

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 20 ml fiolka koncentratu zawiera 1200 mg atezolizumabu\*.

Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6), jeden ml roztworu zawiera około 4,4 mg atezolizumabu.

\*Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1), wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty płyn, bezbarwny do lekko żółtawego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC):

- po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub
- u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 5\%$  (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z mutacjami aktywującymi EGFR lub ALK-pozytywnymi mutacjami w guzie przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również leczenie ukierunkowane molekularnie (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

#### Oznaczenie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rozsiałym rakiem urotelialnym (UC)

Pacjenci z uprzednio nieleczonym UC powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem (patrz punkt 5.1).

## Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 1200 mg, podawana dożylnie co trzy tygodnie.

### *Czas trwania leczenia*

Zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Tecentriq do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta (patrz punkt 5.1) lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

### *Opóźnienie lub pominięcie dawki*

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe; zaleca się nie czekać do czasu podawania kolejnej zaplanowanej dawki. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować 3-tygodniowe odstępy pomiędzy dawkami.

### *Modyfikacje dawki podczas leczenia*

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.

*Odłożenie podania dawki leku lub zakończenie leczenia (patrz także punkty 4.4 i 4.8)*

**Tabela 1: Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Tecentriq**

<b>Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym</b>	<b>Nasilenie</b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>
<b>Zapalenie płuc</b>	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq  Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej $\leq 10$ mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
<b>Zapalenie wątroby</b>	Stopień 2: (AlAT lub AspAT $>3$ do $5 \times$ górna granica normy [GGN])  <i>lub</i>  stężenie bilirubiny we krwi $>1,5$ do $3 \times$ GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq  Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej $\leq 10$ mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4: (AlAT lub AspAT $>5 \times$ GGN)  <i>lub</i>  stężenie bilirubiny we krwi $>3 \times$ GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

<b>Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym</b>	<b>Nasilenie</b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>
<b>Zapalenie jelita grubego</b>	Biegunka stopnia 2 lub 3 (wzrost o $\geq 4$ stolce/dobę względem stanu wyjściowego)  <i>lub</i>  objawowe zapalenie jelita grubego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq  Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej $\leq 10$ mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
	Biegunka stopnia 4 lub zapalenie jelita grubego (zagrożające życiu; wskazania do pilnej interwencji)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
<b>Niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy</b>	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq  <u><i>Niedoczynność tarczycy:</i></u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów w wyniku terapii zastępczej hormonami tarczycy i zmniejszeniu stężenia TSH  <u><i>Nadczynność tarczycy:</i></u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów lekiem tyreostatycznym oraz uzyskaniu poprawy czynności tarczycy
<b>Niewydolność nadnerczy</b>	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq  Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do $\leq 10$ mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
<b>Zapalenie przysadki</b>	Stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq  Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do $\leq 10$ mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
	Stopnia 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

<b>Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym</b>	<b>Nasilenie</b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>
<b>Cukrzyca typu 1</b>	Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq  Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii
<b>Reakcje związane z infuzją</b>	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć prędkość wlewu lub przerwać wlew. Leczenie można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
<b>Wysypka</b>	Stopień 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq  Leczenie można wznowić po ustąpieniu wysypki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej $\leq 10$ mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
	Stopień 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
<b>Zespół miasteniczny /myasthenia gravis, zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu</b>	Wszystkie stopnie	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

<b>Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym</b>	<b>Nasilenie</b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>
<b>Zapalenie trzustki</b>	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 x GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq  Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
<b>Zapalenie mięśnia sercowego</b>	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq  Leczenie można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 i 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
<b>Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym</b>	Stopień 2 lub stopień 3	Wstrzymać podawanie do czasu, gdy nasilenie działań niepożądanych zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu.
	Stopień 4 lub ponowne wystąpienie stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej)

Uwaga: Stopnie toksyczności wg Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute wersja 4.0 (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI-CTCAE v.4.).

Pacjenci leczeni produktem Tecentriq muszą otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z produktem Tecentriq (patrz także ulotka dołączona do opakowania).

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów w wieku ≥65 lat.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt Tecentriq nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

### *Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) $\geq 2$*

Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG  $\geq 2$  byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu NDRP i w leczeniu drugiej linii UC (patrz punkt 4.4 i 5.1).

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Tecentriq jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Dla ułatwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi.

Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu.

W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia  $\leq 1$ , należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu  $\geq 1$  miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym.

Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą (patrz punkt 4.2 i 4.8).

### Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc.

W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie  $\geq 1$  miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.

### Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT  $>3$  do  $5 \times$  GGN lub stężenie bilirubiny we krwi  $>1,5$  do  $3 \times$  GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia  $\leq 1$ , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie  $\geq 1$  miesiąca.

Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AlAT lub AspAT  $>5,0 \times$  GGN lub stężenie bilirubiny  $>3 \times$  GGN).

### Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o  $\geq 4$  stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez  $>5$  dni lub nawracają, należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylną podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie  $\geq 1$  miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrożające życiu; wskazana pilna interwencja).



## Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niewydolności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby włączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy.

W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie  $\geq 1$  miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna).

W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie  $\geq 1$  miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane.

W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia  $\geq 3$  (stężenie glukozy na czczo  $>250$  mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać. Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii.

## Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu.

Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka

innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu.

#### Neuropatie o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/*myasthenia gravis* lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej.

Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastenicznego/*myasthenia gravis* lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu.

#### Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia  $\geq 3$  ( $>2 \times$  GGN), lub z zapaleniem trzustki stopnia 2 lub 3, a następnie należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.

#### Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśnia sercowego 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę w przypadku prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4.

#### Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z infuzją obserwowano w badaniach klinicznych z atezolizumabem (patrz punkt 4.8). Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z infuzją stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z infuzją stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowym i lekami przeciwhistaminowymi.

## Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki stymulujące układ immunologiczny w czasie 4 tygodni lub systemowe immunosupresyjne produkty lecznicze w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu byli wykluczeni z badań klinicznych.

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności  $\geq 2$  byli wykluczeni (z wyjątkiem Kohorty 1 badania GO29293 [IMvigor210], do której włączono pacjentów z rakiem urotelialnym niekwalifikujących się do leczenia cisplatiną i w której dopuszczano wyjściowy stan sprawności  $\geq 2$ ) (patrz punkt 5.1).

Z powodu braku danych należy zachować ostrożność stosując atezolizumab w tych populacjach po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.

## Stosowanie atezolizumabu u uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem urotelialnym, których uznano za niekwalifikujących się do leczenia cisplatiną.

Pierwotne i prognostyczne cechy choroby w Kohorcie 1 populacji badania IMvigor210 były ogólnie porównywalne do cech choroby u pacjentów z praktyki klinicznej, którzy byliby uznani za niekwalifikujących się do leczenia cisplatiną, ale zostaliby zakwalifikowani do chemioterapii skojarzonej na bazie karboplatyny. Brak wystarczających danych dla podgrupy pacjentów niekwalifikujących się do jakiegokolwiek chemioterapii; dlatego atezolizumab powinien być ostrożnie stosowany u tych pacjentów, po dostosowanej do każdego pacjenta dokładnej ocenie potencjalnego stosunku korzyści do ryzyka.

## Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta

Wszystkie osoby przepisujące produkt leczniczy Tecentriq muszą zapoznać się z Informacją dla Lekarza i Wytycznymi Dotyczącymi Postępowania. Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq. Pacjent otrzyma Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych farmakokinetycznych badań interakcji z atezolizumabem. Atezolizumab jest usuwany z krążenia na drodze katabolizmu, dlatego nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji metabolicznych typu lek-lek.

Należy unikać stosowania systemowych kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem, ponieważ mogą one zaburzać aktywność farmakodynamiczną i skuteczność atezolizumabu. Jednak systemowe kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne można stosować w leczeniu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po rozpoczęciu leczenia atezolizumabem (patrz punkt 4.4).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia atezolizumabem oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu.

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania atezolizumabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań z atezolizumabem dotyczących jego wpływu na rozwój płodu i reprodukcję. Badania na zwierzętach

wykazały, że zahamowanie szlaku PD-L1/PD-1 na modelach ciężarnych myszy może prowadzić do odrzucenia przez układ immunologiczny rozwijającego się płodu, co skutkuje jego zgonem (patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania leku, wyniki te wskazują istnienie ryzyka, że podanie atezolizumabu podczas ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym zwiększony odsetek poronień lub martwych urodzeń.

Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny G1 (IgG1) przenikają przez barierę łożyskową, a atezolizumab jest IgG1; dlatego atezolizumab może być przekazywany od matki do rozwijającego się płodu.

