

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecentriq 1200 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 1200 mg de atezolizumab*.

Após diluição (ver secção 6.6), um ml de solução contém aproximadamente 4.4 mg de atezolizumab.

*Atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G1 anti-ligando de morte celular programada-1 (PD-L1), com alteração na fração Fc, produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão

Líquido límpido, incolor a ligeiramente amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático:

- após quimioterapia prévia contendo platina, ou
- considerados não elegíveis para tratamento com cisplatina, e cujos tumores tenham expressão de PD-L1 \geq 5% (ver secção 5.1).

Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia. Doentes com mutações ativadoras do EGFR ou mutações tumorais positivas para a ALK devem também ter recebido terapêutica-alvo antes de receber tratamento com Tecentriq (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Tecentriq deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento do cancro.

Expressão de PD-L1 em doentes com CU

Os doentes com CU não tratado previamente devem ser selecionados para tratamento com base na expressão tumoral de PD-L1, confirmado por um teste validado (ver secção 5.1).

Posologia

A dose recomendada de Tecentriq é de 1200 mg administrados por via intravenosa a cada três

semanas.

Duração do tratamento

É recomendado que os doentes sejam tratados com Tecentriq até perda de benefício clínico (ver secção 5.1) ou toxicidade não controlável.

Atraso ou omissão de doses

Caso seja omitida uma dose planeada de Tecentriq, esta deve ser administrada tão breve quanto possível; é recomendado não esperar até à próxima dose planeada. O esquema posológico deve ser ajustado de modo a manter um intervalo de 3 semanas entre doses.

Alterações de doses durante o tratamento

Não são recomendadas reduções de dose de Tecentriq.

Atraso de dose ou descontinuação (ver também secções 4.4 e 4.8)

Tabela 1: Informação de alterações de dose para Tecentriq

| Reações adversas relacionadas com a imunidade | Gravidade | Alteração no tratamento |
|--|---|--|
| Pneumonite | Grau 2 | Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. |
| | Grau 3 ou 4 | Descontinuar permanentemente Tecentriq |
| Hepatite | Grau 2: (ALT ou AST > 3 a 5 x limite superior normal [LSN]) <i>ou</i> bilirrubina no sangue $> 1,5$ a 3 x LSN) | Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. |
| | Grau 3 ou 4: (ALT ou AST > 5 x LSN) <i>ou</i> bilirrubina no sangue > 3 x LSN) | Descontinuar permanentemente Tecentriq |

| Reações adversas relacionadas com a imunidade | Gravidade | Alteração no tratamento |
|--|--|--|
| Colite | Diarreia de Grau 2 ou 3 (aumento de \geq 4 dejeções/dia acima dos valores basais) <i>ou</i> Colite Sintomática | Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a \leq 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. |
| | Diarreia ou Colite de Grau 4 (risco de vida; indicada intervenção urgente) | Descontinuar permanentemente Tecentriq |
| Hipotiroidismo ou hipertiroidismo | Sintomático | Suspender Tecentriq <u><i>Hipotiroidismo:</i></u> O tratamento pode ser retomado quando os sintomas estiverem controlados por terapêutica de substituição da hormona tiroideia e os níveis de TSH estiverem a diminuir. <u><i>Hipertiroidismo:</i></u> O tratamento pode ser retomado quando os sintomas estiverem controlados por um medicamento antitiroideu e a função tiroideia estiver a recuperar. |
| Insuficiência suprarrenal | Sintomática | Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a \leq 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição. |
| Hipofisite | Grau 2 ou 3 | Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a \leq 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição. |
| | Grau 4 | Descontinuar permanentemente Tecentriq |

| Reações adversas relacionadas com a imunidade | Gravidade | Alteração no tratamento |
|--|--|---|
| Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1 | Hiperglicemia de Grau 3 ou 4 (glucose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L) | Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando o controlo metabólico for alcançado com uma terapêutica de substituição de insulina. |
| Reações relacionadas com a perfusão | Grau 1 ou 2 | Reduzir a taxa de perfusão ou interromper. O tratamento pode ser retomado quando o acontecimento estiver resolvido. |
| | Grau 3 ou 4 | Descontinuar permanentemente Tecentriq |
| Erupção cutânea | Grau 3 | Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a erupção cutânea tiver acabado e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. |
| | Grau 4 | Descontinuar permanentemente Tecentriq |
| Síndrome miasténica/miastenia <i>gravis</i>, síndrome de Guillain-Barré e meningocefalite | Todos os Graus | Descontinuar permanentemente Tecentriq |
| Pancreatite | Níveis de amilase ou lipase no soro de Grau 3 ou 4 ($> 2 \times$ LSN) ou pancreatite de Grau 2 ou 3 | Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando os níveis de amilase ou lipase no soro melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, ou os sintomas de pancreatite tiverem acabado, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. |
| | Pancreatite de Grau 4 ou qualquer outro grau de pancreatite recorrente | Descontinuar permanentemente Tecentriq |

| Reações adversas relacionadas com a imunidade | Gravidade | Alteração no tratamento |
|---|-----------------------------|---|
| Miocardite | Grau 2 | Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente, por dia. |
| | Grau 3 e 4 | Descontinuar permanentemente Tecentriq |
| Outras reações adversas relacionadas com a imunidade | Grau 2 ou Grau 3 | Suspender até que as reações adversas recuperem para Grau 0-1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente, por dia. |
| | Grau 4 ou Grau 3 recorrente | Descontinuar permanentemente Tecentriq (exceto no caso de endocrinopatias controladas com hormonas de substituição) |

Note: Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos Critérios de Terminologia Comuns para as Reações Adversas do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v.4.).

Os doentes tratados com Tecentriq devem receber o Cartão de Alerta para o Doente e ser informados sobre os riscos de Tecentriq (ver também o folheto informativo).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tecentriq em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Com base na análise de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com ≥ 65 anos de idade.

Compromisso renal

Com base na análise de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Os dados relativos a doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população.

Compromisso hepático

Com base na análise de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. Tecentriq não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 5.2).

Performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Doentes com *performance status* ECOG ≥ 2 foram excluídos dos ensaios clínicos em CPCNP e de 2ª linha em CU (ver secções 4.4 e 5.1).

Modo de administração

Tecentriq destina-se a ser administrado por via intravenosa. As perfusões não podem ser administradas por injeção intravenosa rápida ou bólus.

A dose inicial de Tecentriq deve ser administrada durante 60 minutos. Se a primeira perfusão for bem tolerada, todas as perfusões subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos.

Para instruções acerca da diluição e manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao atezolizumab ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome de marca e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados (ou mencionados) no processo do doente.

A maioria das reações adversas imuno-mediadas que ocorreram durante o tratamento com atezolizumab foram reversíveis com a interrupção de atezolizumab e iniciação de tratamento com corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Foram observadas reações adversas imunitárias afetando mais de um sistema de órgãos. Podem ocorrer reações adversas imunitárias com atezolizumab após a última dose de atezolizumab.

Para suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser feita uma avaliação rigorosa para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e administrados corticosteroides. Após melhoria para Grau ≤ 1 , os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. Com base em dados limitados de estudos clínicos em doentes cujas reações adversas imunitárias não puderam ser controladas com a administração de corticosteroides sistémicos, pode ser considerada a administração de outros imunossuppressores sistémicos.

Atezolizumab tem de ser descontinuado permanentemente para qualquer reação adversa imunitária de Grau 3 que recorra e para qualquer reação adversa imunitária de Grau 4, exceto para as endocrinopatias que são controladas com hormonas de substituição (ver secções 4.2 e 4.8).

Pneumonite imunitária

Foram observados casos de pneumonite, incluindo casos fatais, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso perante pneumonite de Grau 2, e deve iniciar-se tratamento com 1-2 mg/kg/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para \leq Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para \leq Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado perante pneumonite de Grau 3 ou 4.

Hepatite imunitária

Foram observados casos de hepatite, alguns levando a resultados fatais, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hepatite.

Aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e bilirrubina devem ser monitorizadas antes do início do tratamento, periodicamente durante o tratamento com atezolizumab e conforme indicado com base na avaliação clínica.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso se acontecimentos de Grau 2 (ALT ou AST > 3 a 5x LSN ou bilirrubina no sangue > 1,5 a 3x LSN) persistirem por mais de 5 a 7 dias, e deve iniciar-se tratamento com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona, ou equivalente. Se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês.

O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para acontecimentos de Grau 3 ou Grau 4 (ALT ou AST > 5,0 x LSN ou bilirrubina no sangue > 3 x LSN).

Colite imunitária

Foram observados casos de diarreia ou colite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de colite.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para diarreia de Grau 2 ou 3 (aumento de ≥ 4 defeções/dia acima dos valores basais) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite de Grau 2, se o sintomas persistirem > 5 dias ou recorrerem, deve ser iniciado tratamento com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona, ou equivalente. Para diarreia ou colite de Grau 3, deve ser iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, deve ser iniciado tratamento com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite de Grau 4 (risco de vida; indicada intervenção urgente).

Endocrinopatias imunitárias

Foram observados hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiência suprarrenal, hipofisite e diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de endocrinopatias. A função tiroideia deve ser monitorizada antes e periodicamente durante o tratamento com atezolizumab. Deve ser considerado um controlo apropriado de doentes com testes de função tiroideia alterados no nível basal.

Doentes assintomáticos com testes de função tiroideia alterados podem receber tratamento com atezolizumab. Para hipotiroidismo sintomático, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciada terapêutica de substituição da hormona tiroideia conforme necessário. O hipotiroidismo isolado pode ser controlado com terapêutica de substituição e sem corticosteroides. Para hipertiroidismo sintomático, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciado um medicamento antitiroideu, conforme necessário. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado quando os sintomas estiverem controlados e a função tiroideia estiver a recuperar.

