,3 měsíců). Hypertyreóza se vyskytla u 1,7 % (36/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Medián do vzniku byl 3,5 měsíců (rozmezí 21 dnů až 31,3 měsíců).

Insuficience nadledvin se vyskytla u 0,3 % (7/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Medián doby do vzniku byl 5,7 měsíců (rozmezí: 3 dny až 19 měsíců). Insuficience nadledvin vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,3 % (6/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab.

Zánět hypofýzy se vyskytl u < 0,1 % (1/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Doba do vzniku byla u těchto pacientů 13,7 měsíců.

Diabetes mellitus se vyskytl u 0,3 % (6/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Doba do vzniku byla v rozmezí 3 dnů až 6,5 měsíců. Diabetes mellitus vedl k ukončení podávání atezolizumabu u 1 (<0,1 %) pacienta.

Imunitně podmíněná meningoencefalitida

Meningitida se vyskytla u 0,1 % (3/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Doba do vzniku byla v rozmezí od 15 do 16 dnů. U všech 3 pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy a vysazení atezolizumabu.

Encefalitida se vyskytla u <0,1 % (2/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Doba do vzniku byla 14 a 16 dnů. Encefalitida vedla k vysazení atezolizumabu u 1 (< 0,1 %) pacienta. Encefalitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u <0,1 % (1/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab.

Imunitně podmíněné neuropatie

Syndrom Guillain-Barré a demyelinizující polyneuropatie se vyskytly u < 0,2 % (5/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Medián doby do vzniku byl 7 měsíců (rozmezí: 18 dnů až 8,1 měsíců). Medián trvání byl 4,6 měsíců (0+ dnů až 8,3 měsíců, + označuje cenzorovanou hodnotu). Syndrom Guillain- Barré vedl k vysazení atezolizumabu u 1 pacienta (<0,1 %). Syndrom Guillain- Barré vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytl u <0,1 % (2/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab.

Myastenický syndrom

Myastenia gravis se vyskytla u < 0,1 % (4/6000) pacientů ve všech klinických studiích s atezolizumabem u různých typů nádorů. Doba do vzniku se pohybovala mezi 20 dny až 4 měsíci. U všech 4 pacientů bylo podávání atezolizumabu ukončeno. Myastenický syndrom/myastenia gravis vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytly u < 0,1 % (3/6000) pacientů, kteří dostávali atezolizumab.

Imunitně podmíněná pankreatitida

Pankreatitida včetně zvýšení amylázy a lipázy se vyskytla u 0,5 % (10/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab na metastazující UK a NSCLC. Medián do vzniku byl 5,5 měsíců (rozmezí: 9 dnů až 16,9 měsíců). Medián trvání byl 19 dnů (rozmezí 3 dny až 11,2+ měsíců; + označuje cenzorovanou hodnotu). Pankreatitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u <0,1 % (2/2160) pacientů, kteří dostávali atezolizumab.

Imunitně podmíněná myokarditida

Myokarditida se vyskytla u < 0,1 % (2/8000) pacientů ve všech klinických studiích s atezolizumabem u různých typů nádorů. Doba do vzniku byla 18 a 33 dní. U obou pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy a vysazení atezolizumabu.

Imunogenita

Ve studii IMvigor210 bylo 43,9 % pacientů v jednom nebo více časových bodech po podání dávky pozitivně testováno na protilátky proti atezolizumabu (ATA). Ve studii OAK (GO28915) byla míra léčbou způsobených protilátek ATA 30,4 %. Všeobecně se zdálo, že pozitivita ATA nemá žádný klinicky relevantní dopad na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost.

Nejsou k dispozici žádné údaje umožňující vyvodit závěry o jakémkoli možném účinku neutralizujících protilátek.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Neexistují žádné informace o předávkování atezolizumabem.

V případě předávkování je nutné pacienty pečlivě sledovat na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1) může být exprimován na nádorových buňkách a/nebo na nádor infiltrujících imunitních buňkách a může přispívat k inhibici protinádorové imunitní odpovědi v nádorovém mikroprostředí. Vazba PD-L1 na PD-1 a B7.1 receptory nacházející se na T-buňkách a antigen prezentujících buňkách potlačuje cytotoxickou T-buněčnou aktivitu, proliferaci T-buněk a tvorbu cytokinů.

Atezolizumab je modifikovaná humanizovaná monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 (IgG1) proti ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-L1) s odstraněnou funkcí Fc domény, která se přímo váže na PD-L1 a poskytuje duální blokádu PD-1 a B7.1 receptorů. Tím uvolňuje inhibici imunitní odpovědi zprostředkované vazbou PD-L1/PD-1, čímž dochází k reaktivaci protinádorové imunitní odpovědi bez navození buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách. Atezolizumab neovlivňuje interakci PD-L2/PD-1, což umožňuje zachování inhibičních signálů zprostředkovaných PD-L2/PD-1.

Klinická účinnost a bezpečnost

Trvání léčby

U dosud neléčených pacientů byla léčba přípravkem Tecentriq povolena do progresse onemocnění. U dříve léčených pacientů v pivotních studiích byla léčba přípravkem Tecentriq povolena, dokud nedošlo ke ztrátě klinického přínosu, který je definován následujícími kritérii:

- Nepřítomnost příznaků (včetně zhoršení laboratorních hodnot [např. nová nebo zhoršená hyperkalcemie]) ukazující na jednoznačnou progresi onemocnění
- Žádné zhoršení výkonnostního stavu ECOG

- Nepřítomnost progresu nádoru v kritických anatomických místech (např. leptomeningeální onemocnění), které nelze snadno zvládnout a stabilizovat protokolem povolenými lékařskými zákroky před opakovaným podáním
- Prokázány klinický přínos/benefit na základě posouzení zkoušejícího lékaře

Uroteliální karcinom

IMvigor211 (GO29294): Randomizovaná studie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UK dříve léčených chemoterapií

Byla provedena otevřená, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie fáze III, (IMvigor211), za účelem posouzení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu ve srovnání s chemoterapií (zkoušejícím lékařem zvolený vinflunin, docetaxel, nebo paklitaxel) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UK, u nichž došlo k progresi v průběhu režimu obsahujícího platinu nebo po jeho skončení. Z této studie byli vyloučeni pacienti, u nichž bylo v anamnéze autoimunitní onemocnění; aktivní nebo kortikodependentní mozkové metastázy; podání živých, atenuovaných vakcín v průběhu 28 dnů před zařazením; a podání systémových imunostimulačních látek v průběhu 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních léčivých přípravků v průběhu 2 týdnů před zařazením. Posouzení nádoru bylo v prvních 54 týdnech prováděno každých 9 týdnů a poté každých 12 týdnů. Nádorové vzorky byly prospektivně posouzeny na expresi PD-L1 na nádor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a výsledky byly použity pro definování podskupin exprese PD-L1 pro níže popsané analýzy.

Bylo zařazeno celkem 931 pacientů. Pacienti byli randomizováni v poměru (1:1) k léčbě buď atezolizumabem nebo chemoterapií. Randomizace byla stratifikována podle chemoterapie (vinflunin oproti taxanu), stavu exprese PD-L1 na IC (< 5 % oproti ≥ 5%), počtu prognostických rizikových faktorů (0 oproti 1-3), a jaterních metastáz (ano oproti ne). Prognostické rizikové faktory zahrnovaly dobu od předchozí chemoterapie < 3 měsíce, výkonnostní stav ECOG > 0 a hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab byl podáván ve fixní dávce 1200 mg intravenózní infuzí každé 3 týdny. Nebyla povolena žádná redukce dávky. Pacienti byli léčeni do ztráty klinického přínosu posouzené zkoušejícím lékařem nebo do nepřijatelné toxicity. Vinflunin byl podáván v dávce 320 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Paclitaxel byl podáván v dávce 175 mg/m² intravenózní infuzí v průběhu 3 hodin 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Docetaxel byl podáván v dávce 75 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. U všech léčených pacientů byl medián trvání léčby 2,8 měsíců v rameni s atezolizumabem, 2,1 měsíců v ramenech s vinfluninem a paklitaxelem, a 1,6 měsíců v rameni s docetaxelem.