Atezolizumabu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia atezolizumabem.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atezolizumab przenika do mleka kobiet karmiących. Atezolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym i należy się spodziewać, że będzie obecny w sianie oraz, w niskim stężeniu, także w pokarmie w późniejszym okresie. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Tecentriq, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących możliwego wpływu atezolizumabu na płodność. Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem atezolizumabu na reprodukcję i rozwój potomstwa. Wyniki 26-tygodniowego badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały jednak, że atezolizumab miał wpływ na cykle menstruacyjne przy szacunkowej wielkości AUC stanowiącej około 6-krotność AUC u pacjentów otrzymujących rekomendowaną dawkę i wpływ ten był przemijający (patrz punkt 5.3). Nie stwierdzono wpływu na męskie narządy rozrodcze.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tecentriq wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom, u których wystąpi uczucie zmęczenia należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów, ani nie obsługiwali maszyn dopóki objawy te nie ulegną zmniejszeniu (patrz punkt 4.8).

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Tecentriq zostało opisane w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 2160 pacjentów z rozsianym UC i NDRP. Do najczęstszych działań niepożądanych należało uczucie zmęczenia (35,4%), zmniejszony apetyt (25,5%), nudności (22,9%), duszność (21,8%), biegunka (18,6%), wysypka (18,6%), gorączka (18,3%), wymioty (15,0%), bóle stawów (14,2%), osłabienie (13,8%) i świąd (11,3%).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

**Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych produktem Tecentriq w badaniach klinicznych**

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	nadwrażliwość
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często	niedoczynność tarczycy <sup>a</sup> , nadczynność tarczycy <sup>b</sup>
Niezbyt często	cukrzyca <sup>c</sup> , niewydolność nadnerczy <sup>d</sup>
Rzadko	zapalenie przysadki mózgowej
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	zmniejszony apetyt
Często	hipokaliemia, hiponatremia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często	zespół Guillaina-Barrégo <sup>e</sup> , niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych <sup>f</sup>
Rzadko	niezakaźne zapalenie mózgu <sup>g</sup> , zespół miasteniczny <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia naczyńniowe</b>	
Często	hipotensja
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	duszność
Często	zapalenie płuc <sup>i</sup> , niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka
Często	ból brzucha, zapalenie jelita grubego <sup>j</sup> , dysfagia
Niezbyt często	zapalenie trzustki <sup>k</sup> , wzrost aktywności lipazy
Rzadko	wzrost aktywności amylazy
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	wzrost aktywność AspAT, wzrost aktywności AlAT
Niezbyt często	zapalenie wątroby <sup>l</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	wysypka <sup>m</sup> , świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	ból stawów
Często	bóle mięśniowo-szkieletowe

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie
Często	reakcja związana z infuzją, choroba grypopodobna, dreszcze

<sup>a</sup>W tym zgłoszenia przypadków niedoczynności tarczycy, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, obrzęku śluzowego, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszonego stężenia tyroksyny.

<sup>b</sup>W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wytrzeszczu w chorobie Basedowa, wytrzeszczu, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszonego stężenia tyroksyny.

<sup>c</sup>W tym zgłoszenia cukrzycy i cukrzycy typu 1.

<sup>d</sup>W tym zgłoszenia niewydolności nadnerczy, pierwotnej niewydolności nadnerczy i choroby Adisona.

<sup>e</sup>W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo i polineuropatii demielinizacyjnej.

<sup>f</sup>W tym przypadki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

<sup>g</sup>W tym przypadki zapalenia mózgu.

<sup>h</sup>Zgłaszane w badaniach innych niż badania z udziałem pacjentów z rozsianym UC i NDRP. Częstość występowania podana na podstawie ekspozycji u 8000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych z atezolizumabem.

<sup>i</sup>W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby śródmiąższowej płuc, popromiennego zapalenia płuc.

<sup>j</sup>W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwienego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego.

<sup>k</sup>W tym zgłoszenia zapalenia trzustki i ostrego zapalenia trzustki.

<sup>l</sup>W tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby.

<sup>m</sup>W tym zgłoszenia trądziku, egzemy, rumienia, rumienia powiek, rumienia wielopostaciowego, wysypki złuszczącej, wysypki na powiekach, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego zapalenia skóry, złuszczącego zapalenia skóry, wysypki polekowej, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki grudkowo-plamkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-luskowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, toksycznych zmian skórnych.

### Opis wybranych działań niepożądanych

Poniższe dane odzwierciedlają ekspozycję na atezolizumab z uwzględnieniem klinicznie istotnych działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Wskazówki dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych opisano w punktach 4.2 i 4.4.

#### *Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym*

Zapalenie płuc występowało u 3,1% (68/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Odnotowano jeden przypadek śmiertelny na 68 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 20,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 0 dni do 15,1+ miesiąca; + oznacza wartość uciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 10 (0,5%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,6% (34/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

#### *Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym*

Zapalenie wątroby wystąpiło u 0,3% (7/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,1 miesiąca (zakres: 9 dni do 7,9 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1 miesiąc (zakres: 9 dni do 1,9+ miesiąca; + oznacza wartość uciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 2 (<0,1%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (5/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

#### *Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym*

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,1% (23/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4 miesiące (zakres: 15 dni do 15,2 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 3 dni do 17,8+ miesiąca; + oznacza wartość uciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 5 (0,2%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (10/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

#### *Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym*

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 4,7% (101/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,5 miesiąca (zakres 15 dni do 31,3 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 1,7% (36/ 2160) pacjentów leczonych atezolizumabem z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 21 dni do 31,3 miesiąca).

Niewydolność nadnerczy wystąpiła u 0,3% (7/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,7 miesiąca (zakres: 3 dni do 19 miesięcy). Niewydolność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,3% (6/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u <0,1% (1/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 13,7 miesiąca.

Cukrzyca wystąpiła u 0,3% (6/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Czas do wystąpienia zdarzenia wahał się od 3 dni do 6,5 miesiąca. Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta.

#### *Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym*

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wystąpiło u 0,1% (3/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Czas do wystąpienia zdarzenia wahał się od 15 do 16 dni. Wszyscy trzech pacjenci wymagali zastosowania kortykosteroidów i zakończyli leczenie atezolizumabem.

Zapalenie mózgu wystąpiło u <0,1% (2/ 2160) pacjentów, którzy byli leczeni atezolizumabem z powodu rozsianego UC i NDRP. Czas do wystąpienia zdarzenia wyniósł 14 i 16 dni. Zapalenie mózgu było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta. Zapalenie mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u <0,1% (1/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

#### *Neuropatie o podłożu immunologicznym*

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,2% (5/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wyniosła 7 miesiąca (zakres: 18 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzeń wyniosła 4,6 miesiąca (0+ dni do 8,3+ miesiąca; + oznacza wartość uciętą). Zespół Guillaina-Barrégo prowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (<0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u <0,1% (2/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

#### *Zespół miasteniczny*

*Myasthenia gravis* wystąpiła u <0,1% (4/6000) pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych z atezolizumabem w różnorodnych typach guzów. Czas do początku zdarzenia wahał się od 20 dni do 4 miesięcy. Wszyscy czterej pacjenci przerwali leczenie atezolizumabem. Zespół miasteniczny/*myasthenia gravis* wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpiły u <0,1% (3/6 000) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

#### *Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym*

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,5% (10/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozlanego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,5 miesiąca (zakres: 9 dni do 16,9 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 19 dni (zakres: 3 dni do 11,2+ miesiąca; + oznacza wartość uciętą). Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u <0,1% (2/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

#### *Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym*

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u <0,1% (2/8 000) pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych z atezolizumabem w wielu rodzajach guzów. Czas do wystąpienia zdarzenia wyniósł 18 i 33 dni. Obaj pacjenci wymagali podawania kortykosteroidów i zakończyli leczenie atezolizumabem.

#### *Immunogenność*

W badaniu IMvigor210 43,9% pacjentów uzyskało dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi (ATA) w jednym lub większej liczbie punktów czasowych po podaniu dawki. W badaniu OAK (GO28915) odsetek ATA, które rozwinęły się podczas leczenia wyniósł 30,4%. Ogółem, obecność ATA wydawała się nie mieć klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę, skuteczność ani na bezpieczeństwo stosowania.

Brak dostępnych danych pozwalających wyciągnąć wnioski na temat ewentualnego wpływu na przeciwciała neutralizujące.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak informacji o przedawkowaniu atezolizumabu.

W razie przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: jeszcze nie przydzielony

#### Mechanizm działania

Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin.

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną



blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Czas trwania leczenia

U pacjentów uprzednio nieleczonych podawanie produktu Tecentriq było dozwolone do momentu progresji choroby.

U pacjentów uprzednio leczonych w badaniach podstawowych, leczenie produktem Tecentriq było dozwolone do momentu utraty korzyści klinicznej definiowanej na podstawie następujących kryteriów:

- Brak przedmiotowych i podmiotowych objawów (w tym pogorszenia wyników badań laboratoryjnych [np. wystąpienie hiperkalcemii lub nasilenie się już istniejącej hiperkalcemii]) wskazujących na jednoznaczną progresję choroby,
- Brak obniżenia stanu sprawności w skali ECOG,
- Brak progresji guza w krytycznych lokalizacjach anatomicznych (np. przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych), uniemożliwiającej szybkie opanowanie i ustabilizowanie stanu pacjenta w wyniku interwencji dozwolonych protokołem badania przed podaniem kolejnej dawki leku,
- Dowody świadczące o występowaniu korzyści klinicznej w ocenie badacza.