Para insuficiência suprarrenal sintomática, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. O tratamento pode ser retomado quando o acontecimento melhorar

para \leq Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a \leq 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição (se requerida).

Para hipofisite de Grau 2 ou Grau 3, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente), e iniciada terapêutica de substituição hormonal conforme necessário. Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para \leq Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de \geq 1 mês. O tratamento pode ser retomado se o acontecimento melhorar para \leq Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a \leq 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição (se requerida). O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite de Grau 4.

Deve ser iniciado tratamento com insulina para diabetes *mellitus* tipo 1. O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para hiperglicemias de \geq Grau 3 (glucose em jejum $>$ 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L). O tratamento com atezolizumab pode ser retomado quando o controlo metabólico for alcançado com uma terapêutica de substituição de insulina.

Meningocefalite imunitária

Foi observada meningocefalite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de meningite ou encefalite.

O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para qualquer grau de meningite ou encefalite. Deve ser iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg /dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg/ dia de prednisona, ou equivalente.

Neuropatias imunitárias

Foram observadas síndrome miasténica/miastenia *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré, que podem colocar a vida em risco, em doentes a receber tratamento com atezolizumab. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de neuropatia motora e sensorial.

O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para qualquer grau de síndrome miasténica/miastenia *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré. Deve ser considerado iniciar corticosteroides sistémicos (numa dose de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona, ou equivalente).

Pancreatite imunitária

Foi observada pancreatite, incluindo elevações dos níveis séricos de amilase e lipase, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas que sejam sugestivos de pancreatite aguda.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para elevações dos níveis séricos de amilase ou lipase de Grau \geq 3 ($>$ 2 x LSN) ou pancreatite de Grau 2 ou 3, e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona, ou equivalente. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado quando os níveis séricos de amilase e lipase melhorarem para \leq Grau 1 no prazo de 12 semanas, ou os sintomas de pancreatite tiverem acabado, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a \leq 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para pancreatite de Grau 4 ou qualquer grau de pancreatite recorrente.

Miocardite imunitária

Foi observada miocardite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de miocardite.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso perante miocardite de Grau 2, e o tratamento com corticosteroides sistémicos numa dose de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente deve ser iniciado. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a \leq 10 mg de prednisona ou equivalente, por dia.. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado perante miocardite de Grau 3 ou 4.

Reações relacionadas com a perfusão

Foram observadas reações relacionadas com a perfusão em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). A taxa de perfusão deve ser reduzida ou o tratamento deve ser interrompido em doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 1 ou 2. Atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado em doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 3 ou 4. Doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 1 ou 2 podem continuar a receber tratamento com atezolizumab com monitorização apertada; pode ser considerada prémedicação com antipiréticos e anti-histamínicos.

Doentes excluídos dos ensaios clínicos

Doentes com as seguintes condições foram excluídos dos ensaios clínicos: história de doença autoimune, história de pneumonite, metástases cerebrais ativas, infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C. Doentes a quem foram administradas vacinas vivas atenuadas até 28 dias antes da entrada no estudo; agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da entrada no estudo foram excluídos dos ensaios clínicos.

Foram excluídos doentes com *performance status* ≥ 2 como condição de base (exceto os da Coorte 1 do estudo GO29293 [IMvigor210] que incluiu doentes com carcinoma urotelial não elegíveis para tratamento com cisplatina e permitiu um *performance status* ≥ 2 como condição de base) (ver secção 5.1).

Na ausência de dados, atezolizumab deve utilizado com precaução nestas populações, após avaliação cuidadosa do balanço de benefícios e riscos para o doente.

Utilização de atezolizumab em doentes com carcinoma urotelial sem tratamento prévio que não são considerados elegíveis para tratamento com cisplatina

A condição de base e as características de prognóstico da doença na população da Coorte 1 do estudo IMvigor210 foram, em geral, comparáveis aos doentes que na prática clínica não são considerados elegíveis para tratamento com cisplatina mas seriam elegíveis para quimioterapia baseada em carboplatina em associação. Não há dados suficientes para o subgrupo de doentes que seria inapto (*unfit*) para qualquer quimioterapia, como tal atezolizumab deve utilizado com precaução nestes doentes, após avaliação cuidadosa do potencial balanço de benefícios e riscos para cada doente individualmente.

Cartão de Alerta para o Doente

Todos os prescritores de Tecentriq devem estar familiarizados com a Informação aos Médicos e as Normas Orientadoras de Monitorização. O prescritor deve discutir com o doente os riscos do tratamento com Tecentriq. Deve ser dado ao doente um Cartão de Alerta para o Doente e instruí-lo a levar sempre o cartão.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais de interação medicamentosa com atezolizumab. Dado que atezolizumab é eliminado da circulação por catabolismo, não são esperadas quaisquer interações metabólicas entre fármacos.

O uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores deve ser evitado antes de iniciar o tratamento com atezolizumab devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de atezolizumab. No entanto, podem ser usados corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores para tratar reações adversas imunitárias após início do tratamento com atezolizumab (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e por 5 meses após terminar o tratamento com atezolizumab.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de atezolizumab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos sobre o desenvolvimento e reprodução com atezolizumab. Estudos em animais demonstraram que o bloqueio da sinalização do PD-L1/PD-1 em modelos de gravidez de murino pode levar à rejeição imunitária do desenvolvimento fetal resultando em morte fetal (ver secção 5.3). Com base no seu mecanismo de ação, estes resultados indicam um risco potencial do tratamento com atezolizumab durante a gravidez poder causar danos ao feto, incluindo aumento da taxa de aborto ou de nado-morto.

Sabe-se que as imunoglobulinas humanas G1 (IgG1) atravessam a barreira placentária e atezolizumab é uma IgG1; como tal, atezolizumab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Atezolizumab não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que a situação clínica da mulher requeira tratamento com atezolizumab.

Amamentação

Desconhece-se se atezolizumab é excretado no leite humano. Atezolizumab é um anticorpo monoclonal e é esperado que esteja presente no colostro e em níveis reduzidos posteriormente. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do tratamento com Tecentriq tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre os possíveis efeitos do atezolizumab na fertilidade. Não foram realizados estudos de toxicidade para o desenvolvimento e reprodução com o atezolizumab; contudo, com base num estudo de toxicidade de dose repetida à semana 26, atezolizumab teve um efeito nos ciclos menstruais com uma AUC estimada de aproximadamente 6 vezes a AUC em doentes a receber a dose recomendada e foi reversível (ver secção 5.3). Não houve efeitos nos órgãos reprodutores masculinos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tecentriq sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Doentes que sintam fadiga devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até desaparecimento dos sintomas (ver secção 8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Tecentriq é baseada nos dados agrupados de 2160 doentes com CU e CPCNP metastáticos. As reações adversas mais frequentes foram fadiga (35,4%), diminuição do apetite (25,5%), náuseas (22,9%), dispneia (21,8%), diarreia (18,6%), erupção cutânea (18,6%), pirexia (18,3%), vômitos (15,0%), artralgia (14,2%), astenia (13,8%) e prurido (11,3%).

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas medicamentosas (RAMs) são apresentadas por classes de sistemas de órgãos (*system organ class*, SOC) e por categorias de frequência da base de dados MedDRA. Foram usadas as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Resumo de reações adversas que ocorreram em doentes tratados com Tecentriq em ensaios clínicos

| | |
|---|---|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | |
| Frequentes | trombocitopénia |
| Doenças do sistema imunitário | |
| Frequentes | hipersensibilidade |
| Doenças endócrinas | |
| Frequentes | hipotireoidismo ^a , hipertireoidismo ^b |
| Pouco frequentes | diabetes <i>mellitus</i> ^c , insuficiência suprarrenal ^d |
| Raras | hipofisite |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | |
| Muito Frequentes | diminuição do apetite |
| Frequentes | hipocaliemia, hiponatremia |
| Doenças do sistema nervoso | |
| Pouco frequentes | síndrome de Guillain-Barré ^e , meningite não infecciosa ^f |
| Raras | encefalite não infecciosa ^g , síndrome miasténica ^h |
| Doenças cardíacas | |
| Raras | miocardite ^h |
| Vasculopatias | |
| Frequentes | hipotensão |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | |
| Muito Frequentes | dispneia |
| Frequentes | pneumonite ⁱ , hipóxia, congestão nasal |
| Doenças gastrointestinais | |
| Muito Frequentes | náuseas, vômitos, diarreia |
| Frequentes | dor abdominal, colite ^j , disfagia, |

| | |
|---|--|
| Pouco frequentes | pancreatite ^k , lipase aumentada, |
| Raras | amilase aumentada |
| Afeções hepatobiliares | |
| Frequentes | AST aumentada, ALT aumentada |
| Pouco frequentes | hepatite ^l |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | |
| Muito Frequentes | erupção cutânea ^m , prurido |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | |
| Muito Frequentes | artralgia |
| Frequentes | dor musculoesquelética |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | |
| Muito Frequentes | pirexia, fadiga, astenia |
| Frequentes | reação relacionada com a perfusão, estado gripal, arrepios |

^a Inclui casos de hipotireoidismo, aumento da hormona estimulante da tiroide no sangue, tiroidite, diminuição da hormona estimulante da tiroide no sangue, mixedema, testes de função tiroideia alterados, tiroidite aguda, tiroxina diminuída.

^b Inclui casos de hipertireoidismo, aumento da hormona estimulante da tiroide no sangue, tiroidite, diminuição da hormona estimulante da tiroide no sangue, oftalmopatia endócrina, exoftalmia, testes de função tiroideia alterados, tiroidite aguda, tiroxina diminuída.