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění populace pro primární analýzu byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Medián věku byl 67 let (rozmezí: 31 až 88), a 77,1 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (72,1 %), 53,9 % v rameni s chemoterapií dostávalo vinflunin, 71,4 % pacientů mělo alespoň jeden špatný prognostický rizikový faktor a 28,8 % mělo při zahájení jaterní metastázy. Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (45,6 %) nebo 1 (54,4 %). Močový měchýř jako primární sídlo nádoru byl u 71,1 % pacientů a 25,4 % pacientů mělo uroteliální karcinom horního traktu. 24,2 % pacientů dostávalo pouze předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní léčbu obsahující platinu a došlo u nich k progresi v průběhu 12 měsíců.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii IMvigor211 je celkové přežití (OS). Sekundárními cílovými parametry účinnosti posuzovanými na základě zkoušejícím lékařem posuzovaných kritérií „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1“ jsou míra objektivní odpovědi (ORR), přežití bez progresu (PFS), a trvání odpovědi (DOR). Srovnání s ohledem na OS mezi léčebným ramenem a kontrolním ramenem v rámci populací IC2/3, IC1/2/3, a ITT (se záměrem léčit (Intention-to-treat), tj. všichni pacienti) bylo testováno pomocí postupu hierarchické fixní sekvence vycházející ze stratifikovaného log-rank testu na oboustranné 5% hladině následovně: krok 1) IC2/3 populace; krok 2) IC1/2/3 populace; krok 3) populace všech účastníků. Výsledky OS pro každý z 2. a 3. kroku

by mohly být formálně testovány na statistickou významnost pouze tehdy, pokud by výsledek předchozího kroku byl statisticky významný.

Medián sledování přežití je 17 měsíců. Primární analýza studie IMvigor211 nesplnila svůj primární cílový parametr OS. Atezolizumab neprokázal statisticky signifikantní přínos z hlediska přežití ve srovnání s chemoterapií u pacientů s dříve léčeným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem. Podle předem specifikovaného pořadí hierarchického testování byla nejprve testovaná populace IC2/3 s OS HR 0,87 (95% CI: 0,63, 1,21; medián OS 11,1 měsíců u atezolizumabu oproti 10,6 měsíců u chemoterapie). Stratifikovaná log-rank p-hodnota byla 0,41, a proto nejsou výsledky v této populaci považovány za statisticky významné. Následkem toho nemohly být provedeny žádné formální testy statistické významnosti pro OS u populace IC1/2/3 nebo populace všech účastníků, a výsledky těchto analýz by byly považovány za výzkumné. Klíčové výsledky v populaci všech účastníků jsou shrnuty v tabulce 3. Kaplan-Meierova křivka pro OS v populaci všech účastníků je uvedena na obrázku 1.

Tabulka 3: Souhrn účinnosti všech pacientů (IMvigor211)

Cílový parametr účinnosti	Atezolizumab n=467	Chemoterapie n=464
Primární cílový parametr účinnosti		
OS		
Počet úmrtí (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Medián doby do příhod (měsíce)	8,6	8,0
95% CI	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Stratifikovaný [‡] poměr rizika (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
p-hodnota**	0,0378	
12měsíční OS (%)*	39,2 %	32,4 %
Sekundární a výzkumné cílové parametry		
Zkoušejícím lékařem posouzený PFS (RECIST v1.1)		
Počet příhod (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	2,1	4,0
95% CI	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Stratifikovaný poměr rizika (95% CI)	1.10 (0,95; 1,26)	
Zkoušejícím lékařem posouzená ORR (RECIST v1.1) n=462		
Počet potvrzených respondérů (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Počet úplných odpovědí (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Počet částečných odpovědí (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Počet stabilních odpovědí (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
Zkoušejícím lékařem posouzené DOR (RECIST v1.1) n=62		
	n=62	n=62
Medián v měsících ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI=interval spolehlivosti; DOR=trvání odpovědi; ORR=míra objektivní odpovědi; OS=celkové přežití; PFS=přežití bez progresu; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

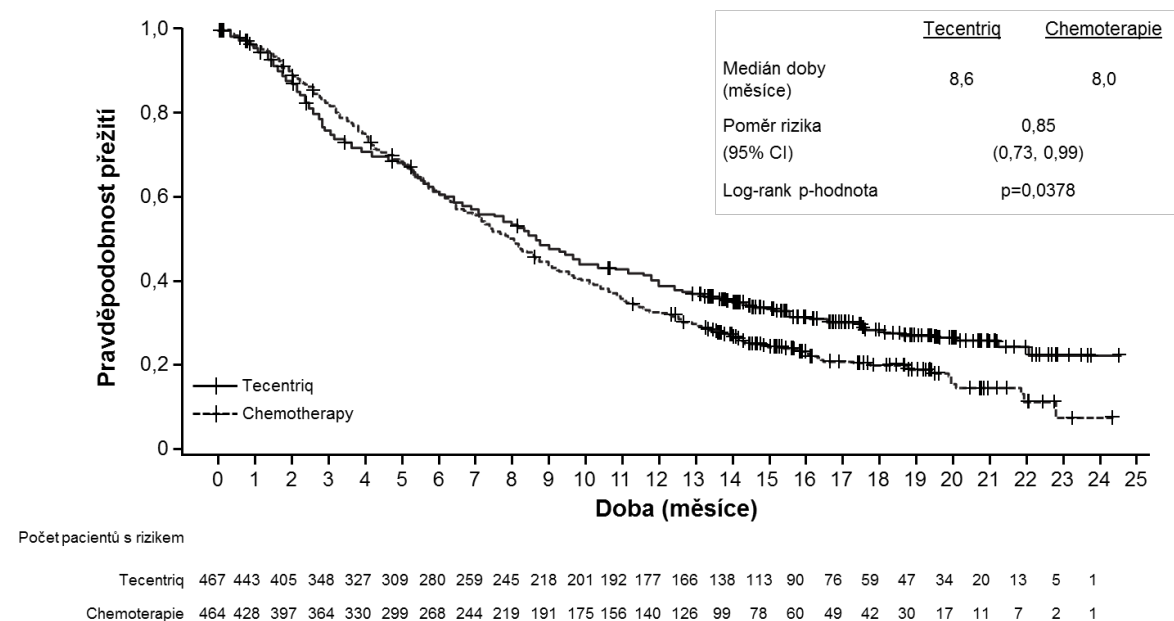
* Podle Kaplan-Meierova odhadu

‡ Stratifikováno podle chemoterapie (vinflunin oproti taxanu), stavu na IC (<5 % vs. ≥ 5 %), počtu prognostických rizikových faktorů (0 oproti 1-3), a jaterních metastáz (ano oproti ne).

** Podle stratifikovaného log-rank testu; poskytováno pouze pro deskriptivní účely; podle předem specifikované hierarchie analýzy nemůže být p-hodnota pro analýzu OS v populaci všech účastníků považována za statisticky významnou.