#### Rak urotelialny

*IMvigor211 (GO29294): Randomizowane badanie z udziałem uprzednio leczonych chemioterapią pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym UC*

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy (IMvigor211) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w porównaniu z chemioterapią (winflunina, docetaksel lub paklitaksel zgodnie z wyborem badacza) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, u których doszło do progresji choroby podczas lub po zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie; czynnymi lub zależnymi od kortykosteroidów przerzutami do mózgu; pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 28 dni przed włączeniem do badania; pacjentów po podaniu systemowych leków stymulujących układ immunologiczny w okresie 4 tygodni lub systemowych immunosupresyjnych produktów leczniczych w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania. Oceny guza dokonywano co 9 tygodni podczas pierwszych 54 tygodni, a następnie co 12 tygodni. Tkanki nowotworu oceniano prospektywnie pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego naciekających guz (IC), a wyniki były wykorzystane do określenia podgrup ekspresji PD-L1 dla przeprowadzenia opisanych niżej analiz.

Do badania włączono w sumie 931 pacjentów. Pacjenci zostali randomizowani (1:1) do leczenia atezolizumabem lub chemioterapią. Randomizację stratyfikowano według rodzaju chemioterapii (winflunina vs. taksan), poziomu ekspresji PD-L1 na IC (<5% vs.  $\geq$ 5%), liczby prognostycznych czynników ryzyka (0 vs. 1-3) i przerzutów do wątroby (tak vs. nie). Prognostyczne czynniki ryzyka obejmowały czas od wcześniejszej chemioterapii wynoszący <3 miesiące, stan sprawności w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) >0 i stężenie hemoglobiny <10 g/dl.

Atezolizumab był stosowany w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Zmniejszenie dawki atezolizumabu było niedozwolone. Pacjenci byli leczeni do momentu utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Winfluninę

podawano w dawce 320 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Paklitaksel podawano w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w czasie powyżej 3 godzin w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Docetaksel podawano w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dla wszystkich leczonych pacjentów mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2,8 miesiąca w grupie otrzymującej atezolizumab, 2,1 miesiąca w grupach otrzymujących winfluninę i paklitaksel oraz 1,6 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby populacji objętej analizą pierwotną były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres: 31 do 88), a 77,1% pacjentów stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (72,1%), 53,9% pacjentów w grupie chemioterapii otrzymywało winfluninę, 71,4% pacjentów miało co najmniej jeden niekorzystny prognostyczny czynnik ryzyka, a u 28,8% występowały przerzuty do wątroby w momencie włączenia do badania. Stan sprawności w skali ECOG przed włączeniem do badania oceniono na 0 (45,6%) lub 1 (54,4%). U 71,1% pacjentów guz pierwotny był zlokalizowany w pęcherzu, a u 25,4% pacjentów rozpoznano raka urotelialnego górnych dróg moczowych. U 24,2% pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej jedynie terapię adjuwantową lub neoadjuwantową zawierającą pochodne platyny doszło do progresji w ciągu 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu IMvigor211 jest przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności ocenianymi przez badacza na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w 1.1 są: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i czas trwania odpowiedzi (DOR). Porównania OS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w populacji IC2/3, IC1/2/3 i ITT (zgodna z intencją leczenia, tj. populacja ogólna) badano przy użyciu hierarchicznej procedury o stałej sekwencji w oparciu o stratyfikowany logarytmiczny test log-rank przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 5% w następujący sposób: krok 1) populacja IC2/3; krok 2) populacja IC1/2/3; krok 3) populacja ogólna. Wyniki dotyczące OS dla kroku 2 i 3 mogły być formalnie badane pod kątem znamienności statystycznej tylko, jeśli wynik poprzedniego kroku był statystycznie znamienny.

Mediana obserwacji przeżycia wynosi 17 miesięcy. Analiza początkowa badania IMvigor211 nie osiągnęła założonego pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do OS. Atezolizumab nie wykazał statystycznie znamiennej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej leczonych, z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym. Zgodnie z wcześniej ustalonym hierarchicznym porządkiem testowania, najpierw badano populację IC2/3 z HR dla OS wynoszącym 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21; mediana OS 11,1 vs. 10,6 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i chemioterapii). Wartość p w stratyfikowanym teście log-rank wyniosła 0,41 i dlatego wyniki te są uznane za nieznamienne statystycznie w tej populacji. W konsekwencji, nie mogły być przeprowadzone formalne testy znamienności statystycznej dla OS w populacji IC1/2/3 ani populacji ogólnej, a wyniki tych analiz zostały uznane za eksploracyjne. Najważniejsze wyniki uzyskane w populacji ogólnej podsumowano w Tabeli 3. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ogólnej przedstawiono na Rycinie 1.

**Tabela 3: Podsumowanie skuteczności u wszystkich pacjentów (IMvigor211)**

<b>Punkt końcowy oceny skuteczności</b>	<b>Atezolizumab (n = 467)</b>	<b>Chemioterapia (n = 464)</b>
<b><i>Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności</i></b>		
<b><i>OS</i></b>		
Liczba zgonów (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratyfikowany <sup>‡</sup> współczynnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
Wartość p**	0,0378	
12-miesięczny OS (%)*	39,2%	32,4%
<b><i>Drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe</i></b>		
<b><i>PFS w ocenie badacza (RECIST w.1.1)</i></b>		
Liczba zdarzeń (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
<b><i>ORR w ocenie badacza (RECIST w.1.1)</i></b>		
	<b>n = 462</b>	<b>n = 461</b>
Liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Liczba stabilizacji choroby (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
<b><i>DOR w ocenie badacza (RECIST w.1.1)</i></b>		
	<b>n = 62</b>	<b>n = 62</b>
Mediana w miesiącach ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI=przedział ufności; DOR=czas trwania odpowiedzi; ORR=odsetki odpowiedzi obiektywnych; OS=przeżycie całkowite; PFS=przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST=kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych w. 1.1.

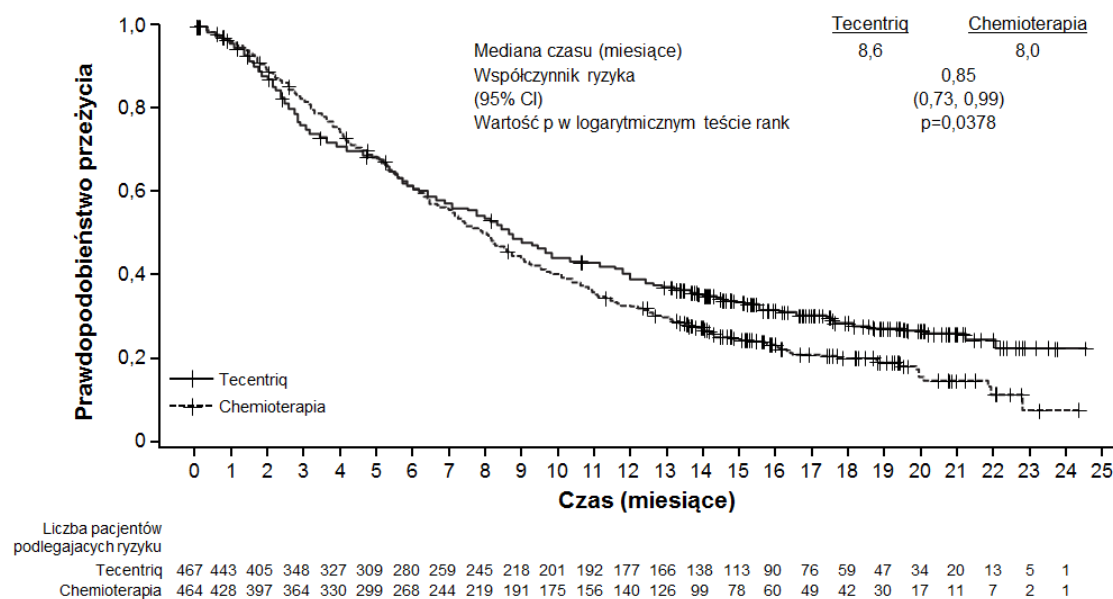
\* Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

‡ Stratyfikowane według chemioterapii (winflunina w por. z taksanem), ekspresji PD-L1 na IC (<5% vs ≥5%), liczby prognostycznych czynników ryzyka (0 vs z 1-3) i przerzutów do wątroby (tak vs nie).

\*\* Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank; przedstawiono tylko do celów opisowych; zgodnie z wcześniej ustaloną hierarchią analizy wartość p dla analizy OS w populacji wszystkich uczestników badania nie może być uznana za statystycznie znamienne.