^c Inclui casos de diabetes *mellitus* e diabetes *mellitus* tipo 1.

^d Inclui casos de insuficiência suprarrenal, insuficiência suprarrenal primária, e doença de Addison.

^e Inclui casos de síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante.

^f Inclui casos de meningite.

^g Inclui casos de encefalite.

^h Reportado em outros estudos que não com doentes com CU e CPCNP metastáticos. A frequência é baseada na exposição em 8000 doentes entre todos os ensaios clínicos de atezolizumab.

ⁱ Inclui casos de pneumonite, infiltração pulmonar, bronquiolite, doença pulmonar intersticial, pneumonite por radiações.

^j Inclui casos de colite, colite autoimune, colite isquémica, colite microscópica.

^k Inclui casos de pancreatite e pancreatite aguda.

^l Inclui casos de hepatite autoimune, hepatite, hepatite aguda.

^m Inclui casos de acne, eczema, eritema, eritema da pálpebra, eritema multiforme, erupção exfoliativa, erupção cutânea na pálpebra, foliculite, furúnculo, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite bolhosa, dermatite exfoliativa, erupção medicamentosa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção macular, erupção máculopapular, erupção papular, erupção papuloscamosa, erupção pruriginosa, erupção pustulosa, dermatite seborreica, exfoliação cutânea, toxicidade da pele, úlcera cutânea, erupção cutânea tóxica.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem as reações adversas clinicamente significativas por exposição ao atezolizumab em ensaios clínicos (ver secção 5.1). As normas orientadoras de monitorização destas reações adversas estão descritas nas secções 4.2 e 4.4.

Pneumonite imunitária

Ocorreu pneumonite em 3,1% (68/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. Dos 68 doentes, um teve um acontecimento fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi 3,5 meses (variou de 3 dias a 20,5 meses). A mediana de duração foi 1,5 meses (variou de 0 dias a 15,1+ meses; + indica um valor censurado). A pneumonite levou à descontinuação de atezolizumab em 10 (0,5%) doentes. Ocorreu pneumonite que exigiu o uso de corticosteroides em 1,6% (34/2160) dos doentes tratados com atezolizumab.

Hepatite imunitária

Ocorreu hepatite em 0,3% (7/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. A mediana de tempo para o aparecimento foi 1,1 meses (variou de 9 dias a 7,9 meses). A mediana de duração foi 1 mês (variou de 9 dias a 1,9+ meses; + indica um valor censurado). A hepatite levou à descontinuação de atezolizumab em 2 (< 0,1%) doentes. Ocorreu hepatite que exigiu o uso de corticosteroides em 0,2% (5/2160) dos doentes tratados com atezolizumab.

Colite imunitária

Ocorreu colite em 1,1% (23/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. A mediana de tempo para o aparecimento foi 4 meses (variou de 15 dias a 15,2 meses). A mediana de duração foi 1,4 meses (variou de 3 dias a 17,8+ meses; + indica um valor censurado). A colite levou à descontinuação de atezolizumab em 5 (0,2%) doentes. Ocorreu colite que exigiu o uso de corticosteroides em 0,5% (10/2160) dos doentes tratados com atezolizumab.

Endocrinopatias imunitárias

Ocorreu hipotireoidismo em 4,7% (101/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. A mediana de tempo para o aparecimento foi 5,5 meses (variou de 15 dias a 31,3 meses). Ocorreu hipertireoidismo em 1,7% (36/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. A mediana de tempo para o aparecimento foi 3,5 meses (variou de 21 dias a 31,3 meses).

Ocorreu insuficiência suprarrenal em 0,3% (7/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. A mediana de tempo para o aparecimento foi 5,7 meses (intervalo: 3 dias a 19 meses). Ocorreu insuficiência suprarrenal que exigiu o uso de corticosteroides em 0,3% (6/2160) dos doentes tratados com atezolizumab.

Ocorreu hipofisite em < 0,1% (1/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. O tempo para o aparecimento foi 13,7 meses.

Ocorreu diabetes *mellitus* em 0,3% (6/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. O tempo para o aparecimento variou de 3 dias a 6,5 meses. A diabetes *mellitus* levou à descontinuação de atezolizumab em 1 (< 0,1%) doente.

Meningocefalite imunitária

Ocorreu meningite em 0,1% (3/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. O tempo para o aparecimento variou de 15 a 16 dias. Todos os três doentes requereram o uso de corticosteroides e descontinuaram atezolizumab.

Ocorreu encefalite em < 0,1% (2/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. O tempo para o aparecimento foi de 14 e 16 dias. A encefalite levou à descontinuação de atezolizumab em 1 (< 0,1%) doente. Ocorreu encefalite que exigiu o uso de corticosteroides em < 0,1% (1/2160) dos doentes tratados com atezolizumab.

Neuropatias imunitárias

Ocorreram síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante em 0,2% (5/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. A mediana de tempo para o aparecimento foi 7 meses (intervalo: 18 dias a 8,1 meses). A mediana de duração foi 4,6 meses (0+ dias a 8,3+ meses; + indica um valor censurado). A síndrome de Guillain-Barré levou à descontinuação de atezolizumab em 1 (< 0,1%) doente. Ocorreu síndrome de Guillain-Barré que exigiu o uso de corticosteroides em < 0,1% (2/2160) dos doentes tratados com atezolizumab.

Síndrome miasténica

Ocorreu miastenia *gravis* em < 0,1% (4/6000) dos doentes entre todos os ensaios clínicos com atezolizumab em múltiplos tipos de tumores. O tempo para o aparecimento variou de 20 dias a 4 meses. Todos os quatro doentes descontinuaram atezolizumab. Ocorreu síndrome miasténica/miastenia *gravis* que exigiu o uso de corticosteroides em < 0,1% (3/6000) dos doentes tratados com atezolizumab.

Pancreatite imunitária

Ocorreu pancreatite, incluindo amilase aumentada e lipase aumentada, em 0,5% (10/2160) dos doentes tratados com atezolizumab para o CU e CPCNP metastáticos. A mediana de tempo para o aparecimento foi 5,5 meses (intervalo: 9 dias a 16,9 meses). A mediana de duração foi 19 dias (variou de 3 dias a 11,2+ meses; + indica um valor censurado). Ocorreu pancreatite que exigiu o uso de corticosteroides em < 0,1% (2/2160) dos doentes tratados com atezolizumab.

Miocardite imunitária

Ocorreu miocardite em < 0,1% (2/8000) dos doentes de todos os ensaios clínicos com atezolizumab em múltiplos tipos de tumor. O tempo para aparecimento foi de 18 e 33 dias. Ambos os doentes necessitaram de corticosteroides e descontinuaram atezolizumab.

Imunogenicidade

No estudo IMvigor210, 43,9% dos doentes tiveram resultados positivos para anticorpos anti-atezolizumab (ATAs) em uma ou mais ocasiões após a administração. No estudo OAK (GO28915), a taxa de tratamento de ATA emergentes foi 30,4%. De modo geral, a positividade aos ATA aparentou não ter impacto clínico relevante na farmacocinética, eficácia ou segurança.

Não estão disponíveis dados que permitam estabelecer conclusões sobre qualquer possível efeito de anticorpos neutralizantes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isto permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe informação de sobredosagem com atezolizumab.

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais. Código ATC: ainda não atribuído

Mecanismo de ação

O ligando de morte celular programada 1 (PD-L1) pode expressar-se em células tumorais e/ou células imunitárias que infiltram o tumor, e pode contribuir para a inibição da resposta imunitária antitumoral no microambiente do tumor. A ligação do PD-L1 aos recetores PD-1 e B7.1 encontrada nas células T e células apresentadoras de antígenos suprime a atividade citotóxica das células T, a proliferação de células T e a produção de citocinas.

Atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G1 (Ig G1), com alteração na região Fc, que se liga diretamente ao PD-L1 e fornece um duplo bloqueio dos recetores PD-1 e B7.1, desencadeando uma resposta imunitária mediada pela inibição PD-1/PD-L1, incluindo a reativação da resposta imunitária antitumoral sem induzir a citotoxicidade celular dependente de

anticorpos. Atezolizumab poupa a interação PD-1/PD-L2 permitindo a continuação do sinal inibitório mediado pelo PD-1/PD-L2.

Eficácia e segurança clínicas

Duração do tratamento

Em doentes sem tratamento prévio, o tratamento com Tecentriq foi possível até progressão da doença. Em doentes previamente tratados, o tratamento com Tecentriq em estudos pivotais foi possível até perda de benefício clínico conforme definido pelos seguintes critérios:

- Ausência de sinais e sintomas (incluindo agravamento dos valores laboratoriais [p. ex. aparecimento ou agravamento de hipercalecémia]) indicando progressão inequívoca da doença
- Sem declínio do *performance status* ECOG
- Ausência de progressão tumoral em locais anatomicamente críticos (p. ex. doença leptomeníngea) que não possam ser prontamente controlados e estabilizados por intervenções médicas permitidas pelo protocolo antes da repetição de dose.
- Evidência de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador

Carcinoma urotelial

IMvigor211 (GO29294): Ensaio clínico aleatorizado em doentes com CU localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, internacional, aleatorizado (IMvigor211), avaliou a eficácia e segurança de atezolizumab em comparação com quimioterapia (escolhida pelo investigador entre vinflunina, docetaxel, ou paclitaxel) em doentes com CU localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina. Foram excluídos deste estudo doentes que tivessem história de doença autoimune, metástases cerebrais ativas ou dependentes de corticosteroides; lhes tivesse sido administrada uma vacina viva atenuada até 28 dias antes da entrada no estudo; e lhes tivesse sido administrados agentes imunoestimulantes sistêmicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistêmicos até 2 semanas antes da entrada no estudo. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 9 semanas nas primeiras 54 semanas, e a cada 12 semanas posteriormente. A expressão de PD-L1 nas células imunitárias que infiltram o tumor (CI) foi avaliada prospectivamente em amostras tumorais e os resultados foram usados para definir subgrupos de expressão de PD-L1 para as análises descritas abaixo.