*** Odpovědi pokračovaly u 63 % respondérů v rameni s atezolizumabem a u 21 % respondérů v rameni s chemoterapií.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Jednoramenná studie u dříve neléčených pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří nejsou způsobilí pro léčbu cisplatinou a u pacientů s uroteliálním karcinomem dříve léčených chemoterapií

U pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UK (také označovaným jako uroteliální karcinom močového měchýře) bylo provedeno multicentrické, mezinárodní, dvoukohortové, jednoramenné klinické hodnocení fáze II, IMvigor210.

Studie zařadila celkem 438 pacientů a měla dvě kohorty pacientů. Do 1. kohorty byli zařazeni dosud neléčení pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UK, kteří byli nezpůsobilí nebo nevhodní pro léčbu chemoterapií na bázi cisplatinu nebo měli progresi onemocnění nejméně 12 měsíců po léčbě neadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapeutickou léčbou obsahující platinu. Do 2. kohorty byli zařazeni pacienti, kteří dostávali na lokálně pokročilý nebo metastazující UK alespoň jeden chemoterapeutický režim na bázi platiny nebo u nichž došlo v průběhu 12 měsíců léčby neoadjuvantním nebo adjuvantním chemoterapeutickým režimem obsahujícím platinu k progresi onemocnění.

V 1. kohortě bylo 119 pacientů léčeno atezolizumabem v dávce 1200 mg intravenózní infuzí jednou za 3 týdny do progresu onemocnění. Medián věku byl 73 let. Většina pacientů byli muži (81 %), a většina pacientů byli běloši (91 %).

V 1. kohortě bylo 45 pacientů (38 %) s výkonnostním stavem ECOG 0, 50 pacientů s výkonnostním stavem ECOG 1 a 24 pacientů (20 %) se skóre výkonnostního stavu ECOG 2, 35 pacientů (29 %) bez rizikových faktorů dle Bajorina (výkonnostní stav ECOG ≥ 2 a viscerální metastázy), 66 pacientů (56 %) s jedním rizikovým faktorem dle Bajorina a 18 pacientů (15 %) se dvěma rizikovými faktory dle Bajorina, 84 pacientů (71 %) s poruchou renálních funkcí (glomerulární filtrace [GFR] < 60 ml/min), a 25 pacientů (21 %) s jatrnými metastázami.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v 1. kohortě byla potvrzená míra objektivní odpovědi (ORR) posouzená nezávislým kontrolním zařízením (IRF) pomocí kritérií RECIST v1.1.

Primární analýza byla provedena, když u všech pacientů proběhlo alespoň 24 týdnů sledování. Medián trvání léčby byl 15 týdnů a medián trvání sledování přežití byl 8,5 měsíců u všech zařazených. Byly prokázány klinicky relevantní významné ORR posouzené IRF pomocí kritérií RECIST v1.1; avšak při porovnání s předem specifikovanou 10% mírou odpovědi u historických kontrol, nebylo u primárního cílového parametru dosaženo statické významnosti. Potvrzené ORR podle kritérií IRF-RECIST v1.1

byly 21,9 % (95% CI: 9,3; 40,0) u pacientů s expresí PD-L1 \geq 5 %, 18,8 % (95% CI: 10,9; 29,0) u pacientů s expresí PD-L1 \geq 1 %, a 19,3 % (95% CI: 12,7; 27,6) u všech zařazených. Medián trvání odpovědi (DOR) nebyl v žádné podskupině podle exprese PD-L1 ani u všech účastníků dosažen. OS nebylo zralé, přičemž poměr příhody na pacienta byl přibližně 40 %. Medián OS u všech podskupin pacientů (PD-L1 exprese \geq 5 % a \geq 1 %) a u všech zařazených byl 10,6 měsíců.

Byla provedena aktualizovaná analýza s mediánem trvání sledování přežití 17,2 měsíců u 1. kohorty a je shrnuta v tabulce 4. Medián trvání odpovědi (DOR) nebyl v žádné podskupině podle exprese PD-L1 ani u všech zařazených dosažen.

Tabulka 4: Souhrn aktualizované účinnosti (IMvigor210 1. kohorta)

Cílový parametr účinnosti	PD-L1 exprese u \geq 5% IC	PD-L1 exprese u \geq 1% IC	Všichni účastníci
ORR (posuzovaná IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Počet respondérů (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Počet úplných odpovědí (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95% CI	(3,5; 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Počet částečných odpovědí (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95% CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (posuzovaná IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacienti s událostí (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (posuzovaná IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienti s událostí (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienti s událostí (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Míra ročního OS (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

CI= interval spolehlivosti; DOR=trvání odpovědi; IC= nádor infiltruující imunitní buňky; IRF= nezávislé kontrolní zařízení; NE=nehodnotitelný/nebyl dosažen; ORR=míra objektivní odpovědi; OS=celkové přežití; PFS=přežití bez progresu; RECIST=kritéria posuzující odpověď u solidních nádorů v1.1.

Ve 2. kohortě byly společnými primárními cílovými parametry potvrzená ORR posuzovaná IRF pomocí kritérií RECIST v1.1 a zkoušejícím lékařem posuzovaná ORR podle modifikovaných kritérií RECIST (mRECIST). Atezolizumabem bylo léčeno 310 pacientů v dávce 1200 mg intravenózní infuzí jednou za 3 týdny do ztráty klinického přínosu. Primární analýza u 2. kohorty byla provedena, když u všech zařazených proběhlo alespoň 24 týdnů sledování. Studie splnila společně primární cílové parametry ve 2. kohortě, prokázala statisticky významné ORR posuzované IRF pomocí kritérií RECIST v1.1 a posuzované zkoušejícím lékařem pomocí kritérií mRECIST v porovnání s předem specifikovanou 10% mírou odpovědi u historických kontrol.

Byla také provedena analýza s mediánem trvání sledování přežití 21,1 měsíců u 2. kohorty. Potvrzená ORR podle kritérií IRF-RECIST v1.1 byly 28,0 % (95% CI: 19,5, 37,9) u pacientů s expresí PD-L1 \geq 5 %, 19,3 % (95% CI: 14,2, 25,4) u pacientů s expresí PD-L1 \geq 1 %, a 15,8 % (95% CI: 11,9, 20,4) u všech účastníků. Potvrzená ORR podle zkoušejícím lékařem posouzených kritérií mRECIST byla 29,0 % (95% CI: 20,4, 38,9) u pacientů s expresí PD-L1 \geq 5 %, 23,7 % (95% CI: 18,1, 30,1) u pacientů s expresí PD-L1 \geq 1 %, a 19,7 % (95% CI: 15,4, 24,6) u všech účastníků. Míra úplných

odpovědi podle kritérií IRF-RECIST v1.1 v populaci všech účastníků byla 6,1 % (95% CI: 3,7, 9,4). U 2. kohorty nebyl dosažen medián DOR v žádné podskupině podle exprese PD-L1, ani u všech zařazených, ale byl dosažen u pacientů s expresí PD-L1 < 1 % (13,3 měsíců; 95% CI 4,2; NE). Míra OS ve 12. měsíci byla 37 % u všech zařazených.

IMvigor130 (WO30070): Multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III atezolizumabu v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií s platinou u pacientů s neléčeným lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteriálním karcinmem

Na základě doporučení nezávislé komise pro kontrolu studijních dat (iDMC) bylo při časně kontrole přežívání zastaveno zařazování pacientů s nádory s nízkou expresí PD-L1 (< 5 % pozitivně se barvících imunitních buněk při imunohistochemickém vyšetření) do ramene s atezolizumabem v monoterapii, jakmile bylo u této podskupiny zjištěno snížené celkové přežití. iDMC nedoporučila žádnou změnu terapie pro pacienty, kteří již byli randomizováni do ramene s monoterapií a zahájili v něm léčbu. Žádné jiné změny nebyly doporučeny.