\*\*\* Odpowiedzi utrzymywały się u 63% pacjentów odpowiadających na leczenie w grupie atezolizumabu i u 21% pacjentów odpowiadających na leczenie w grupie chemioterapii.

**Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): Jednoramienne badanie z udziałem pacjentów z uprzednio nieleczonym rakiem urotelialnym, niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną oraz pacjentów z rakiem urotelialnym leczonych uprzednio chemioterapią*

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym UC (zwanym także rakiem urotelialnym pęcherza moczowego) przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, dwukohortowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, IMvigor210.

Do badania włączono w sumie 438 pacjentów i utworzono dwie kohorty pacjentów. Do Kohorty 1 przydzielono uprzednio nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym UC, niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie lub pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby co najmniej 12 miesięcy po leczeniu zgodnie ze schematem chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej opartej na platynie. Do Kohorty 2 przydzielono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jeden schemat chemioterapii oparty na platynie z powodu miejscowo zaawansowanego lub rozsianego UC lub wystąpiła u nich progresja choroby w czasie 12 miesięcy leczenia zgodnie ze schematem chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej opartej na platynie.

W Kohorcie 1 119 pacjentów leczono atezolizumabem w dawce 1200 mg podawanym we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, aż do progresji choroby. Mediana wieku wyniosła 73 lata. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (81%) i pacjenci rasy białej (91%).

Kohorta 1 obejmowała 45 pacjentów (38%) w stanie sprawności 0 w skali ECOG, 50 pacjentów (42%) w stanie sprawności 1 w skali ECOG, u i 24 pacjentów (20%) w stanie sprawności 2 w skali ECOG, 35 pacjentów (29%) bez czynników ryzyka wg Bajorina (stan sprawności w skali ECOG  $\geq 2$  i obecność przerzutów do narządów trzewnych), 66 pacjentów (56%) z jednym czynnikiem ryzyka wg Bajorina i 18 pacjentów (15%) z dwoma czynnikami ryzyka wg Bajorina, 84 pacjentów (71%) z zaburzeniami czynności nerek (filtracja kłębuszkowa ang. glomerular filtration rate [GFR]  $<60$  ml/min) i 25 pacjentów (21%) z przerzutami do wątroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w Kohorcie 1 był potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), oceniany przez niezależny zespół oceniający (IRF, independent review facility) za pomocą kryteriów RECIST wersja 1.1.

Analizy początkowej dokonano, gdy wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji trwający przynajmniej 24 tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 15,0 tygodni, a mediana czasu

trwania obserwacji przeżycia wyniosła 8,5 miesiąca u wszystkich włączonych do badania pacjentów. Przedstawiono klinicznie istotne wskaźniki ORR oceniane przez IRF według kryteriów RECIST w.1.1; porównanie z predefiniowanym wskaźnikiem odpowiedzi w historycznej grupie kontrolnej wynoszącym 10% wykazało jednak, że pierwszorzędowy punkt końcowy nie osiągnął istotności statystycznej. Potwierdzone wartości ORR według kryteriów RECIST w. 1.1 oceniane przez IRF wyniosły 21,9% (95% CI: 9,3; 40,0) u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq$ 5%, 18,8% (95% CI: 10,9; 29,0) u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq$ 1% i 19,3% (95% CI: 12,7; 27,6) u wszystkich włączonych do badania pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta w żadnej podgrupie ekspresji PD-L1, ani w grupie wszystkich włączonych do badania pacjentów. Dane dla OS nie były dojrzałe z odsetkiem zdarzeń na poziomie około 40%. Mediana OS we wszystkich podgrupach pacjentów (ekspresja PD-L1  $\geq$  5 % i  $\geq$  1 %) oraz u wszystkich włączonych pacjentów wyniosła 10,6 miesiąca.

Przeprowadzono aktualizację analizy przy medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 17,2 miesiąca w Kohorcie 1, a jej wyniki podsumowano w Tabeli 4. Mediana DOR nie została osiągnięta w żadnej z podgrup ekspresji PD-L1, ani w grupie wszystkich włączonych do badania pacjentów.

**Tabela 4: Podsumowanie zaktualizowanych wyników dotyczących skuteczności (IMvigor210 Kohorta 1)**

<b>Punkt końcowy oceny skuteczności</b>	<b>Ekspresja PD-L1 <math>\geq</math>5% w IC</b>	<b>Ekspresja PD-L1 <math>\geq</math>1% w IC</b>	<b>Wszyscy uczestnicy</b>
<b>ORR (oceniany przez IRF; RECIST w. 1.1)</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Liczba pacjentów z odpowiedzią całkowitą (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% CI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Liczba pacjentów z odpowiedzią częściową (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
<b>DOR (oceniany przez IRF; RECIST w. 1.1)</b>	n = 9	n = 19	n = 27
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
<b>PFS (oceniane przez IRF; RECIST w. 1.1)</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
<b>OS</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Wskaźnik 1-rocznego OS (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI=przedział ufności; DOR=czas trwania odpowiedzi; IC= komórki układu immunologicznego naciekające guz; IRF= niezależny zespół oceniający; NE=niemożliwe do oceny; ORR=odetek odpowiedzi obiektywnych; OS=przeżycie całkowite; PFS=przeżycie wolne od progresji; RECIST=kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1.

W Kohorcie 2 równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były ORR potwierdzony w ocenie IRF za pomocą kryteriów RECIST w.1.1. i ORR oceniany przez badacza według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (mRECIST). 310 pacjentów było leczonych atezolizumabem w dawce 1200 mg podawanej we wlewie dożylnym co 3 tygodnie do czasu utraty korzyści klinicznej. Wstępnej analizie Kohorty 2 dokonano, gdy wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji trwający przynajmniej 24 tygodnie. Badanie osiągnęło równoważne pierwszorzędowe

punkty końcowe w Kohorcie 2, wykazując statystycznie znamienne wskaźniki ORR oceniane przez IRF według kryteriów RECIST w.1.1 i oceniane przez badacza według mRECIST w porównaniu z predefiniowanym wskaźnikiem odpowiedzi w historycznej grupie kontrolnej wynoszącym 10%.

Przeprowadzono także analizę przy medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 21,1 miesiąca dla Kohorty 2. Potwierdzone odsetki ORR wg IRF-RECIST w.1.1. wyniosły 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 5\%$ , 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  i 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) w populacji ogólnej. Potwierdzony w ocenie badacza ORR według mRECIST wyniósł 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 5\%$ , 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  i 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) w populacji ogólnej. Odsetek odpowiedzi całkowitych wg IRF-RECIST w.1.1. w populacji ogólnej wyniósł 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4). W Kohorcie 2 mediana DOR nie została osiągnięta w żadnej z podgrup ekspresji PD-L1 ani w populacji ogólnej, chociaż została osiągnięta u pacjentów z ekspresją PD-L1  $< 1\%$  (13,3 miesiąca; 95% CI 4,2, NE).

Wskaźnik OS po 12 miesiącach wyniósł 37% u wszystkich włączonych pacjentów.

*IMvigor130 (WO30070): randomizowane, wieloośrodkowe, badanie III fazy kontrolowane placebo oceniające atezolizumab w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny u pacjentów z uprzednio nieleczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym*

Zgodnie z zaleceniami niezależnego Komitetu Monitorującego Dane (iDMC), wynikającymi z wczesnego przeglądu danych dotyczących przeżycia, zaprzestano włączania do ramienia monoterapii atezolizumabem pacjentów, u których nowotwory miały niską ekspresję PD-L1 (poniżej 5% komórek układu immunologicznego wybarwionych pozytywnie metodą immunohistochemiczną dla PD-L1), po zaobserwowaniu zmniejszonego całkowitego czasu przeżycia dla tej podgrupy. Komitet iDMC nie zalecił żadnej zmiany terapii pacjentom, którzy zostali już zrandomizowani i otrzymali leczenie w ramieniu monoterapii. Nie zalecano innych zmian.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

*OAK (GO28915): Randomizowane badanie III fazy u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP leczonych wcześniej chemioterapią*

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy, OAK, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w porównaniu z docetakselem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas lub po zastosowaniu schematu chemioterapii zawierającego pochodne platyny. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, czynnymi lub zależnymi od kortykosteroidów przerzutami do mózgu, pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 28 dni przed włączeniem do badania, pacjentów, którzy otrzymali systemowe leki stymulujące układ immunologiczny w okresie do 4 tygodni przed włączeniem do badania lub układowy immunosupresyjny produkt leczniczy w okresie do 2 tygodni przed włączeniem do badania. Oceny guza przeprowadzono co 6 tygodni w pierwszych 36 tygodniach, a następnie co 9 tygodni. W wycinkach guza oceniano prospektywnie ekspresję PD-L1 na komórkach guza (TC) i na komórkach układu immunologicznego naciekających guz (IC).