O estudo incluiu um total de 931 doentes. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber ou atezolizumab ou quimioterapia. A aleatorização foi estratificada por quimioterapia (vinflunina vs taxanos), nível de expressão de PD-L1 em células imunitárias CI (< 5% vs ≥ 5%), número de fatores prognósticos de risco (0 vs. 1-3), e metástases hepáticas (sim vs não). Os fatores prognósticos de risco incluíram tempo desde a quimioterapia anterior < 3 meses, *performance status* ECOG > 0 e hemoglobina < 10 g/dL.

Foi administrada uma dose fixa de 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas. Não era permitida redução da dose de atezolizumab. Os doentes foram tratados até perda de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador ou toxicidade inaceitável. Foram administrados 320 mg/m² de vinflunina por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram administrados 175 mg/m² de paclitaxel por perfusão intravenosa durante 3 horas no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram administrados 75 mg/m² de docetaxel por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Para todos os doentes tratados, a duração mediana do tratamento foi 2,8 meses para o braço de atezolizumab, 2,1 meses para os braços de vinflunina e paclitaxel e 1,6 meses para o braço de docetaxel.

As características demográficas e da doença na condição de base da análise primária da população foram bem distribuídas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 67 anos (intervalo: 31 a 88), e 77,1% dos doentes eram homens. A maioria dos doentes eram caucasianos (72,1%), 53,9% dos

doentes no braço de quimioterapia receberam vinflunina, 71,4% dos doentes tinham pelo menos um fator de risco de mau prognóstico e 28,8% tinham metástases hepáticas como condição de base. O *performance status* ECOG foi de 0 (45,6%) ou 1 (54,4%) como condição de base. O local primário do tumor foi a bexiga para 71,1% dos doentes e 25,4% dos doentes tinham carcinoma do trato urotelial superior. 24,2% dos doentes apenas receberam tratamento prévio com um regime de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante contendo platina e progrediram após 12 meses.

O objetivo primário de eficácia do IMvigor211 foi a sobrevivência global (*overall survival*, OS). Os objetivos secundários de eficácia foram a taxa de resposta objetiva (*objective response rate*, ORR), sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*, PFS), e duração da resposta (*duration of response*, DOR) avaliadas pelo investigador de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid*, RECIST) v1.1. As comparações relativamente à OS entre o braço de tratamento e o braço de controlo dentro das populações CI2/3, CI1/2/3, e ITT (*intention-to-treat*, isto é em todos os participantes) foram avaliadas usando um procedimento de sequência fixa hierárquico baseado num teste de *log-rank* estratificado em níveis bilaterais de 5% como se refere a seguir: etapa 1) população CI2/3; etapa 2) população CI1/2/3; etapa 3) grupo de todos os participantes. Os resultados de OS para cada uma das etapas 2 e 3 apenas podiam ser formalmente analisados para significância estatística se o resultado da etapa anterior fosse estatisticamente significativo.

A duração mediana de seguimento de sobrevivência foi 17 meses. A análise primária do estudo IMvigor211 não alcançou o seu objetivo primário de OS. Atezolizumab não demonstrou benefício estatisticamente significativo a nível da sobrevivência comparativamente à quimioterapia em doentes com carcinoma uretelial localmente avançado ou metastático previamente tratados. Pela ordem pré-definida do teste hierárquico, a população CI2/3 foi analisada primeiro, com um HR (*hazard ratio*) de OS de 0,87 (IC 95%: 0,63; 1,21; OS mediana de 11,1 vs. 10,6 meses para atezolizumab e quimioterapia, respetivamente). O valor-p do teste de *log-rank* estratificado foi 0,41 e como tal os resultados não são considerados estatisticamente significativos nesta população. Em consequência, não puderam ser realizados análises formais de significância estatística da OS nas populações CI1/2/3 e no grupo de todos os participantes, e os resultados dessas análises seriam considerados exploratórios. Os principais resultados no grupo de todos os participantes são sumarizados na Tabela 3. A curva de Kaplan-Meier da OS no grupo de todos os participantes é apresentada na Figura 1.

Tabela 3 Resumo de eficácia no grupo de todos os participantes (IMvigor211)

| Objetivo de eficácia | Atezolizumab (n = 467) | Quimioterapia (n = 464) |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|
| Objetivo Primário de Eficácia | | |
| OS | | |
| Nº. de mortes (%) | 324 (69,4%) | 350 (75,4%) |
| Mediana de tempo para acontecimentos (meses) | 8,6 | 8,0 |
| IC 95% | 7,8; 9,6 | 7,2; 8,6 |
| <i>Hazard ratio</i> estratificado [‡] (IC 95%) | 0,85 (0,73; 0,99) | |
| Valor-p** | 0,0378 | |
| OS a 12 meses (%)* | 39,2% | 32,4% |
| Objetivos secundários e exploratórios | | |
| PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1) | | |
| Nº. de acontecimentos (%) | 407 (87,2%) | 410 (88,4%) |
| Duração mediana da PFS (meses) | 2,1 | 4,0 |
| IC 95% | 2,1; 2,2 | 3,4; 4,2 |
| <i>Hazard ratio</i> estratificado (IC 95%) | 1,10 (0,95; 1,26) | |
| ORR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1) | n = 462 | n = 461 |
| Nº. de respondedores confirmados (%) | 62 (13,4%) | 62 (13,4%) |
| IC 95% | 10,45; 16,87 | 10,47; 16,91 |
| Nº. de respostas completas (%) | 16 (3,5%) | 16 (3,5%) |
| Nº. de respostas parciais (%) | 46 (10,0%) | 46 (10,0%) |
| Nº. de doenças estáveis (%) | 92 (19,9%) | 162 (35,1%) |
| DOR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1) | n = 62 | n = 62 |
| Mediana em meses*** | 21,7 | 7,4 |
| IC 95% | 13,0; 21,7 | 6,1; 10,3 |

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

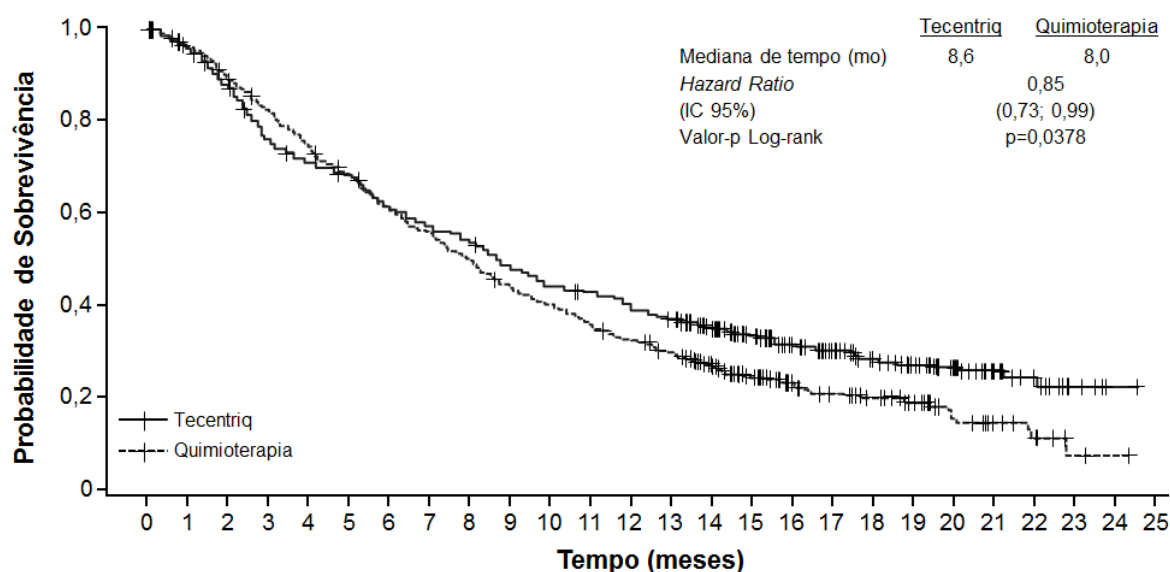
* Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

‡ Estratificado por quimioterapia (vinflunina vs taxanos), nível de CI (<5% vs. ≥ 5%), número de fatores prognósticos de risco (0 vs. 1-3), e metástases hepáticas (sim vs não).

** Baseado no teste de *log-rank* estratificado; fornecido apenas para fins descritivos; de acordo com uma análise hierárquica pré-definida; o valor-p para a análise da OS no grupo de todos os participantes não pode ser considerado estatisticamente significativo.

*** As respostas estavam em curso em 63% dos respondedores no braço de atezolizumab e em 21% dos respondedores no braço da quimioterapia.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global (IMvigor211)



Nº. Doentes em risco

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Tecentriq | 467 | 443 | 405 | 348 | 327 | 309 | 280 | 259 | 245 | 218 | 201 | 192 | 177 | 166 | 138 | 113 | 90 | 76 | 59 | 47 | 34 | 20 | 13 | 5 | 1 |
| Quimioterapia | 464 | 428 | 397 | 364 | 330 | 299 | 268 | 244 | 219 | 191 | 175 | 156 | 140 | 126 | 99 | 78 | 60 | 49 | 42 | 30 | 17 | 11 | 7 | 2 | 1 |

IMvigor210 (GO29293): Ensaio clínico de braço único em doentes com carcinoma urotelial sem tratamento prévio que não são elegíveis para tratamento com cisplatina e em doentes com carcinoma urotelial previamente tratados com quimioterapia

Um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, internacional, com duas coortes, de braço único, IMvigor210, avaliou doentes com CU localmente avançado ou metastático (também conhecido como carcinoma urotelial da bexiga).