Nemalobuněčný karcinom plic

OAK (GO28915): Randomizovaná studie fáze III u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC dříve léčených chemoterapií

Byla provedena otevřená, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie fáze III, OAK, která posuzovala účinnost a bezpečnost atezolizumabu ve srovnání s docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u nichž došlo v průběhu léčby režimy obsahujícími platinu nebo po jejím skončení k progresi. Z této studie byli vyloučeni pacienti s anamnézou autoimunitního onemocnění, aktivních nebo na kortikosteroidech závislých metastáz v mozku, podání živé, atenuované vakcíny v průběhu 28 dnů před zařazením, podání systémových imunostimulačních látek v průběhu 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních léčivých přípravků v průběhu 2 týdnů před zařazením. Hodnocení nádoru byla v prvních 36 týdnech prováděna každých 6 týdnů a každých 9 týdnů poté. Vzorky nádoru byly prospektivně hodnoceny na expresi PD-L1 v nádorových buňkách (TC) a nádor infiltrujících imunitních buňkách (IC).

Bylo zařazeno celkem 1225 pacientů, přičemž populace pro primární analýzu byla tvořena dle plánu analýzy prvními 850 randomizovanými pacienty. Randomizace byla stratifikována podle míry exprese PD-L1 v IC, podle počtu předchozích chemoterapeutických režimů a podle histologie. Pacienti byli randomizováni v poměru (1:1) k léčbě atezolizumabem nebo docetaxelem.

Atezolizumab byl podáván jako fixní dávka 1200 mg intravenózní infuzí každé 3 týdny. Nebyla povolena žádná redukce dávky. Pacienti byli léčeni do ztráty klinického benefitu posouzeného zkoušejícím lékařem. Docetaxel byl podáván v dávce 75 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresse onemocnění. U všech léčených pacientů byl medián trvání léčby 2,1 měsíců v rameni s docetaxelem a 3,4 měsíců v rameni s atezolizumabem.

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění v populaci pro primární analýzu byly dobře vyvážené mezi oběma léčebnými rameny. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 33 až 85), a 61 % pacientů byli muži. Většina pacientů byla bělochů (70 %). Přibližně tři čtvrtiny pacientů měli histologicky neskvamózní onemocnění (74 %), 10 % mělo známou EGFR mutaci, 0,2 % mělo známá přeskupení ALK, 10 % mělo mozkové metastázy při zahájení a většina pacientů byli současní nebo dřívější kuřáci (82 %). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (37 %) nebo 1 (63 %). Sedmdesát pět procent pacientů dostalo pouze jeden předchozí léčebný režim s platinou.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo OS. Klíčové výsledky této studie s mediánem sledování přežití 21 měsíců jsou shrnuty v tabulce 5. Kaplan-Meierovy křivky pro OS v populaci ITT jsou předloženy na obrázku 2. Obrázek 3 shrnuje výsledky OS v ITT a podskupinách podle PD-L1 a prokazuje přínos z hlediska OS u atezolizumabu ve všech podskupinách včetně těch s expresí PD-L1 < 1 % v TC a IC.

Tabulka 5: Souhrn účinnosti v populaci pro primární analýzu (všichni zařazení)* (OAK)

Primární parametr účinnosti	Atezolizumab n=425	Docetaxel n=425
Primární parametr účinnosti		
OS		
Počet úmrtí (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Medián doby do událostí (měsíce)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifikovaný [‡] poměr rizika (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-hodnota**	0,0003	
12měsíční OS (%)*	218 (55 %)	151 (41 %)
18měsíční OS (%)*	157 (40 %)	98 (27 %)
Sekundární cílové parametry		
Zkoušejícím lékařem hodnocené PFS (RECIST v1.1) n=425		
Počet událostí (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifikovaný poměr rizika (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
Zkoušejícím lékařem hodnocená ORR (RECIST v1.1) n=425		
Počet respondérů (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Zkoušejícím lékařem hodnocené DOR (RECIST v1.1) n=58		
Medián v měsících	16,3	6,2
95% CI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

CI= interval spolehlivosti; DOR=trvání odpovědi; NE=nehodnotitelný/nebyl dosažen; ORR=míra objektivní odpovědi; OS=celkové přežití; PFS=přežití bez progresse; RECIST=Kritéria pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů v1.1; TC = nádorové buňky.

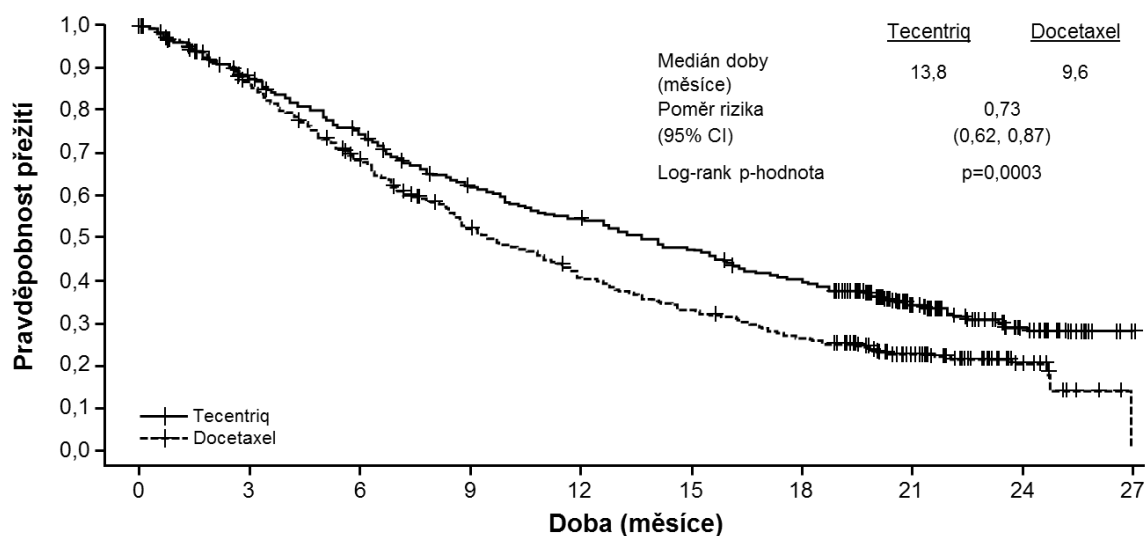
* Populace pro primární analýzu se skládá z prvních 850 randomizovaných pacientů.

[‡]Stratifikováno podle exprese PD-L1 v nádor infiltrujících imunitních buňkách, počtu předchozích chemoterapeutických režimů a histologie