Badanie objęło ogółem 1225 pacjentów i zgodnie z planem analizy pierwszych 850 zrandomizowanych pacjentów włączono do pierwotnej analizy skuteczności. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego (IC) naciekających guz, na podstawie liczby wcześniejszych schematów chemioterapii i na podstawie oceny histologicznej. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do grupy otrzymującej atezolizumab lub docetaksel.

Atezolizumab podawano w stałej dawce wynoszącej 1200 mg w infuzji dożylniej co 3 tygodnie. Zmniejszanie dawki nie było dozwolone. Leczenie kontynuowano do utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza. Docetaksel podawano w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzji dożylniej w 1. dniu każdego

3-tygodniowego cyklu, aż do progresji choroby. U wszystkich leczonych pacjentów mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2,1 miesiąca w grupie docetakselu i 3,4 miesiąca w grupie atezolizumabu.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby dla populacji objętej pierwotną analizą były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres: 33 do 85), a mężczyźni stanowili 61% pacjentów. Większość pacjentów była rasy białej (70%). U około trzech czwartych pacjentów rozpoznano typ niepłaskonabłonkowy (74%), u 10% występowała potwierdzona mutacja EGFR, u 0,2% występowały potwierdzone rearanżacje ALK, 10% pacjentów miało przerzuty do OUN przed przystąpieniem do badania i większość pacjentów stanowiły osoby palące tytoń obecnie lub w przeszłości (82%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wyniósł 0 (37%) lub 1 (63%). Siedemdziesiąt pięć procent pacjentów otrzymało wcześniej tylko jeden schemat leczenia oparty na pochodnych platyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było OS. Najważniejsze wyniki tego badania przy medianie obserwacji przeżycia wynoszącej 21 miesięcy podsumowano w Tabeli 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rycinie 2. Rycina 3 przedstawia podsumowanie wyników OS w ITT i w podgrupach PD-L1, wykazując korzystny wpływ atezolizumabu na OS we wszystkich podgrupach, w tym w podgrupach z ekspresją PD-L1 <1% w TC i IC.

**Tabela 5: Podsumowanie wyników skuteczności w populacji (wszyscy pacjenci)\* (OAK)**

<b>Punkt końcowy oceny skuteczności</b>	<b>Atezolizumab (n = 425)</b>	<b>Docetaksel (n = 425)</b>
<b><i>Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności</i></b>		
<b><i>OS</i></b>		
Liczba zgonów (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratyfikowany <sup>†</sup> współczynnik ryzyka (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
Wartość p**	0,0003	
12-miesięczne OS (%)*	218 (55%)	151 (41%)
18-miesięczne OS (%)*	157 (40%)	98 (27%)
<b><i>Drugorzędowe punkty końcowe</i></b>		
<b><i>PFS oceniane przez badacza (RECIST w. 1.1)</i></b>		
Liczba zdarzeń (%)	380 (89%)	375 (88%)
Mediana trwania PFS (miesiące)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
<b><i>ORR oceniany przez badacza (RECIST w. 1.1)</i></b>		
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Atezolizumab (n = 425)	Docetaksel (n = 425)
<b>DOR oceniany przez badacza (RECIST w. 1.1)</b>	n = 58	n = 57
Mediana w miesiącach	16,3	6,2
95% CI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

CI=przedział ufności; DOR=czas trwania odpowiedzi; NE=niemożliwe do oceny; ORR=wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; OS=przeżycie całkowite; PFS=przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST=kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1.

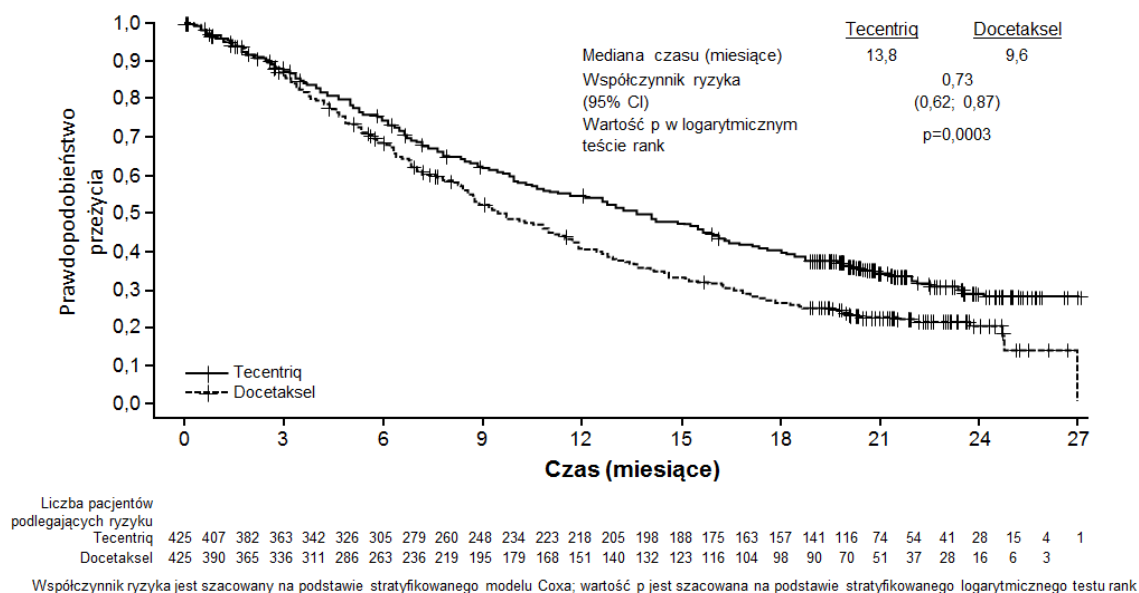
\* Populacja objęta pierwotną analizą, składająca się z pierwszych 850 zrandomizowanych pacjentów

‡ Stratyfikowane na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, liczby wcześniej stosowanych schematów chemioterapii i oceny histologicznej

\*\* Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu log-rank

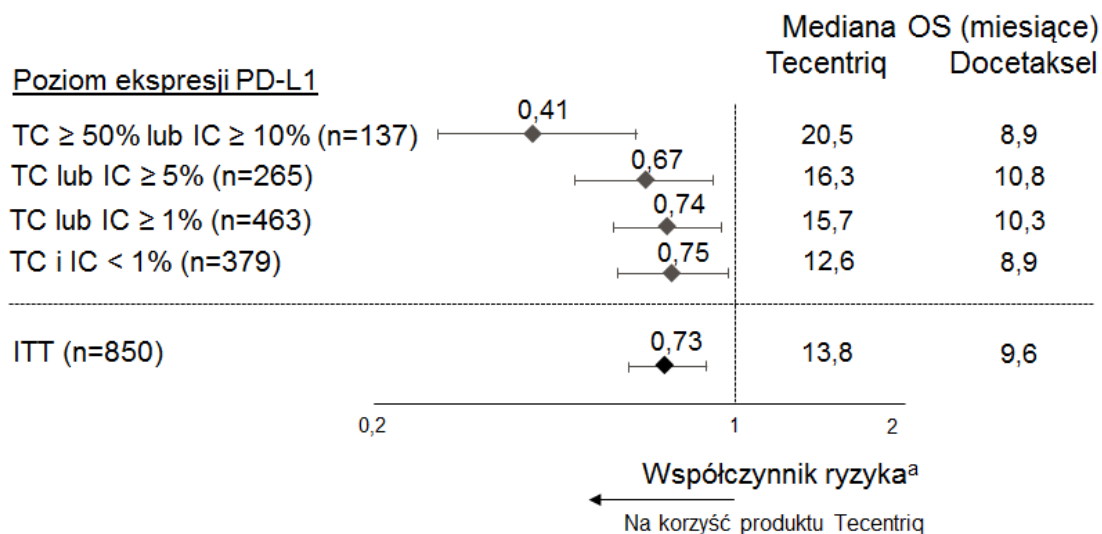
\*\*\* Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

## Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji objętej pierwotną analizą (wszyscy pacjenci) (OAK)





**Rycina 3: Wykres drzewiasty (forest plot) przeżycia całkowitego z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 w populacji objętej pierwotną analizą (OAK)**



<sup>a</sup>Stratyfikowany HR dla ITT i TC lub IC ≥ 1%. Niestratyfikowany HR dla pozostałych analizowanych podgrup.

Poprawę OS obserwowano w grupie atezolizumabu w porównaniu z docetakselem zarówno u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (współczynnik ryzyka [HR] = 0,73, 95% CI: 0,60; 0,89; mediana OS = 15,6 w porównaniu z 11,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu), jak i u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (HR = 0,73, 95% CI: 0,54; 0,98; mediana OS = 8,9 w por. z 7,7 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu). Obserwowana poprawa OS była spójnie wykazywana w podgrupach pacjentów, w tym u pacjentów z przerzutami do mózgu przed przystąpieniem do badania (HR = 0,54, 95% CI: 0,31; 0,94; mediana OS = 20,1 w porównaniu z 11,9 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu) i pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu (HR = 0,71, 95% CI: 0,47; 1,08; mediana OS = 16,3 w por. z 12,6 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu). Jednak pacjenci z mutacjami EGFR nie wykazywali poprawy OS w grupie atezolizumabu w porównaniu z docetakselem (HR = 1,24, 95% CI: 0,71; 2,18; mediana OS = 10,5 w porównaniu z 16,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu).