O estudo incluiu um total de 438 doentes, divididos em duas coortes. A Coorte 1 incluiu doentes com CU localmente avançado ou metastático sem tratamento prévio que não eram elegíveis ou inaptos (*unfit*) para quimioterapia baseada em cisplatina ou cuja doença progrediu pelo menos 12 meses após tratamento com um regime de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante contendo platina. A Coorte 2 incluiu doentes que receberam pelo menos um regime de quimioterapia baseada em platina para o CU localmente avançado ou metastático ou cuja doença progrediu até 12 meses de tratamento com um regime de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante contendo platina.

Na Coorte 1, 119 doentes foram tratados com 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até progressão da doença. A mediana de idades foi 73 anos. A maioria dos doentes eram homens (81%), e a maioria dos doentes eram caucasianos (91%).

A Coorte 1 incluiu 45 doentes (38%) com *performance status* ECOG de 0, 50 doentes (42%) com *performance status* ECOG de 1 e 24 doentes (20%) com *performance status* ECOG de 2, 35 doentes (29%) com nenhum fator de risco Bajorin (*performance status* ECOG ≥ 2 e metástases viscerais), 66 doentes (56%) com um fator de risco Bajorin e 18 doentes (15%) com dois fatores de risco Bajorin, 84 doentes (71%) com função renal insuficiente (taxa de filtração glomerular [TFG] < 60 ml/min), e 25 doentes (21%) com metástases hepáticas.

O objetivo primário de eficácia para a Coorte 1 foi a taxa de resposta objetiva (*objective response rate*, ORR) confirmada conforme definido por um CRI usando os critérios RECIST v1.1.

A análise primária foi realizada quando todos os doentes tinham pelo menos 24 semanas de seguimento. A duração mediana de tratamento foi 15,0 semanas e a duração mediana de seguimento

de sobrevivência foi 8,5 meses em todos os participantes. Foram demonstradas ORR clinicamente relevantes avaliadas por CRI usando os critérios RECIST v1.1; contudo, quando comparadas com uma taxa de resposta de controlo histórico pré-especificada de 10%, não foi alcançada significância estatística para o objetivo primário. A ORR confirmada por CRI usando critérios RECIST v1.1 foi 21,9% (IC 95%: 9,3; 40,0) em doentes com expressão de PD-L1 \geq 5 %, 18,8% (IC 95%: 10,9; 29,0) em doentes com expressão de PD-L1 \geq 1 %, e 19,3% (IC 95%: 12,7; 27,6) em todos os participantes. A duração mediana da resposta (*median duration of response*, DOR) não foi alcançada em nenhum subgrupo de expressão de PD-L1 nem no grupo de todos os participantes. A maturidade da OS não foi atingida com uma taxa de acontecimentos por doente de aproximadamente 40%. A OS mediana em todos os subgrupos de doentes (expressão de PD-L1 \geq 5 % e \geq 1 %) e no grupo de todos os participantes foi 10,6 meses.

Numa análise mais recente a duração mediana de seguimento de sobrevivência da Coorte 1 foi de 17,2 meses, e é sumarizada na Tabela 4. A DOR mediana não foi alcançada em nenhum subgrupo de expressão de PD-L1 nem no grupo de todos os participantes.

Tabela 4: Resumo de eficácia atualizada (Coorte 1 do IMvigor210)

| Objetivo de eficácia | Expressão de PD-L1 de \geq 5% em CI | Expressão de PD-L1 de \geq 1% em CI | Todos os participantes |
|--|---|---|-------------------------------|
| ORR (Avaliado por CRI; RECIST v1.1) | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Nº. de doentes que responderam (%) | 9 (28,1%) | 19 (23,8%) | 27 (22,7%) |
| IC 95% | 13,8; 46,8 | 15,0; 34,6 | 15,5; 31,3 |
| Nº. de respostas completas (%) | 4 (12,5%) | 8 (10,0%) | 11 (9,2%) |
| IC 95% | (3,5; 29,0) | (4,4; 18,8) | (4,7; 15,9) |
| Nº. de respostas parciais (%) | 5 (15,6%) | 11 (13,8%) | 16 (13,4%) |
| IC 95% | (5,3; 32,8) | (7,1; 23,3) | (7,9; 20,9) |
| DOR (Avaliado por CRI; RECIST v1.1) | n = 9 | n = 19 | n = 27 |
| Doentes com acontecimento (%) | 3 (33,3%) | 5 (26,3%) | 8 (29,6%) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | NE (11,1; NE) | NE (NE) | NE (14,1; NE) |
| PFS (Avaliado por CRI; RECIST v1.1) | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Doentes com acontecimento (%) | 24 (75,0%) | 59 (73,8%) | 88 (73,9%) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 4,1 (2,3; 11,8) | 2,9 (2,1; 5,4) | 2,7 (2,1; 4,2) |
| OS | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Doentes com acontecimento (%) | 18 (56,3%) | 42 (52,5%) | 59 (49,6%) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 12,3 (6,0; NE) | 14,1 (9,2; NE) | 15,9 (10,4; NE) |
| Taxa de OS a 1 ano (%) | 52,4% | 54,8% | 57,2% |

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; CI = células imunitárias que infiltram o tumor; CRI = Comité de Revisão Independente; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global (*overall survival*, OS); PFS = sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*, PFS); RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid*, RECIST) v1.1

Na Coorte 2, o objetivo co-primário de eficácia foi a ORR confirmada conforme definido por um CRI usando RECIST v1.1 e ORR avaliada pelo investigador de acordo com os critérios RECIST Modificados (mRECIST). 310 doentes foram tratados com 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até perda de benefício clínico. A análise primária da Coorte 2 foi realizada quando todos os doentes tinham pelo menos 24 semanas de acompanhamento. O estudo alcançou os seus objetivos co-primários na Coorte 2, demonstrando ORRs estatisticamente

significativas avaliadas por CRI por RECIST v1.1 e avaliadas pelos investigadores por mRECIST comparativamente com uma taxa de resposta de controlo histórico pré-especificada de 10%.

Numa análise também realizada a duração mediana de seguimento de sobrevivência da Coorte 2 foi de 21,1 meses. A ORR confirmada por CRI por RECIST v1.1 foi 28,0% (IC 95%: 19,5; 37,9) em doentes com expressão de PD-L1 \geq 5 %, 19,3% (IC 95%: 14,2; 25,4) em doentes com expressão de PD-L1 \geq 1 %, e 15,8% (IC 95%: 11,9; 20,4) em todos os participantes. A ORR confirmada avaliada pelos investigadores por mRECIST foi 29,0% (IC 95%: 20,4; 38,9) em doentes com expressão de PD-L1 \geq 5 %, 23,7% (IC 95%: 18,1; 30,1) em doentes com expressão de PD-L1 \geq 1 %, e 19,7% (IC 95%: 15,4; 24,6) em todos os participantes. A taxa de resposta completa de acordo com CRI por RECIST v1.1 foi 6,1% (IC 95%: 3,7; 9,4) no grupo de todos os participantes. Na Coorte 2, a DOR mediana não foi alcançada em nenhum dos subgrupos de expressão de PD-L1 nem no grupo de todos os participantes, contudo foi alcançada em doentes com expressão de PD-L1 $<$ 1% (13,3 meses, IC 95%: 4,2; NE). A taxa de OS a 12 meses foi 37% em todos os participantes.

IMvigor130 (WO30070): estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo, de atezolizumab em monoterapia e em combinação com quimioterapia à base de platina, em doentes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não tratado.

Com base numa recomendação independente do *Data Monitoring Committee* (iDMC), após uma revisão inicial dos dados de sobrevivência, foi interrompido o recrutamento de doentes no braço de tratamento com atezolizumab em monoterapia cujos tumores têm uma baixa expressão de PD-L1 (menos de 5% de células imunitárias com marcação positiva para PD-L1 por imuno-histoquímica), após ter sido observada diminuição da sobrevivência global neste subgrupo. O iDMC não recomendou qualquer mudança de terapêutica para doentes que já tinham sido aleatorizados e estavam em tratamento no braço da monoterapia. Não foi recomendada nenhuma outra alteração.

Cancro do pulmão de células não-pequenas

OAK (GO28915): Ensaio clínico de fase III, aleatorizado em doentes com CPCNP localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Foi realizado um estudo de fase III, aberto, multicêntrico, internacional, aleatorizado, OAK, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em comparação com docetaxel em doentes com CPCNP localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina. Foram excluídos deste estudo doentes que tivessem história de doença autoimune, metástases cerebrais ativas ou dependentes de corticosteroides, lhes tivesse sido administrada uma vacina viva atenuada até 28 dias antes da entrada no estudo, lhes tivessem sido administrados agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossuppressores sistémicos até 2 semanas antes da entrada no estudo. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas nas primeiras 36 semanas, e a cada 9 semanas posteriormente. A expressão de PD-L1 nas células tumorais (CT) e nas células imunitárias que infiltram o tumor (CI) foi avaliada prospectivamente em amostras tumorais.

O estudo incluiu um total de 1225 doentes, e de acordo com o plano de análise os primeiros 850 doentes aleatorizados foram incluídos na análise primária de eficácia. A aleatorização foi estratificada por nível de expressão de PD-L1 em CI, pelo número de regimes anteriores de quimioterapia, e pela histologia. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber ou atezolizumab ou docetaxel.