** Vychází ze stratifikovaného log-rank testu

*** Vychází z odhadů Kaplan-Meierovy křivky

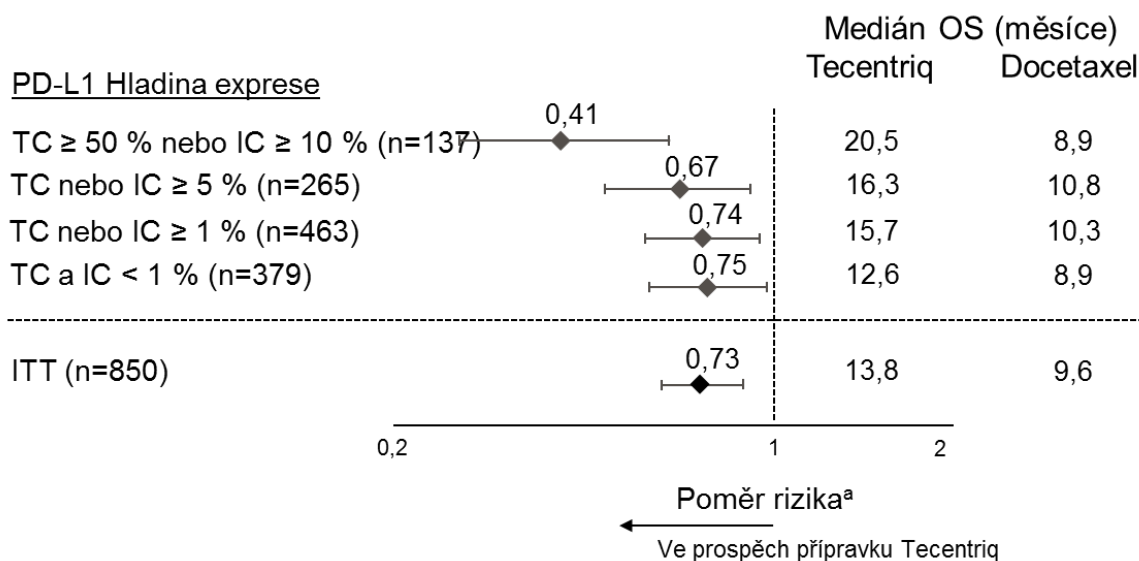
Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití v populaci pro primární analýzu (všichni účastníci)



Počet pacientů s rizikem																												
Tecentriq	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Docetaxel	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3	

Poměr rizika je stanoven na základě stratifikovaného Cox modelu, p-hodnota je stanovena na základě stratifikovaného log-rank testu.

Obrázek 3: Stromový graf celkového přežití podle exprese PD-L1 v populaci pro primární analýzu (OAK)



^a Stratifikovaný poměr rizika (HR) pro ITT a TC nebo IC ≥ 1 %. Nestratifikovaný HR pro ostatní podskupiny.

U atezolizumabu bylo ve srovnání s docetaxelem pozorováno zlepšení OS jak u pacientů s neskvamózním NSCLC (poměr rizika [HR] 0,73, 95% CI: 0,60; 0,89; medián OS 15,6 oproti 11,2 měsíců u atezolizumabu, respektive docetaxelu) a u pacientů se skvamózním NSCLC (HR 0,73, 95% CI: 0,54; 0,98; medián OS 8,9 oproti 7,7 měsícům u atezolizumabu, respektive docetaxelu). Pozorované zlepšení OS bylo prokázáno konzistentně napříč podskupinami pacientů včetně těch

s mozkovými metastázami při zařazení (HR 0,54, 95% CI: 0,31; 0,94; medián OS 20,1 oproti 11,9 měsícům u atezolizumabu, respektive docetaxelu) a pacientů, kteří nikdy nekouřili (HR 0,71, 95% CI: 0,47; 1,08; medián OS 16,3 oproti 12,6 měsíců u atezolizumabu, respektive docetaxelu). Avšak u pacientů s EGFR mutacemi nebylo zlepšení OS u atezolizumabu ve srovnání s docetaxelem prokázáno (HR 1,24, 95% CI: 0,71; 2,18; medián OS 10,5 oproti 16,2 měsícům u atezolizumabu, respektive docetaxelu).

U atezolizumabu bylo pozorováno prodloužení doby do zhoršení pacientem hlášené bolesti na hrudi měřenou pomocí EORTC QLQ-LC13 ve srovnání s docetaxelem (HR 0,71, 95% CI: 0,49; 1,05; medián nebyl dosažen ani v jednom ramenu). Doba do zhoršení dalších příznaků rakoviny plic (tj. kašle, dušnosti a bolesti v paži/rameni) měřená pomocí EORTC QLQ-LC13 byla u atezolizumabu a docetaxelu podobná. Tyto výsledky mají být interpretovány s vědomím, že se jedná o otevřenou studii.

POPLAR (GO28753): Randomizovaná studie fáze II u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC dříve léčených chemoterapií

Byla provedena multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, otevřená, kontrolovaná klinická studie fáze II POPLAR u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u nichž došlo v průběhu nebo po léčbě režimem obsahujícím platinu k progresi bez ohledu na expresi PD-L1. Primárním výsledkem účinnosti bylo celkové přežití. Celkem 287 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 k léčbě buď atezolizumabem (1200 mg intravenózní infuzí jednou za 3 týdny do ztráty klinického benefitu/přínosu) nebo docetaxelem (75 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění). Randomizace byla stratifikována podle míry exprese PD-L1 v IC, počtu předchozích chemoterapeutických režimů a podle histologie. Aktualizovaná analýza s celkem pozorovanými 200 úmrtími a mediánem sledování přežití 22 měsíců ukázala medián OS 12,6 měsíců u pacientů léčených atezolizumabem oproti 9,7 měsícům u pacientů léčených docetaxelem (HR 0,69, 95% CI: 0,52, 0,92). ORR bylo 15,3 % oproti 14,7 % a medián DOR byl 18,6 měsíců oproti 7,2 měsícům u atezolizumabu, respektive docetaxelu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předkládat výsledky studií s přípravkem TECENTRIQ u všech dílčích souborů pediatrické populace v léčbě maligních neoplázií (s výjimkou nádorů centrálního nervového systému, neoplázií hematopoetické a lymfoidní tkáně) (informace o pediatrickém použití naleznete v bodě 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice vůči atezolizumabu stoupala v dávkovém rozmezí od 1 mg/kg do 20 mg/kg včetně fixní dávky 1200 mg podávané každé 3 týdny proporcionálně k dávce. Populační analýza, která zahrnovala 472 pacientů, popsala farmakokinetiku atezolizumabu pro dávkové rozmezí: 1 až 20 mg/kg s lineárním dvoukompartmentovým modelem rozložení s eliminací prvního řádu. Analýza populační farmakokinetiky ukazuje, že rovnovážného stavu je dosaženo po 6 až 9 týdnech (2 až 3 cyklech) opakovaného podávání. Systémová akumulace v ploše/uvnitř plochy pod křivkou, maximální a nejnižší koncentrace byly 1,91, 1,46 a 2,75násobné v tomto pořadí.

Absorpce

Atezolizumab se podává v intravenózní infuzi. Studie s jinou cestou podání nebyly prováděny.

Distribuce

Analýza populační farmakokinetiky ukazuje, že u typického pacienta je distribuční objem centrálního kompartmentu 3,28 litru a objem v rovnovážném stavu je 6,91 litru.

Biotransformace

Metabolismus atezolizumabu nebyl přímo studován. Protilátky jsou odstraňovány hlavně katabolicky.

Eliminace

Analýza populační farmakokinetiky ukazuje, že clearance atezolizumabu je 0,200 l/den a typický terminální eliminační poločas je 27 dní.

Zvláštní populace

Podle populační PK analýzy a analýzy expozice- odpověď neměly věk (21-89 let), region nebo etnická příslušnost, porucha funkce ledvin, lehká porucha funkce jater, míra/stupeň exprese PD-L1 nebo výkonnostní stav ECOG žádný účinek na farmakokinetiku atezolizumabu. Tělesná hmotnost, pohlaví, pozitivita ATA, hladiny albuminu a nádorová nálož mají statisticky významný, ale nikoliv klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku atezolizumabu. Nedoporučují se žádné úpravy dávky.

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u starších pacientů. Účinek věku na farmakokinetiku atezolizumabu byl posuzován v analýze populační farmakokinetiky. Na základě analýzy pacientů ve věkovém rozmezí 21-89 let (n=472) s mediánem věku 62 let nebylo zjištěno, že by věk byl významnou proměnnou ovlivňující farmakokinetiku atezolizumabu. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice atezolizumabu mezi pacienty < 65 let (n=274), pacienty mezi 65- 75 lety (n=152) a pacienty >75 let (n=46) (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie zkoumající farmakokinetiku atezolizumabu u dětí nebo dospívajících.