Po zastosowaniu atezolizumabu obserwowano wydłużenie czasu do nasilenia bólu w klatce piersiowej zgłaszanego przez pacjentów, mierzonego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w porównaniu z docetakselem (HR = 0,71, 95% CI: 0,49 1,05; mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup). Czas do zwiększenia nasilenia innych objawów raka płuca (tj. kaszlu, duszności i bólu ramion/barku) mierzonego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 był podobny w grupie otrzymującej atezolizumab i docetaksel. Wyniki te powinny być interpretowane z ostrożnością ze względu na prowadzenie badania w warunkach otwartej próby.

*POPLAR (GO28753): Randomizowane badanie II fazy u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały NDRP, leczonych wcześniej chemioterapią*

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie II fazy, POPLAR, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas lub po leczeniu wg schematu opartego na pochodnych platyny, niezależnie od ekspresji PD-L1. Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite. Ogółem 287 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej atezolizumab (1200 mg w infuzji dożylniej co 3 tygodnie, aż do utraty korzyści klinicznej) lub docetaksel (75 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzji dożylniej w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, aż do progresji choroby). Randomizację stratyfikowano według ekspresji PD-L1 na IC, liczby wcześniej stosowanych schematów chemioterapii i oceny histologicznej. Zaktualizowana analiza obejmująca łącznie 200 zgonów, z medianą obserwacji przeżycia wynoszącą 22 miesiące wykazała, że mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu z 9,7 miesiąca u pacjentów leczonych docetakselem (HR = 0,69, 95% CI: 0,52; 0,92). ORR wyniósł 15,3% w porównaniu z 14,7%, a mediana DOR wyniosła 18,6 miesiąca w porównaniu z 7,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tecentriq we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem guzów ośrodkowego układu nerwowego, nowotworów układu krwiotwórczego i tkanki limfatycznej) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ekspozycja na atezolizumab wzrastała proporcjonalnie do dawki, w zakresie dawek od 1 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc., włączając stałą dawkę 1200 mg podawaną co 3 tygodnie. W analizie populacyjnej obejmującej 472 pacjentów opisano farmakokinetykę atezolizumabu dla zakresu dawek:

1 do 20 mg/kg mc. charakteryzującą się liniowym, dwukompartmetycznym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągnany jest po 6 do 9 tygodniach (2 do 3 cykli) powtarzanego dawkowania. Pole pod krzywą, stężenie maksymalne i stężenie minimalne wzrosły, odpowiednio, 1,91-krotnie, 1,46-krotnie i 2,75-krotnie.

### Wchłanianie

Atezolizumab jest podawany w infuzji dożylniej. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania leku.

### Dystrybucja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u typowego pacjenta objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wynosi 3,28 l, a objętość w stanie stacjonarnym wynosi 6,91 l.

### Metabolizm

Metabolizm atezolizumabu nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie przez katabolizm.

### Eliminacja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że klirens atezolizumabu wynosi 0,200 l/dobę, a typowy okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni.

### Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek następujące czynniki nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atezolizumabu: wiek (21-89 lat), region geograficzny, grupa etniczna, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ATA, poziom albumin i obciążenie guzem wywierają statystycznie istotny, ale klinicznie nieznaczący wpływ na farmakokinetykę atezolizumabu. Dostosowanie dawki nie jest rekomendowane.

### Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono odrębnych badań ze stosowaniem atezolizumabu u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływ wieku na farmakokinetykę atezolizumabu oceniano w analizie populacyjnej farmakokinetyki. Nie stwierdzono, by wiek był istotną współzmienną wpływającą na farmakokinetykę atezolizumabu, w oparciu o dane pochodzące od pacjentów z grupy wiekowej 21-89 lat (n=472) o medianie 62 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnej różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu między pacjentami w wieku <65 lat (n=274), pacjentami w wieku 65–75 lat (n=152) i pacjentami w wieku >75 lat (n=46) (patrz punkt 4.2).

### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań nad farmakokinetyką atezolizumabu u dzieci lub młodzieży.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. estimated glomerular filtration rate [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=116) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=8) występowały tylko u kilku pacjentów (patrz punkt 4.2). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznany.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤GGN i aktywność AspAT >GGN lub stężenie bilirubiny >1,0 × do 1,5 × GGN oraz dowolna wartość AspAT, n= 71) a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT ≤GGN, n= 401). Brak dostępnych danych od pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (NCI) dotyczących zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Wpływ umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny >1,5 × do 3 × GGN i dowolna wartość AspAT lub stężenie bilirubiny >3 × GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznany.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości pozwalających ustalić ryzyko karcynogennego działania atezolizumabu.

#### Działanie mutagenne

Nie przeprowadzono badań mutagenności pozwalających ustalić ryzyko działania mutagennego atezolizumabu. Jednak nie przewidyje się, by przeciwciała monoklonalne powodowały zmiany w DNA lub chromosomach.

#### Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem atezolizumabu na płodność; jednak badania toksyczności przewlekłej obejmowały ocenę narządów rozrodczych samców i samic małp cynomolgus. Cotygodniowe podawanie atezolizumabu samicom małp przy szacowanym AUC stanowiącym około 6-krotność AUC u pacjentów po podaniu rekomendowanej dawki spowodowało nieregularność cyklu rujowego oraz brak powstawania nowych ciałek żółtych w jajnikach, co było przemijające. Nie stwierdzono wpływu na narządy rozrodcze u samców.

#### Działanie teratogenne

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu atezolizumabu na reprodukcję ani badań teratogenności. Badania na zwierzętach wykazały, że zahamowanie szlaku PD-L1/PD-1 może prowadzić do odrzucenia rozwijającego się płodu w mechanizmie immunologicznym, skutkując śmiercią płodu. Należy się spodziewać, że podawanie atezolizumabu może spowodować uszkodzenie płodu, w tym ryzyko obumarcia zarodka i płodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

L-histydyna  
Kwas octowy lodowaty  
Sacharoza  
Polisorbat 20  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka

3 lata.

#### Rozcieńczony roztwór

Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez nie więcej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C lub przez 24 godziny w temperaturze  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  od momentu przygotowania.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania roztworu przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinno trwać to dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C lub 8 godzin w temperaturze otoczenia ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ).

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać

Fiolkę przechowywać w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka ze szkła typu I z gumową zatyczką z kauczuku butylowego zawierająca 20 ml roztworu.

Opakowanie zawierające jedną fiolkę.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy Tecentriq nie zawiera żadnych substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym i powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki.

Nie wstrząsać.

##### Instrukcja rozcieńczania

Z fiolki pobrać 20 ml koncentratu produktu leczniczego Tecentriq, a następnie pobraną ilość rozcieńczyć w worku infuzyjnym o pojemności 250 ml wykonanym z PVC, polietylenu (PE) lub poliolefiny, zawierającym chlorek sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w postaci roztworu do wstrzykiwań. Po rozcieńczeniu jeden ml roztworu powinien zawierać około 4,4 mg produktu leczniczego Tecentriq (1200 mg/270 ml). Worek infuzyjny należy delikatnie odwracać dnem do góry, aby wymieszać roztwór, unikając wytworzenia piany. Po przygotowaniu roztworu należy natychmiast podać go pacjentowi (patrz punkt 6.3).

Produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową należy uważnie obejrzeć pod kątem obecności cząstek i przebarwień, zanim lek zostanie podany pacjentowi. W razie stwierdzenia cząstek lub przebarwień, roztworu nie należy używać.

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem Tecentriq a wchodzącą w kontakt z produktem powierzchnią worków infuzyjnych, wykonanych z polichlorku winylu (PVC), polietylenu (PE) lub z poliolefin (PO). Ponadto, nie obserwowano niezgodności z wbudowanymi filtrami o membranach składających się z polieterosulfonu lub polisulfonu oraz zestawami infuzyjnymi i innymi materiałami do infuzji wykonanymi z PVC, PE, polibutadienu lub polieteroureтанów. Stosowanie wbudowanych filtrów membranowych jest opcjonalne.

##### Usuwanie niezaużytych leków/leków po terminie ważności

Należy zminimalizować usuwanie produktu Tecentriq do środowiska. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ>NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1220/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel  
SZWAJCARIA

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Tecentriq w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, w tym nośniki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszystkie inne aspekty programu, z krajowymi odnośnymi władzami.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości i udostępnienie informacji dotyczących oznak i objawów pewnych ważnych zidentyfikowanych stanów związanych z ryzykiem stosowania atezolizumabu: zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, zapalenia wątroby, zapalenia jelita grubego, niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niewydolności nadnerczy, zapalenia przysadki, cukrzycy typu 1, neuropatii, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenia trzustki i reakcji związanych z infuzją, oraz sposobów postępowania w razie ich wystąpienia.