Foi administrada uma dose fixa de 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas. Não foi permitida redução de dose. Os doentes foram tratados até perda de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador. Foram administrados 75 mg/m² de docetaxel por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença. Para todos os doentes tratados, a duração mediana do tratamento foi 2,1 meses para o braço de docetaxel e 3,4 meses para o braço de atezolizumab.

As características demográficas e da doença na condição de base da análise primária da população estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 64 anos (intervalo: 33 a 85), e 61% dos doentes eram homens. A maioria dos doentes eram caucasianos (70%). Aproximadamente três quartos dos doentes tinham doença de histologia não escamosa (74%). 10% tinha mutação EGFR conhecida, 0,2% tinha rearranjos ALK conhecidos, 10% tinha metástases cerebrais como condição de base, e a maioria dos doentes eram atuais ou antigos fumadores (82%). O *performance status* ECOG como condição de base foi 0 (37%) ou 1 (63%). Setenta e cinco por cento dos doentes receberam apenas um regime terapêutico contendo platina anteriormente.

O objetivo primário de eficácia foi a OS. Os resultados chave deste estudo com uma mediana de seguimento de sobrevivência de 21 meses são resumidos na Tabela 5. As curvas de Kaplan-Meier da OS na população ITT (*intention-to-treat*) são apresentadas na Figura 2. A Figura 3 resume os resultados da OS na população ITT e nos subgrupos de PD-L1, demonstrando o benefício da OS com atezolizumab em todos os subgrupos, incluindo naqueles com expressão de PD-L1 < 1% em CT e CI.

Tabela 5: Resumo de eficácia na análise primária da população (no grupo de todos os participantes)* (OAK)

| Objetivo de Eficácia | Atezolizumab (n = 425) | Docetaxel (n = 425) |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| Objetivo primário de eficácia | | |
| OS | | |
| Nº. de mortes (%) | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Mediana de tempo para acontecimentos (meses) | 13,8 | 9,6 |
| IC 95% | (11,8; 15,7) | (8,6; 11,2) |
| <i>Hazard ratio</i> estratificado [‡] (IC 95%) | 0,73 (0,62; 0,87) | |
| Valor-p ^{**} | 0,0003 | |
| OS a 12 meses (%)*** | 218 (55%) | 151 (41%) |
| OS a 18 meses (%)*** | 157 (40%) | 98 (27%) |
| Objetivos secundários | | |
| PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1) | | |
| Nº. de acontecimentos (%) | 380 (89%) | 375 (88%) |
| Duração mediana da PFS (meses) | 2,8 | 4,0 |
| IC 95% | (2,6; 3,0) | (3,3; 4,2) |
| <i>Hazard ratio</i> estratificado (IC 95%) | 0,95 (0,82; 1,10) | |
| ORR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1) | | |
| Nº. de doentes que responderam (%) | 58 (14%) | 57 (13%) |
| IC 95% | (10,5; 17,3) | (10,3; 17,0) |
| DOR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1) | | |
| | n = 58 | n = 57 |
| Mediana em meses | 16,3 | 6,2 |
| IC 95% | (10,0; NE) | (4,9; 7,6) |

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

* A análise primária da população formada pelos primeiros 850 doentes aleatorizados.

[‡] Estratificado por expressão de PD-L1 em células imunitárias que infiltram o tumor, número de regimes anteriores de quimioterapia, e histologia.

** Com base no teste de *log-rank* estratificado

*** Com base nas estimativas Kaplan-Meier

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global na análise primária da população (todos os participantes) (OAK)

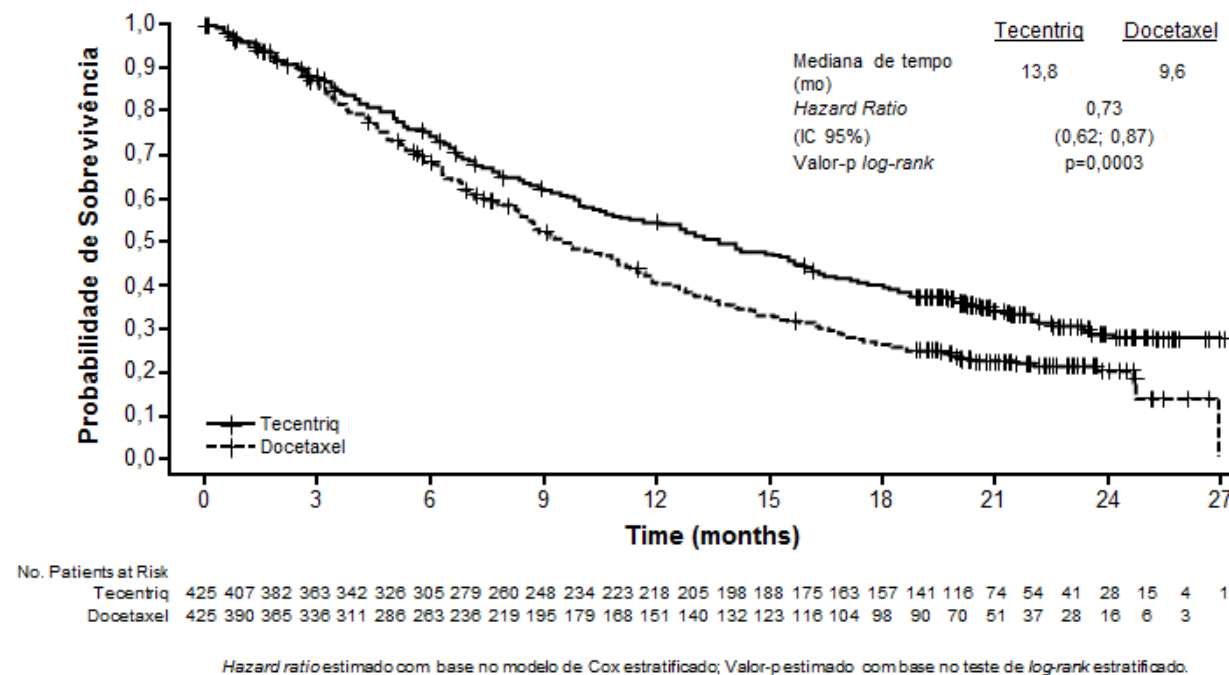
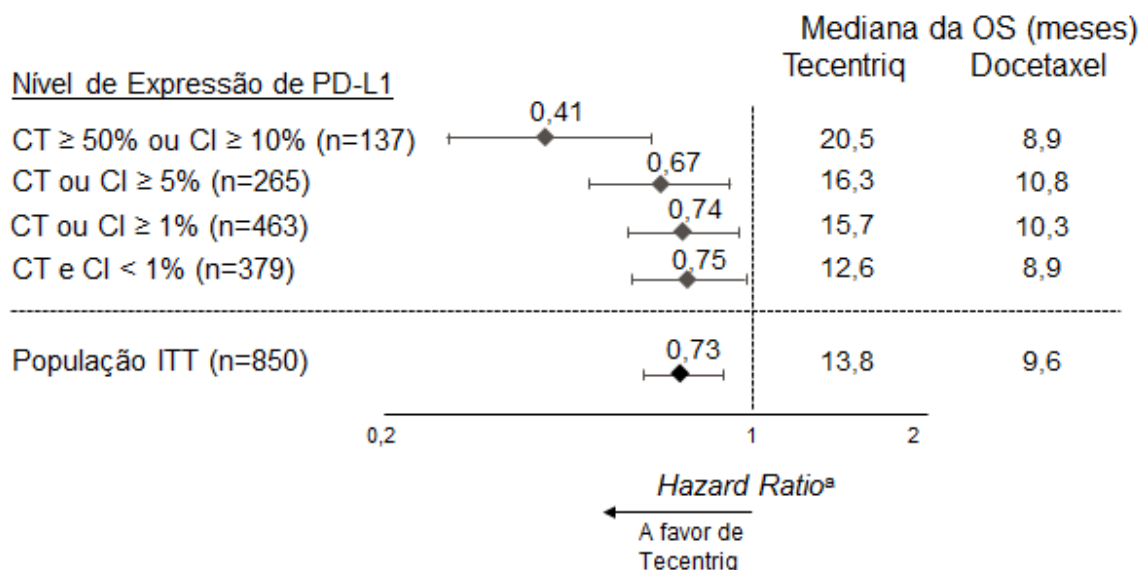


Figura 3: Gráfico floresta da sobrevivência global por expressão de PD-L1 na análise primária da população (OAK)



^aHR estratificado por população ITT e CT ou CI ≥ 1%. HR não estratificado para outros subgrupos exploratórios.

Foi observada uma melhoria da OS com atezolizumab em comparação com docetaxel nos doentes com CPCNP não-escamoso (*hazard ratio* [HR] de 0,73, IC 95%: 0,60; 0,89; OS mediana de 15,6 vs. 11;2 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente) e nos doentes com CPCNP escamoso (HR de 0,73, IC 95%: 0,54; 0,98; OS mediana de 8,9 vs. 7,7 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente). A melhoria da OS observada foi consistentemente demonstrada e transversal aos subgrupos de doentes incluindo aqueles com metástases cerebrais como condição de base (HR de 0,54,

IC 95%: 0,31; 0,94; OS mediana de 20,1 vs. 11,9 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente) e doentes que nunca foram fumadores (HR de 0,71, IC 95%: 0,47; 1,08; mediana de OS de 16,3 vs. 12,6 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente). Contudo, doentes com mutações EGFR não mostraram melhoria da OS com atezolizumab em comparação com docetaxel (HR de 1,24, IC 95%: 0,71; 2,18; OS mediana de 10,5 vs. 16,2 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente).