Porucha renálních funkcí

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u pacientů s poruchou renálních funkcí. V analýze populační farmakokinetiky nebyly nalezeny žádné klinicky významné rozdíly v clearance atezolizumabu u pacientů s lehkou (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 60 až 89 ml/min/1,73 m²; n=208) nebo středně těžkou (eGFR 30 až 59 ml/min/1,73 m²; n=116) poruchou renálních funkcí ve srovnání s pacienty s normálními (eGFR vyšší než nebo rovnající se 90 ml/min/1,73 m²; n=140) renálními funkcemi. Pouze několik pacientů mělo těžkou poruchu renálních funkcí (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²; n=8) (viz bod 4.2). Účinek těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku atezolizumabu není znám.

Porucha jaterních funkcí

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u pacientů s poruchou jaterních funkcí. V analýze populační farmakokinetiky nebyly nalezeny žádné klinicky významné rozdíly v clearance atezolizumabu u pacientů s lehkou poruchou jaterních funkcí (bilirubin \leq ULN a AST > ULN nebo bilirubin > 1,0 až 1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST, n= 71) a normálními jaterními funkcemi (bilirubin a AST \leq ULN, n= 401). Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s buď středně těžkou, nebo těžkou poruchou jaterních funkcí. Porucha jaterních funkcí byla definovaná podle kritérií jaterní dysfunkce National Cancer Institute (NCI) (viz bod 4.2). Účinek středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater (bilirubin > 1,5násobek až 3násobek ULN a jakákoli hodnota AST nebo bilirubin \geq 3násobek ULN a jakákoli hodnota AST) na farmakokinetiku atezolizumabu není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity stanovující kancerogenní potenciál atezolizumabu.

Mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie mutagenity stanovující mutagenní potenciál atezolizumabu. Neočekává se však, že monoklonální protilátka alterují DNA nebo chromosomy.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility s atezolizumabem; avšak do studie chronické toxicity bylo zařazeno posouzení samců a samicích reprodukčních orgánů makaků jávských. Podávání atezolizumabu opičím samicím jednou týdně v odhadované AUC přibližně 6x převyšující AUC u pacientů, kteří dostávají doporučenou dávku, způsobilo nepravidelný vzorec menstruačního cyklu a chybění nově tvořených luteálních tělísek v ováriích, které byly reverzibilní. Nebyl pozorován žádný účinek na mužské reprodukční orgány.

Teratogenita

Nebyly provedeny žádné reprodukční studie nebo studie teratogenity u atezolizumabu. Studie u zvířat prokázaly, že inhibice dráhy PD-L1/PD-1 může vést k imunitně podmíněné rejekci vyvíjejícího se plodu, která má za následek úmrtí plodu. Očekává se, že podávání atezolizumabu může způsobit poškození plodu včetně embryofetálního úmrtí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Ledová kyselina octová
Sacharóza
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu nepřesahující 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 24 hodin při teplotě ≤ 30 °C od doby přípravy.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti

uživatele a doba a podmínky uchovávání přípravku by neměly přesahovat 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě (≤ 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (sklo třídy I) s uzávěrem z butylové pryže obsahující 20 ml roztoku.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Tecentriq neobsahuje žádné antimikrobiální látky. Při přípravě infuzního roztoku proto musí být zajištěna sterilita a přípravu musí provádět zdravotnický pracovník. Neprotřepávejte.

Pokyny pro naředění

Z injekční lahvičky je třeba odebrat dvacet ml koncentráту přípravku Tecentriq a naředit do 250 ml PVC, polyetylenového (PE) nebo polyolefinového infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Po naředění má jeden ml roztoku obsahovat přibližně 4,4 mg přípravku Tecentriq (1200 mg/270 ml). Vak má být jemně převrácen, aby se roztok promíchal a zabránilo se napěnění. Jakmile je infuze připravena, má být podána okamžitě (viz bod 6.3).

Léčivé přípravky pro parenterální použití je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy. Pokud jsou pozorovány částice nebo změna barvy, nesmí se roztok použít.

Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi přípravkem Tecentriq a infuzními intravenózními vaky s povrchy z polyvinylchloridu (PVC), polyetylenu (PE) nebo polyolefinu (PO), které přicházejí do kontaktu s přípravkem. Dále nebyly pozorovány žádné inkompatibility s membránami in-line filtrů složenými z polyetersulfonu nebo polysulfonu, a infuzními sety a dalšími infuzními pomůckami složenými z PVC, PE, polybutadienu, nebo polyeteruretanu. Použití membrán in-line filtrů je dobrovolné.

Likvidace

Je třeba minimalizovat uvolňování přípravku Tecentriq do životního prostředí. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1220/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilej
Švýcarsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Tecentriq na trh se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) v každém členském státě musí dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních medií, způsobu distribuce a dalších aspektů programu.

Edukační program je zaměřen na zvyšování povědomí a poskytování informací o známkách a příznacích některých významných zjištěných rizik atezolizumabu, včetně imunitně mediovaných reakcí - pneumonitidou, hepatitidou, kolitidou, hypothyreózou, hyperthyreózou, nedostatečností nadledvin, hypofyzitidou, diabetes mellitus 1. typu, neuropatií, meningoencefalitidou, pankreatitidou a reakcemi spojenými s infuzí a jak tato rizika zvládnout.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Tecentriq uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat a užívat přípravek Tecentriq, přístup k těmto edukačním materiálům:

- Edukační materiál pro lékaře
- Karta pacienta

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhr údajů o přípravku
- Příručku pro zdravotnické pracovníky
- **Příručka pro zdravotnické pracovníky** má obsahovat následující nejdůležitější sdělení:
- Relevantní informace (např. závažnost, četnost, čas do nástupu, případně reverzibilita) o následujících významných rizicích souvisejících s používáním přípravku Tecentriq:
 - Imunitně podmíněná hepatitida
 - Imunitně podmíněná pneumonitida
 - Imunitně podmíněná kolitida
 - Imunitně podmíněná pankreatitida
 - Imunitně podmíněné endokrinopatie (diabetes mellitus I. typu, hypothyreóza, hyperthyreóza, nedostatečnost nadledvin a hypofyzitida)
 - Imunitně podmíněné neuropatie (syndrom Guillain-Barre, myastenický syndrom/myasthenia gravis)
 - Imunitně podmíněná meningoencefalitida
 - Imunitně podmíněná myokarditida
 - Reakce související s infuzí
- Popis známek a příznaků imunitně podmíněných nežádoucích účinků
- Podrobnosti o tom, jak minimalizovat významná rizika prostřednictvím náležitého monitoringu a léčby.
- Nezbytnost poskytnout Kartu pacienta všem pacientům, kteří používají přípravek Tecentriq a seznámit je s nutností předložit ji všem zdravotníkům, kteří by pacienta mohli léčit.
- Připomenutí poučit pacienty/ošetřovatele o příznacích imunitně podmíněných nežádoucích účincích a o nutnosti tyto nežádoucí účinky bezodkladně nahlásit ošetřujícímu lékaři.
- **Karta pacienta** musí obsahovat následující klíčové informace:
 - Stručný úvod k atezolizumabu (indikace a účel této karty)
 - Informace, že atezolizumab může během léčby nebo i po ní způsobit závažné nežádoucí účinky, které je třeba okamžitě léčit
 - Popis hlavních známek a příznaků následujících významných rizik a upozornění na to, že je důležité okamžitě informovat ošetřujícího lékaře v případě, že se příznaky vyskytnou, přetrvávají nebo se zhoršují:
 - Imunitně podmíněná hepatitida
 - Imunitně podmíněná pneumonitida
 - Imunitně podmíněná kolitida
 - Imunitně podmíněná pankreatitida