W każdym kraju członkowskim, gdzie produkt leczniczy jest wprowadzony na rynek, podmiot odpowiedzialny zapewni całemu fachowemu personelowi medycznemu i pacjentom(opiekunom), którzy będą przepisywać i stosować produkt leczniczy Tecentriq, następujący pakiet edukacyjny:

- Materiał Edukacyjny dla Lekarza
- Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta

**Materiał Edukacyjny dla Lekarza** powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego
- **Przewodnik dla fachowego personelu medycznego** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
  - Odpowiednie informacje (np. stopień, nasilenie, częstość, czas do wystąpienia, przemijalność, jeśli dotyczy) o związanych ze stosowaniem produktu Tecentriq następujących zagrożeniach dotyczących bezpieczeństwa:
    - Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym
    - Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym
    - Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym
    - Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym
    - Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym (cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy i zapalenie przysadki)
    - Neuropatie o podłożu immunologicznym (zespół Guillaina-Barrégo, zespół miasteniczny /*myasthenia gravis*)
    - Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym
    - Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym
    - Reakcje związane z infuzją
  - Opis oznak i objawów ciężkich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.
  - Szczegóły dotyczące minimalizacji ryzyka przez odpowiednie monitorowanie i postępowanie.
  - Przypomnienie dotyczące przekazania Karty Ostrzegawczej dla Pacjenta każdemu pacjentowi otrzymującemu leczenie produktem Tecentriq oraz pouczenia o konieczności pokazywania Karty przedstawicielom fachowego personelu medycznego leczącego pacjenta.
  - Przypomnienie dotyczące nauczania pacjentów(opiekunów) rozpoznawania objawów ciężkich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz konieczności natychmiastowego zgłoszenia ich lekarzowi.
- **Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe wiadomości:
  - Zwięzły wstęp dotyczący atezolizumabu (wskazanie oraz cel tego narzędzia).
  - Informacje, że atezolizumab może powodować ciężkie działania niepożądane w czasie lub po leczeniu, wymagające natychmiastowego leczenia.

- Opis najistotniejszych oznak i objawów następujących zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa oraz przypomnienie o konieczności informowania lekarza natychmiast, jeśli wystąpią, nie będą ustępować lub objawy się nasilać:
  - Zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia płuc o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym
  - Choroby endokrynologicznej o podłożu immunologicznym (cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy i zapalenie przysadki)
  - Neuropatii o podłożu immunologicznym (zespół Guillaina-Barrégo, zespół miasteniczny /*myasthenia gravis*)
  - Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym
  - Reakcji związanych z infuzją
- Ostrzeżenie dla pacjentów dotyczące konieczności konsultacji z lekarzem natychmiast, jeśli wystąpią wymienione oznaki i objawy oraz przestroga przed podejmowaniem samodzielnych prób ich leczenia.
- Przypomnienie dotyczące noszenia ze sobą Karty Ostrzegawczej dla Pacjenta oraz konieczności pokazywania jej przedstawicielom fachowego personelu medycznego leczącego pacjenta.
- Karta powinna również zawierać miejsce na wpisanie danych kontaktowych lekarza i zawierać informacje ostrzegające fachowy personel medyczny leczący pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny, włączając stany nagłe, że pacjent przyjmuje Tecentriq.

• **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu dalszej oceny skuteczności atezolizumabu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowe wyniki OS w badaniu IMvigor210.	Przedstawienie wyników badania: 30 czerwca 2019
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu dalszej oceny skuteczności atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii w drugiej/trzeciej linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowe wyniki CSR w badaniu IMvigor211.	Przedstawienie wyników badania: 31 maja 2019
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu oceny skuteczności monoterapii atezolizumabem w porównaniu z atezolizumabem plus karboplatyna/gemcytabina w porównaniu do placebo plus karboplatyna/gemcytabina w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, opornych i wrażliwych na leczenie platyną, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowy raport CSR z badania IMvigor130.	Przedstawienie wyników badania: 31 lipca 2021

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
atezolizumab

**2. ZAWARTOŚĆ <SUBSTANCJI CZYNNEJ><SUBSTANCJI CZYNNYCH>**

Każda fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 1200 mg atezolizumabu  
Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera około 4,4 mg atezolizumabu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: L-histydyna, kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
1200 mg/20 ml  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I <DROGA><DROGI>PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku  
Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie wstrząsać fiolką

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

**12. <NUMER POZWOLENIA><NUMERY POZWOLEŃ>NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1220/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA><DROGI>PODANIA**

Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
atezolizumab  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1200 mg/20 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji atezolizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tecentriq i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tecentriq
3. Jak stosować lek Tecentriq
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tecentriq
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Tecentriq i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Tecentriq

Tecentriq jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną atezolizumab. Należy on do grupy leków zwanych przeciwciałami monoklonalnymi. Przeciwciało monoklonalne to typ białka opracowany w celu rozpoznawania i przyłączania się do swoistych celów molekularnych w organizmie.

##### W jakim celu stosuje się lek Tecentriq

Tecentriq jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- rakiem rozwijającym się w pęcherzu lub drogach moczowych, zwanym rakiem urotelialnym. Lek jest stosowany w tym rodzaju raka, gdy:
  - choroba rozprzestrzeniła się do innych części ciała
  - doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu
  - lub gdy pacjent nie może być leczony cisplatyną, a komórki jego nowotworu wykazały obecność wysokiego poziomu specyficznego białka, zwanego „ligandem receptora-programowanej śmierci typu 1 (PD-L1)”.
- rakiem rozwijającym się w płucach, zwanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Lek jest stosowany w tym rodzaju raka, gdy:
  - choroba rozprzestrzeniła się do innych części ciała
  - doszło do nawrotu choroby po zakończeniu wcześniejszego leczenia.

## **Jak działa lek Tecentriq**

Lek Tecentriq działa poprzez przyłączanie się do specyficznego białka znajdującego się w organizmie, zwanego „ligandem receptora-programowanej śmierci typu 1 (PD-L1)”. To białko hamuje układ odpornościowy (obronny) organizmu, chroniąc tym samym komórki raka przed atakiem ze strony komórek układu odpornościowego. Przyłączając się do tego białka, Tecentriq wspomaga układ odpornościowy w zwalczaniu choroby nowotworowej.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tecentriq**

### **Kiedy nie przyjmować leku Tecentriq:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na atezolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Tecentriq.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tecentriq należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba autoimmunologiczna (choroba, w której organizm atakuje własne komórki)
- pacjent został poinformowany, że choroba nowotworowa rozprzestrzeniła się do mózgu
- u pacjenta kiedykolwiek wcześniej występowało zapalenie płuc
- u pacjenta występowało lub występuje przewlekłe wirusowe zakażenie wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV)
- u pacjenta występuje zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub nabyty zespół upośledzonej odporności (AIDS)
- u pacjenta występowały poważne działania niepożądane z powodu stosowania innych terapii przeciwnowotworowymi wspomagającymi układ odpornościowy w walce z rakiem
- pacjent otrzymał leki pobudzające układ immunologiczny
- pacjent otrzymał leki hamujące układ immunologiczny
- pacjent otrzymał żywą atenuowaną szczepionkę.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości czy tak nie jest), należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Tecentriq.

Lek Tecentriq może powodować pewne działania niepożądane, o których należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu. Mogą one wystąpić po kilku tygodniach lub kilku miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie zauważenia któregokolwiek z następujących objawów:

- zapalenia płuc: objawy mogą obejmować wystąpienie lub nasilenie kaszlu, duszność i ból w klatce piersiowej
- zapalenia wątroby: objawy mogą obejmować zażółcenie skóry lub oczu, nudności, wymioty, krwawienie lub występowanie siniaków, ciemne zabarwienie moczu i ból brzucha
- zapalenia jelit: objawy mogą obejmować biegunkę (wodniste, luźne lub miękkie stolce), obecność krwi w kale i ból brzucha
- zapalenia tarczycy, nadnerczy i przysadki (niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niewydolności nadnerczy lub zapalenie przysadki mózgowej): objawy mogą obejmować zmęczenie, utratę masy ciała, przyrost masy ciała, zmiany nastroju, wypadanie włosów, zaparcie, zawroty głowy, bóle głowy, wzmożone pragnienie, nasilenie oddawania moczu i zmiany widzenia

- cukrzycy typu 1, w tym obecności kwasu we krwi spowodowanej cukrzycą (cukrzycową kwasicę ketonową): do objawów może należeć większe niż zazwyczaj uczucie głodu lub pragnienia, potrzeba częstszego oddawania moczu, utrata masy ciała i uczucie zmęczenia
- zapalenia mózgu lub zapalenia błony otaczającej mózg i rdzeń kręgowy (zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych): objawy mogą obejmować sztywność karku, ból głowy, gorączkę, dreszcze, wymioty, wrażliwość oczu na światło, splątanie i senność
- zapalenia lub zaburzeń nerwów (neuropatii): objawy mogą obejmować osłabienie i drętwienie mięśni, mrowienie rąk i stóp
- zapalenia trzustki: objawy mogą obejmować ból brzucha, nudności i wymioty
- zapalenia mięśnia sercowego: objawy mogą obejmować skrócony oddech, zmniejszoną tolerancję wysiłku, uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej, obrzęk wokół kostek lub obrzęk nóg, nieregularną czynność serca oraz omdlenia
- ciężkich reakcji związanych z wlewem (zdarzeń występujących w trakcie wlewu lub w czasie jednego dnia po wlewie) mogących obejmować gorączkę, dreszcze, duszność i uderzenia gorąca na twarzy.