Foi observado com atezolizumab um prolongamento do tempo até deterioração da dor no peito reportada pelo doente conforme medido pelo EORTC QLQ-LC13 em comparação com docetaxel (HR de 0,71, IC 95%: 0,49; 1,05; a mediana não foi alcançada em nenhum dos braços). O tempo até deterioração de outros sintomas de cancro do pulmão (p. ex. tosse, dispneia, e dor de braço/ombro) conforme medido pelo EORTC QLQ-LC13 foi semelhante entre atezolizumab e docetaxel. Estes resultados devem ser interpretados com cuidado devido ao desenho aberto do estudo.

POPLAR (GO28753): Estudo de fase II aleatorizado em doentes com CPCNP localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Foi realizado um estudo de fase II, multicêntrico, internacional, aleatorizado, aberto, controlado, POPLAR, em doentes com CPCNP localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina, independentemente da expressão de PD-L1. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência global. Um total de 287 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber ou atezolizumab (1200 mg por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até perda de benefício clínico) ou docetaxel (75 mg/m² por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença). A aleatorização foi estratificada por nível de expressão de PD-L1 nas CI, pelo número de regimes anteriores de quimioterapia e por histologia. Uma análise atualizada com um total de 200 mortes observadas e uma mediana de seguimento de sobrevivência de 22 meses demonstrou uma OS mediana de 12,6 meses em doentes tratados com atezolizumab vs. 9,7 meses em doentes tratados com docetaxel (HR de 0,69, IC 95%: 0,52; 0,92). A ORR foi 15,3% vs. 14,7% e a DOR mediana foi de 18,6 meses vs. 7,2 meses para atezolizumab vs. docetaxel, respetivamente.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão de resultados de estudos com Tecentriq em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de neoplasias malignas (exceto em tumores do sistema nervoso central, neoplasias do tecido linfoide e hematopoético) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao atezolizumab aumentou proporcionalmente à dose dentro do intervalo de dose de 1 mg/kg a 20 mg/kg incluindo a dose fixa de 1200 mg administrada a cada 3 semanas. Uma análise populacional, que incluiu 472 doentes, descreveu a farmacocinética de atezolizumab dentro do intervalo de dose: 1 a 20 mg/kg como um modelo linear de dois compartimentos com uma eliminação de primeira ordem. A análise de farmacocinética populacional indica que o estado estacionário é alcançado após 6 a 9 semanas (2 a 3 ciclos) de repetição da dose. A acumulação sistémica na área sob a curva, a concentração máxima e a concentração mínima foram 1,91; 1,46 e 2,75 vezes, respetivamente.

Absorção

Atezolizumab é administrado como uma perfusão intravenosa. Não foram realizados estudos com outras vias de administração.

Distribuição

A análise de farmacocinética populacional indica que o volume de distribuição no compartimento central é 3,28 L e o volume no estado estacionário é 6,91 L, num doente normal.

Biotransformação

A metabolização de atezolizumab não foi estudada diretamente. Os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo.

Eliminação

A análise de farmacocinética populacional indica que a depuração de atezolizumab é 0,200 L/dia e a semivida de eliminação terminal normal é 27 dias.

Populações especiais

Com base numa análise de farmacocinética populacional e de resposta à exposição, a idade (21-89 anos), região, etnia, compromisso renal, compromisso hepático ligeiro, nível de expressão de PD-L1, ou *performance status* ECOG não tiveram efeito na farmacocinética de atezolizumab. O peso corporal, género, resultado positivo para ATA, valores de albumina e carga tumoral tiveram um efeito estatisticamente significativo, mas não clinicamente relevante na farmacocinética de atezolizumab. Não são recomendados ajustes de dose.

Idosos

Não foram realizados estudos de atezolizumab em doentes idosos. O efeito da idade na farmacocinética de atezolizumab foi avaliado numa análise de farmacocinética populacional. A idade não foi identificada como uma covariante significativa de influência na farmacocinética de atezolizumab com base no intervalo de idades dos doentes de 21-89 anos (n=472), e mediana de 62 anos de idade. Não foi observada uma diferença clinicamente importante na farmacocinética de atezolizumab entre doentes < 65 anos (n=274), doentes entre 65-75 anos (n=152) e doentes > 75 anos (n=46) (ver secção 4.2).

População pediátrica

Não foram realizados estudos para analisar a farmacocinética de atezolizumab em crianças ou adolescentes.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos de atezolizumab em doentes com compromisso renal. Numa análise de farmacocinética populacional, não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de atezolizumab em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] 60 a 89 ml/min/1,73 m², n=208) ou moderado (TFGe 30 a 59 ml/min/1,73 m², n=116) em comparação com doentes com função renal normal (TFGe igual ou superior a 90 ml/min/1,73 m², n=140). Apenas alguns doentes tinham compromisso renal grave (TFGe 15 a 29 ml/min/1,73 m², n=8) (ver secção 4.2). O efeito do compromisso renal grave na farmacocinética de atezolizumab é desconhecido.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos de atezolizumab em doentes com compromisso hepático. Numa análise de farmacocinética populacional, não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de atezolizumab em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina ≤ LSN e AST > LSN ou bilirrubina > 1,0 × a 1,5 × LSN e qualquer valor de AST, n= 71) em comparação com doentes com função hepática normal (bilirrubina e AST ≤ LSN, n= 401). Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. O compromisso hepático foi definido pelos critérios do *National Cancer Institute* (NCI) para a disfunção hepática (ver secção 4.2). O efeito do compromisso hepático moderado ou grave (bilirrubina > 1,5 × a 3 × LSN e qualquer valor de AST

ou bilirrubina $> 3 \times$ LSN e qualquer valor de AST) na farmacocinética de atezolizumab é desconhecido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados de estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogénico de atezolizumab.

Mutagenicidade

Não foram realizados de estudos de mutagenicidade para estabelecer o potencial mutagénico de atezolizumab. Contudo, não é esperado que os anticorpos monoclonais alterem o ADN ou os cromossomas.

Fertilidade

Não foram realizados de estudos de fertilidade com atezolizumab; contudo, no estudo de toxicidade crónica foi incluída uma análise dos órgãos reprodutores masculinos e femininos de macacos cinamolgos. A administração semanal de atezolizumab a macacos fêmea com uma AUC estimada aproximadamente 6 vezes a AUC em doentes a receber a dose diária recomendada causou um padrão de ciclos menstruais irregulares e a ausência do corpo lúteo recém-formado nos ovários que foi reversível. Não houve efeitos nos órgãos reprodutores masculinos.

Teratogenicidade

Não foram realizados estudos de reprodução ou teratogenicidade em animais com o atezolizumab. Estudos em animais demonstraram que o bloqueio da sinalização do PD-1 /PD-L1 pode levar à rejeição imunitária do desenvolvimento fetal resultando em morte fetal. A administração de atezolizumab poder causar danos ao feto, incluindo letalidade embriofetal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Ácido acético glacial
Sacarose
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física após abertura durante não mais de 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 24 horas a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ a partir do momento de preparação.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação após abertura anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e geralmente não devem exceder 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 8 horas à temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I com tampa de borracha butílica, contendo 20 ml de solução.

Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Tecentriq não contém nenhum conservante antimicrobiano e deve ser preparado por um profissional de saúde usando uma técnica asséptica.

Não agitar.

Instruções para diluição

Devem ser retirados vinte ml de concentrado de Tecentriq do frasco para injetáveis e diluídos num saco para perfusão de PVC, polietileno (PE) ou poliolefina de 250 ml contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). Após diluição, um ml de solução deve conter aproximadamente 4,4 mg de Tecentriq (1200 mg/270 ml). O saco de perfusão deve ser invertido suavemente para agitar a solução, de modo a evitar a formação de espuma. Uma vez que a solução para perfusão esteja preparada, deve ser administrada imediatamente (ver secção 6.3).

Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou descoloração. Se se observarem partículas ou descoloração, a solução não deve ser utilizada.

Não foram observadas incompatibilidades entre Tecentriq e sacos para perfusão com superfícies de contacto com o produto de policloreto de vinilo (PVC), polietileno (PE) ou poliolefina (PO). Além disso, não foram observadas incompatibilidades entre filtros em linha com membranas compostas por polietersulfona ou polissulfona, e sistemas de perfusão e outros auxiliares de perfusão compostos por PVC, PE, polibutadieno, ou polieteruretano. O uso de filtros em linha com membranas é opcional.

Eliminação

A eliminação de Tecentriq no meio ambiente deve ser minimizada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1220/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Tecentriq em cada Estado Membro, o Titular da AIM deve acordar o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo o plano de comunicação, modo de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional destina-se a aumentar a sensibilização e fornecer informação relativa a sinais e sintomas de certos importantes riscos identificados de atezolizumab, incluindo reações relacionadas com o sistema imunitário de pneumonite, hepatite, colite, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiência suprarrenal, hipofisite, diabetes *mellitus* tipo I, neuropatias, meningocefalite, pancreatite e reações relacionadas com a perfusão, e como podem ser controladas.

O Titular de AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde Tecentriq seja comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que seja expectável que prescrevam ou utilizem Tecentriq tenham acesso / lhes seja fornecido o seguinte programa educacional:

- Material Educacional para o Médico
- Cartão de Alerta para o Doente

O **material educacional para o médico** deve conter:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia para Profissionais de Saúde

- O **guia para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos chave:

- Informação relevante (p.e. importância, gravidade, frequência, tempo de aparecimento, reversibilidade, conforme aplicável) das seguintes questões de segurança associadas ao uso de Tecentriq:
 - Hepatite imunitária
 - Pneumonite imunitária
 - Colite imunitária
 - Pancreatite imunitária
 - Endocrinopatias imunitárias (diabetes *mellitus* tipo I, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiência suprarrenal e hipofisite)
 - Neuropatias imunitárias (Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome miasténica, Miastenia *gravis*)
 - Meningocefalite imunitária
 - Miocardite imunitária
 - Reações relacionadas com a perfusão
- Descrição de sinais e sintomas de reações adversas relacionadas com o sistema imunitário.
- Informação de como minimizar as questões de segurança através de monitorização e controlo adequados.
- Alerta para distribuir o cartão de alerta para o doente a todos os doentes a receber tratamento com Tecentriq e para os advertir para mostrar o cartão a todos os profissionais de saúde que os possam tratar.
- Alerta para educar os doentes/cuidadores a respeito dos sintomas de reações adversas relacionadas com o sistema imunitário e da necessidade de as comunicar imediatamente ao médico.