- Imunitně podmíněné endokrinopatie (diabetes mellitus I. typu, hypothyreóza, hyperthyreóza, nedostatečnost nadledvin a hypofyzitida)
- Imunitně podmíněné neuropatie (syndrom Guillain-Barre, myastenický syndrom / myasthenia gravis)
- Imunitně podmíněná meningoencefalitida
- Imunitně podmíněná myokarditida
- Reakce související s infuzí
- Výstražné sdělení, že je nutná bezodkladná konzultace s lékařem, pokud se objeví některé z uvedených známek a příznaků, a že je důležité, aby se nepokoušeli sami sebe léčit.
- **Připomenutí** nutnosti nosit Kartu pacienta neustále u sebe a ukázat ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který by mohl pacienta léčit.
 - Karta má také obsahovat místo pro vyplnění kontaktních údajů lékaře a má zahrnovat výstražné upozornění pro zdravotnické pracovníky léčící pacienta při jakékoli příležitosti, včetně naléhavých případů, že pacient používá přípravek Tecentriq.

· **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem dalšího hodnocení účinnosti atezolizumabu při léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, předloží držitel rozhodnutí o registraci (MAH) závěrečné výsledky OS studie IMvigor 210.	Předložení výsledků studie: 30. června 2019
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem dalšího hodnocení účinnosti atezolizumabu ve srovnání s chemoterapií druhé/třetí linie léčby u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, předloží držitel rozhodnutí o registraci (MAH) závěrečný CSR studie IMvigor 211.	Předložení výsledků studie: 31. května 2019
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem zhodnocení účinnosti atezolizumabu v monoterapii versus atezolizumab plus karboplatina/gemcitabin versus placebo plus cisplatina/gemcitabin u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří jsou vhodnými nebo nevhodnými pacienty pro léčbu platinou, držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží závěrečný CSR studie IMvigor130.	Předložení výsledků studie: 31. července 2021

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 20 ml injekční lahvička s koncentrátem obsahuje atezolizumabum 1200 mg. Po naředění obsahuje 1 ml roztoku přibližně atezolizumabum 4,4 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, ledová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1200 mg/20 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Injekční lahvičku neprotřepávejte

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1220/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tecentriq 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok.
atezolizumabum
Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1200 mg/20 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tecentriq 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok atezolizumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Tecentriq a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tecentriq používat
3. Jak se přípravek Tecentriq používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tecentriq uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tecentriq a k čemu se používá

Co je přípravek Tecentriq

Přípravek Tecentriq je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku atezolizumab. Patří do skupiny léků nazvaných „monoklonální protilátky“. Monoklonální protilátky jsou typem bílkovin vytvořených tak, aby rozpoznávaly konkrétní cíle v těle a navázaly se na ně.

K čemu se přípravek Tecentriq používá

Přípravek Tecentriq se používá k léčbě dospělých s:

- nádorovým onemocněním, které postihuje močový měchýř a močový systém nazvaným „urotelální karcinom“ – používá se, pokud se toto nádorové onemocnění:
 - rozšíří do dalších částí těla
 - vrátí zpět po předchozí léčbě
 - nebo pokud nemůžete dostávat léčbu cisplatinou a Váš lékař vyšetřil nádorovou tkáň a zjistil přítomnost vysoké hladiny bílkoviny nazývané ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1).
- nádorovým onemocněním, které postihuje plíce, nazvaným nemalobuněčný karcinom plic – používá se, pokud se toto nádorové onemocnění:
 - rozšíří do dalších částí těla
 - vrátí zpět po předchozí léčbě.

Jak přípravek Tecentriq působí

Přípravek Tecentriq působí tak, že se naváže na konkrétní bílkovinu ve Vašem těle nazvanou “Ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1)”. Tato bílkovina potlačuje činnost imunitního (obraného) systému v těle, tím chrání nádorové buňky před zabitím imunitními buňkami. Tím, že se přípravek

Tecentriq naváže na tuto bílkovinu, pomáhá imunitnímu systému v boji s Vaším nádorovým onemocněním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tecentriq používat

Přípravek Tecentriq Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na atezolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před zahájením léčby přípravkem Tecentriq se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Tecentriq se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá vlastní buňky)
- Vám bylo řečeno, že se Vaše nádorové onemocnění rozšířilo do mozku
- u Vás v minulosti došlo k zánětu plic (nazvanému pneumonitida)
- máte, nebo jste měl(a) chronický virový zánět jater včetně žloutenky (hepatitidy) typu B (HBV) nebo žloutenky typu C (HCV)
- máte infekci virem lidské imunodeficiencie (HIV) nebo syndrom získané lidské imunodeficiencie (AIDS)
- jste měl(a) těžké nežádoucí účinky způsobené jinou léčbou protilátkami, které pomáhají Vašemu tělu bojovat s nádorovým onemocněním
- jste dostával(a) léky povzbuzující Váš imunitní systém
- jste dostával(a) léky tlumící Váš imunitní systém
- jste dostal(a) živou, oslabenou vakcínu

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se před zahájením léčby přípravkem Tecentriq se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Tecentriq může způsobovat některé nežádoucí účinky, které musíte okamžitě oznámit svému lékaři. Mohou nastat týdny nebo měsíce po poslední dávce. Pokud zaznamenáte některé z níže uvedených příznaků, oznamte to okamžitě svému lékaři:

- zánět plic (pneumonitida): příznaky mohou zahrnovat nový vznik kašle, dušnosti a bolesti na hrudi, nebo jejich zhoršení
- zánět jater (hepatitida): příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže nebo očí, pocit na zvracení, zvracení, krvácení nebo vznik modřin, tmavou moč a bolest břicha
- zánět střev (kolitida): příznaky mohou zahrnovat průjem (vodnatou, řídkou nebo měkkou stolici), krev ve stolici a bolest břicha
- zánět štítné žlázy, nadledvin a podvěsku mozku (hypotyreóza, hypertyreóza, nedostatečnost nadledvin nebo zánět podvěsku mozkového): příznaky mohou zahrnovat únavu, úbytek tělesné hmotnosti, nárůst tělesné hmotnosti, změny nálad, vypadávání vlasů, zácpu, závratě, bolest hlavy, nadměrnou žízeň, nadměrné močení a poruchy zraku
- cukrovka (diabetes) 1. typu včetně kyselin v krvi vytvářených v důsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza): příznaky mohou zahrnovat větší hlad nebo žízeň než obvykle, potřebu častěji močit, úbytek tělesné hmotnosti a únavu
- zánět mozku (encefalitida) nebo zánět blan pokrývajících míchu a mozek (meningitida): příznaky mohou zahrnovat ztuhlost krku, bolest hlavy, horečku, zimnici, zvracení, přecitlivělost na světlo, zmatenost a ospalost
- zánět nebo onemocnění nervů (neuropatie): příznaky mohou zahrnovat svalovou slabost a necitlivost, mravenčení rukou a nohou
- zánět slinivky břišní (pankreatitida): příznaky mohou zahrnovat bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení

- zánět srdečního svalu (myokarditida): symptomy mohou zahrnovat dušnost (zkrácený dech), sníženou odolnost vůči tělesné zátěži, pocit únavy, bolesti na hrudi, otoky kotníků nebo nohou, nepravidelný srdeční tep a mdloby
- závažné reakce související s infuzí (reakce vyskytující se v průběhu podávání infuze nebo během jednoho dne po jejím podání) mohou zahrnovat horečku, zimnici, dušnost a zčervenání.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených příznaků, oznamte to okamžitě svému lékaři.