W razie stwierdzenia któregokolwiek z powyższych objawów należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Nie należy podejmować samodzielnych prób leczenia innymi lekami. Lekarz prowadzący może:

- podać pacjentowi inne leki zapobiegające powikłaniom i łagodzące objawy
- odłożyć podanie kolejnej dawki leku Tecentriq
- przerwać leczenie lekiem Tecentriq.

### **Badania diagnostyczne i kontrolne**

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz prowadzący wykona badania kontrolne, aby ocenić ogólny stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia u pacjenta będą również wykonywane badania krwi.

### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ działanie leku Tecentriq u pacjentów w tej grupie wiekowej nie jest znane.

### **Lek Tecentriq a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty, w tym leków ziołowych.

### **Ciąża i antykoncepcja**

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Pacjentki w ciąży nie otrzymają leku Tecentriq, chyba że lekarz prowadzący uzna to za konieczne, ponieważ wpływ leku Tecentriq na kobiety w ciąży nie jest znany – istnieje możliwość, że lek zaszkodzi nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę, powinna stosować skuteczne metody antykoncepcji;
  - podczas leczenia lekiem Tecentriq i
  - przez 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Tecentriq, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

## **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy Tecentriq przenika do mleka kobiecego. Należy zapytać lekarza o to, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć leczenie lekiem Tecentriq.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tecentriq ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, nie powinien prowadzić pojazdów, ani obsługiwać maszyn do czasu aż poczuje się lepiej.

## **3. Jak stosować lek Tecentriq**

Lek Tecentriq będzie podawany przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka, w szpitalu lub przychodni.

### **Jaka dawka leku Tecentriq będzie podawana**

Zalecana dawka to 1200 miligramów (mg) podawana co trzy tygodnie.

### **Jak lek Tecentriq będzie podawany**

Lek Tecentriq podaje się w kroplówce do żyły (tzw. infuzja dożylna).

Pierwsza infuzja będzie podana przez 60 minut.

- Lekarz będzie uważnie obserwował pacjenta podczas pierwszej infuzji.
- Jeśli podczas pierwszej infuzji nie wystąpią żadne związane z nią reakcje, kolejne infuzje będą podawane przez 30 minut.

### **Jak długo trwa leczenie**

Lekarz będzie stosował lek Tecentriq u pacjenta tak długo, jak długo pacjent będzie odnosił korzyści z leczenia. Jednak stosowanie tego leku może zostać przerwane, jeśli działania niepożądane staną się zbyt dużym problemem.

### **Pominięcie przyjęcia leku Tecentriq**

Jeśli pacjent pominie wizytę, należy natychmiast umówić się na kolejną. Dla pełnej skuteczności leczenia bardzo ważne jest jego kontynuowanie i przyjmowanie infuzji.

### **Przerwanie stosowania leku Tecentriq**

Nie należy przerywać leczenia lekiem Tecentriq bez omówienia tego z lekarzem prowadzącym, ponieważ przerwanie leczenia może zakończyć działanie leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy natychmiast poinformować lekarza**, jeśli pacjent zauważy u siebie niżej wymienione działania niepożądane lub jeśli działania te się nasilą. Działania niepożądane mogą wystąpić po kilku

tygodniach lub miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki. Nie należy samodzielnie rozpoczynać leczenia innymi lekami.

Niżej wymienione działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych z lekiem Tecentriq:

**Bardzo często:** mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów

- gorączka
- nudności
- wymioty
- uczucie dużego zmęczenia i braku energii (uczucie zmęczenia)
- brak energii
- swędzenie skóry
- biegunka
- ból stawów
- wysypka
- utrata apetytu
- duszność

**Często:** mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów

- zapalenie płuc
- obniżone stężenie tlenu, co może powodować duszność, jako konsekwencja zapalenia płuc
- ból brzucha
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych (widoczny w badaniach) – może to być objawem zapalenia wątroby
- trudności z połykaniem
- małe stężenie potasu (hipokaliemia) lub sodu we krwi (hiponatremia) stwierdzone w badaniach krwi
- niskie ciśnienie krwi (hipotensja)
- zmniejszona aktywność tarczycy (niedoczynność tarczycy)
- reakcja alergiczna (reakcja związana z infuzją lub nadwrażliwość)
- choroba grypopodobna
- ból w mięśniach i kościach
- dreszcze
- nadmierna aktywność tarczycy (nadczynność tarczycy)
- zapalenie jelit
- mała liczba płytek krwi, która może zwiększać skłonność do występowania siniaków lub krwawienia
- zatkany nos (przekrwienie błony śluzowej nosa)

**Niezbyt często:** mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów

- zapalenie wątroby
- zapalenie trzustki
- drętwienie lub porażenie – mogą to być objawy zespołu Guillaina-Barrégo
- zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg
- małe stężenie hormonów nadnerczy
- cukrzyca typu 1
- duża aktywność lipazy – może być objawem zapalenia trzustki (widoczna w badaniach krwi)

**Rzadko:** mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów

- zapalenie mięśnia sercowego
- zapalenie mózgu
- *myasthenia gravis* – choroba powodująca osłabienie mięśni
- zapalenie przysadki mózgowej (znajdującej się u podstawy mózgu)
- duża aktywność amylazy – może być objawem zapalenia trzustki (widoczna w badaniach krwi)

W przypadku stwierdzenia jakichkolwiek działań niepożądanych wymienionych powyżej lub nasilenia już istniejących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Tecentriq**

Lek Tecentriq będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni. Szczegółowe warunki przechowywania podano niżej:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.
- Rozcieńczony roztwór należy przechowywać nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub przez 8 godzin w temperaturze otoczenia.
- Nie używać, jeśli lek jest mętny, ma zmienioną barwę lub w przypadku zauważenia w nim widocznych cząstek

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Fachowy personel medyczny usunie leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Tecentriq**

- Substancją czynną jest atezolizumab. Każdy ml zawiera 60 mg atezolizumabu. Każda fiolka zawiera 1200 mg atezolizumabu (w 20 ml).
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbata 20 i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Tecentriq i co zawiera opakowanie**

Lek Tecentriq jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Jest to przezroczysty roztwór w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtawego.

Tecentriq jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 szklaną fiolkę.

## **Podmiot odpowiedzialny**

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

## **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **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

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>



---

## **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

### Instrukcja rozcieńczania

Z fiolki pobrać 20 ml koncentratu produktu leczniczego Tecentriq, a następnie pobraną ilość rozcieńczyć w worku infuzyjnym o pojemności 250 ml wykonanym z PVC, polietylenu (PE) lub poliolefiny, zawierającym chlorek sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w postaci roztworu do wstrzykiwań. Po rozcieńczeniu jeden ml roztworu powinien zawierać około 4,4 mg produktu leczniczego Tecentriq (1200 mg/270 ml). Worek infuzyjny należy delikatnie odwracać dnem do góry, aby wymieszać roztwór, unikając wytworzenia piany. Po przygotowaniu roztworu należy natychmiast podać pacjentowi.

Produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową należy uważnie obejrzeć pod kątem obecności cząstek i przebarwień, zanim lek zostanie podany pacjentowi. W razie stwierdzenia cząstek lub przebarwień, roztworu nie należy używać.

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem Tecentriq a wchodzącą w kontakt z produktem powierzchnią worków infuzyjnych, wykonanych z polichlorku winylu (PVC), polietylenu (PE) lub z poliolefin (PO). Ponadto, nie obserwowano niezgodności z wbudowanymi filtrami o membranach składających się z polieterosulfonu lub polisulfonu oraz zestawami infuzyjnymi i innymi materiałami do infuzji wykonanymi z PVC, PE, polibutadienu lub polieterouretanów. Stosowanie wbudowanych filtrów membranowych jest opcjonalne.

### Rozcieńczony roztwór

Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C lub przez 24 godziny w temperaturze  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  od momentu przygotowania.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania roztworu przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinno trwać to dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C lub 8 godzin w temperaturze otoczenia ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ).

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Tecentriq jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produktu leczniczego Tecentriq nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.

Pierwszą dawkę produktu leczniczego Tecentriq należy podawać przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja będzie tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać w czasie 30 minut.

### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.