Nepokoušejte se sám(sama) léčit jinými léky. Váš lékař Vám může:

- Dát další léky k zabránění komplikacím a zmírnění příznaků.
- Oddálit podání další dávky přípravku Tecentriq.
- Ukončit léčbu přípravkem Tecentriq.

Testy a vyšetření

Před začátkem léčby lékař zkontroluje Váš celkový zdravotní stav. V průběhu léčby Vám budou rovněž prováděna vyšetření krve.

Použití u dětí a dospívajících

Tento léčivý přípravek se nemá podávat dětem nebo dospívajícím pacientům mladším než 18 let, protože nejsou k dispozici žádné informace o účincích přípravku Tecentriq v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Tecentriq

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To zahrnuje i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a rostlinné přípravky.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, nebo pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.
- Jestliže jste těhotná, nebude Vám podáván přípravek Tecentriq, pokud to Váš lékař nebude považovat za nutné. Je to proto, že účinek přípravku Tecentriq u těhotných žen není znám – je možné, že by mohl poškodit Vaše nenarozené dítě.
- Pokud můžete otěhotnět, musíte používat účinnou ochranu proti početí;
 - po dobu léčby přípravkem Tecentriq a
 - 5 měsíců po poslední dávce.
- Ihned informujte svého lékaře, pokud byste během léčby přípravkem Tecentriq otěhotněla.

Kojení

Není známo, jestli přípravek Tecentriq přechází do mateřského mléka. Zeptejte se svého lékaře, zda byste měla přestat kojít nebo zda byste měla ukončit léčbu přípravkem Tecentriq.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Tecentriq má slabý vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže se u Vás projeví únava, neříd'te nebo neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

3. Jak se přípravek Tecentriq používá

Přípravek Tecentriq Vám podá lékař, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění, v nemocnici nebo na klinice.

Jaká dávka přípravku Tecentriq se podává

Doporučená dávka přípravku je 1200 miligramů (mg) jednou za tři týdny.

Jak se přípravek Tecentriq podává

Přípravek Tecentriq se podává formou kapací infuze do žíly (intravenózní neboli nitrožilní infuze).

Vaše první infuze bude podávána po dobu 60 minut.

- Lékař Vás bude během první infuze pečlivě sledovat.
- Pokud nebudete mít při první infuzi reakci na infuzi, budou Vám další infuze podávány po dobu 30 minut.

Jak dlouho trvá léčba

Lékař Vám bude podávat přípravek Tecentriq, dokud z něj nepřestanete mít prospěch. Jeho podávání však může být ukončeno, pokud by nežádoucí účinky začaly způsobovat příliš problémů.

Pokud vynecháte dávku přípravku Tecentriq

Pokud vynecháte návštěvu, sjednejte si okamžitě další. Aby byla léčba plně účinná, je velmi důležité pokračovat v podávání infuzí.

Pokud přestanete dostávat přípravek Tecentriq

Neukončujte léčbu přípravkem Tecentriq bez předchozí domluvy s lékařem. Je to proto, že ukončení léčby může zastavit působení léku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte okamžitě lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte jakýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, nebo pokud se zhorší. Mohou nastat týdny nebo měsíce po Vaší poslední dávce. Nepokoušejte se sám(sama) léčit jinými léky:

V klinických studiích s přípravkem Tecentriq byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- horečka
- pocit na zvracení
- zvracení
- pocity velké únavy bez energie (únava)
- nedostatek energie
- svědění kůže
- průjem
- bolest kloubů
- vyrážka
- nechutenství
- dušnost

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- zánět plic
- nízké hladiny kyslíku, které mohou způsobit dušnost jako následek zánětu plic (pneumonitida)
- bolest břicha
- zvýšené jaterní enzymy (prokázané při testech) – mohou být příznakem zánětu jater
- polykací potíže
- krevní testy prokazující nízké hladiny draslíku (hypokalemie) nebo sodíku (hyponatremie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza)
- alergická reakce (s infuzí související reakce nebo přecitlivělost)
- onemocnění podobné chřipce
- bolest ve svalech a kostech
- zimnice
- zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza)
- zánět střev
- nízký počet destiček, který může způsobit, že se Vám budou snadněji tvořit modřiny nebo budete krvácet
- ucpaní nosu (překrvení nosní sliznice)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- zánět jater
- zánět slinivky břišní
- necitlivost nebo ochrnutí – může se jednat o příznaky syndromu „Guillain Barré“
- zánět blan pokrývajících míchu a mozek
- nízké hladiny hormonů nadledvin
- cukrovka 1. typu
- vysoké hladiny lipázy – může být příznak zánětu slinivky břišní (prokázané v krevních testech)

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

- zánět srdečního svalu
- zánět mozku
- myastenia gravis – onemocnění, které může způsobit svalovou slabost
- zánět podvěsku mozkového, žlázy, která je umístěna na spodině mozku
- vysoké hladiny amylázy - může být příznak zánětu slinivky břišní (prokázané v krevních testech)

Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, nebo pokud se zhorší, oznamte to okamžitě svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tecentriq uchovávat

Přípravek Tecentriq je uchováván zdravotnickými pracovníky v nemocnici nebo na klinice. Pokyny pro uchovávání jsou následující:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku lahvičky za „Použitelné do:“ nebo „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem
- Naředěný roztok nesmí být uchováván po dobu delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud je zakalený, zbarvený nebo obsahuje částice

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zdravotnický pracovník, který o Vás pečuje, zlikviduje všechny léky, které již nebudou používány. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tecentriq obsahuje

- Léčivou látkou je atezolizumabum. Jeden ml obsahuje atezolizumabum 60 mg. Injekční lahvička obsahuje atezolizumabum 1200 mg (ve 20 ml).
- Dalšími složkami jsou histidin, ledová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak přípravek Tecentriq vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tecentriq je koncentrát pro infuzní roztok. Je to čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina. Přípravek Tecentriq je dodáván v balení obsahujícím 1 skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické odborníky:

Pokyny pro naředění

Z injekční lahvičky je třeba odebrat dvacet ml koncentráту přípravku Tecentriq a naředit do 250 ml PVC, polyetylenového (PE) nebo polyolefinového infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Po naředění má jeden ml roztoku obsahovat přibližně 4,4 mg přípravku Tecentriq (1200 mg/270 ml). Vak má být jemně převrácen, aby se roztok promíchal a zabránilo se napěnění. Jakmile je infuze připravena, má být podána okamžitě (viz bod 6.3).

Léčivé přípravky pro parenterální použití je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy. Pokud jsou pozorovány částice nebo změna barvy, nesmí se roztok použít.

Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi přípravkem Tecentriq a infuzními intravenózními vaky s povrchy z polyvinylchloridu (PVC), polyetylenu (PE) nebo polyolefinu (PO), které přicházejí do kontaktu s přípravkem. Dále nebyly pozorovány žádné inkompatibility s membránami in-line filtrů složenými z polyetersulfonu nebo polysulfonu, a infuzními sety a dalšími infuzními pomůckami složenými z PVC, PE, polybutadienu, nebo polyeteruretanu. Použití membrán in-line filtrů je dobrovolné.

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu nepřevyšující 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 24 hodin při teplotě ≤ 30 °C od doby přípravy.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba a podmínky uchovávání přípravku by neměly přesahovat 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě (≤ 25 °C).

Způsob podání

Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Infuze přípravku Tecentriq nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus.

Úvodní dávka přípravku Tecentriq musí být podána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následné infuze podávány po dobu 30 minut.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.