O **cartão de alerta para o doente** deve conter os seguintes elementos chave:

- Breve introdução ao atezolizumab (indicação e propósito desta ferramenta)
- Informação de que atezolizumab pode causar efeitos secundários graves, durante ou após o tratamento, que têm de ser imediatamente tratados
- Descrição dos principais sinais e sintomas das seguintes questões de segurança e alerta para a importância de os notificar imediatamente ao seu médico assistente, caso os sintomas ocorram, persistem ou se agravem:
 - Hepatite imunitária
 - Pneumonite imunitária
 - Colite imunitária
 - Pancreatite imunitária
 - Endocrinopatias imunitárias (diabetes *mellitus* tipo I, hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência suprarrenal e hipofisite)
 - Neuropatias imunitárias (Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome miasténica, Miastenia *gravis*)
 - Meningocefalite imunitária
 - Miocardite imunitária
 - Reações relacionadas com a perfusão
- Advertência para os doentes da importância de consultar imediatamente o seu médico no caso de desenvolverem qualquer um dos referidos sinais e sintomas e da importância de não se tentarem tratar por si mesmos.
- Alerta para transportarem sempre o cartão de alerta para o doente e para o mostrarem a todos os profissionais de saúde que os possam tratar.
- O cartão deve ainda permitir colocar dados de contacto do médico e incluir uma advertência para os profissionais de saúde que tratem o doente a qualquer altura, incluindo em condições de emergência, de que o doente está a utilizar Tecentriq.
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|--|---|
| Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): De modo a melhor avaliar a eficácia de atezolizumab no tratamento de doentes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, o titular de AIM deve submeter os resultados finais de OS do estudo IMvigor210. | Submissão dos resultados do estudo: 30 junho 2019 |
| Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): De modo a melhor avaliar a eficácia de atezolizumab em comparação com quimioterapia no tratamento em segunda/terceira linha de doentes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, o titular de AIM deve submeter o relatório final do estudo IMvigor211. | Submissão dos resultados do estudo: 31 maio 2019 |
| Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): De modo a avaliar a eficácia de atezolizumab em monoterapia <i>versus</i> atezolizumab em combinação com carboplatina/gemcitabina <i>versus</i> placebo em combinação com cisplatina/gemcitabina em doentes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que sejam ou não elegíveis para tratamento com platina, o titular de AIM deve submeter o relatório final do estudo IMvigor130. | Submissão dos resultados do estudo: 31 julho 2021 |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tecentriq 1200 mg concentrado para solução para perfusão
atezolizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 1200 mg de atezolizumab.
Após diluição, 1 ml de solução contém aproximadamente 4,4 mg de atezolizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, ácido acético glacial, sacarose, polissorbato 20, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1200 mg/20 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Destina-se à via intravenosa após diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar o frasco para injetáveis

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1220/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tecentriq 1200 mg concentrado para solução para perfusão
atezolizumab
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Destina-se à via intravenosa após diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1200 mg/20 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tecentriq 1200 mg concentrado para solução para perfusão atezolizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tecentriq e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tecentriq
3. Como é administrado Tecentriq
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tecentriq
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tecentriq e para que é utilizado

O que é Tecentriq

Tecentriq é um medicamento para o tratamento do cancro que contém a substância ativa atezolizumab. Pertence a um grupo de medicamentos denominados anticorpos monoclonais. Um anticorpo monoclonal é um tipo de proteína desenvolvida para reconhecer e se ligar a um alvo específico no organismo.

Para que é utilizado Tecentriq

Tecentriq é utilizado para tratar adultos com:

- um cancro que afeta a bexiga e o sistema urinário, denominado carcinoma urotelial. É utilizado quando este cancro:
 - alastrou para outras partes do corpo
 - reapareceu após tratamentos anteriores
 - ou, se não pode receber tratamento com cisplatina.
- um cancro que afeta os pulmões, denominado cancro do pulmão de células não-pequenas. É utilizado quando este cancro:
 - alastrou para outras partes do corpo
 - reapareceu após tratamentos anteriores.

Como funciona Tecentriq

Tecentriq atua por ligação a uma proteína específica no seu organismo denominada ligando de morte celular programada-1 (PD-L1). Esta proteína suprime o sistema imunitário (defesa) do organismo, protegendo as células cancerígenas de serem atacadas pelas células imunitárias. Através da ligação à proteína, Tecentriq ajuda o seu sistema imunitário a combater o seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tecentriq

Não lhe deve ser administrado Tecentriq:

- se tem alergia ao atezolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tecentriq.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tecentriq se:

- tem uma doença autoimune (uma situação em que o organismo ataca as suas próprias células)
- lhe foi dito que o seu cancro se alastrou ao seu cérebro
- tem qualquer história de inflamação nos seus pulmões (denominada pneumonite)
- tem ou teve uma infeção viral crónica do fígado, incluindo hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC)
- tem infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)
- tiver tido efeitos secundários graves devido a tratamentos com anticorpos que ajudaram o seu sistema imunitário a combater o cancro
- lhe foram administrados medicamentos para estimular o seu sistema imunitário
- lhe foram administrados medicamentos para suprimir o seu sistema imunitário
- lhe foi administrada uma vacina viva atenuada

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tecentriq.

Tecentriq pode causar alguns efeitos secundários que tem de comunicar ao seu médico imediatamente. Estes podem desenvolver-se semanas ou meses após a última dose. Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos sintomas abaixo:

- inflamação dos pulmões (pneumonite): os sintomas podem incluir aparecimento ou agravamento de tosse, falta de ar, ou dor no peito
- inflamação do fígado (hepatite): os sintomas podem incluir amarelecimento da pele ou dos olhos, náuseas, vômitos, hemorragias ou aparecimento de nódoas negras, urina escura, e dor de estômago
- inflamação dos intestinos (colite): os sintomas podem incluir diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles), sangue nas fezes, ou dor de estômago
- inflamação da tiroide, das glândulas suprarrenais, e da hipófise (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiência suprarrenal ou hipofisite): os sintomas podem incluir fadiga, perda de peso, aumento de peso, alterações de humor, perda de cabelo, prisão de ventre, tonturas, dor de cabeça, sede aumentada, aumento da vontade de urinar e alterações na visão
- diabetes tipo 1, incluindo ácido no sangue produzido pela diabetes (cetoacidose diabética): os sintomas podem incluir sentir mais fome ou sede do que o habitual, necessidade de urinar com mais frequência, perda de peso, e sensação de cansaço
- inflamação do cérebro (encefalite) ou inflamação da membrana que envolve o cérebro e a medula espinhal (meningite): os sintomas podem incluir rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, arrepios, vômitos, sensibilidade dos olhos à luz, confusão e sonolência
- inflamação ou perturbações dos nervos (neuropatia): os sintomas podem incluir fraqueza muscular e dormência, formigueiro nas mãos e nos pés
- inflamação do pâncreas (pancreatite): os sintomas podem incluir dor abdominal, náuseas e vômitos
- inflamação do músculo cardíaco (miocardite): os sintomas podem incluir falta de ar, diminuição da tolerância ao exercício, sensação de cansaço, dor no peito, inchaço dos tornozelos ou pernas, batimento cardíaco irregular, e desmaios
- reações relacionadas com a perfusão graves (situações que ocorrem durante a perfusão ou até um dia após a perfusão): que podem incluir febre, arrepios, falta de ar ou ruborização.

Se tiver algum dos sintomas acima, informe o seu médico imediatamente.

Não tente tratar-se com outros medicamentos. O seu médico poderá:

- Dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações e diminuir os sintomas.
- Atrasar a administração da sua dose seguinte de Tecentriq,
- Parar o seu tratamento com Tecentriq.

Análises e avaliações

Antes do seu tratamento, o seu médico irá avaliar o seu estado de saúde geral. Também terá de realizar análises ao sangue durante o seu tratamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque os efeitos de Tecentriq neste grupo etário não são conhecidos.

Outros medicamentos e Tecentriq

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez e contraceção

- Informe o seu médico se estiver grávida, pensa estar grávida ou planeia engravidar.
- Não lhe será administrado Tecentriq se estiver grávida, a não ser que o seu médico o considere necessário. Isto porque os efeitos de Tecentriq na mulher grávida não são conhecidos - é possível que possa prejudicar o seu feto.
- Se puder ficar grávida, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes;
 - enquanto está a ser tratada com Tecentriq e
 - durante 5 meses após a última dose.
- Se engravidar enquanto está a ser tratada com Tecentriq informe o seu médico.

Amamentação

Não se sabe se Tecentriq passa para o leite materno. Fale com o seu médico para saber se deve interromper a amamentação ou se deve parar o tratamento com Tecentriq.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Tecentriq sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Caso se sinta cansado, não conduza ou utilize máquinas até se sentir melhor.

3. Como é administrado Tecentriq

Tecentriq ser-lhe-á administrado por um médico com experiência no tratamento do cancro num hospital ou clínica.

Que quantidade de Tecentriq é administrada

A dose recomendada é de 1200 miligramas (mg) a cada três semanas.

Como é administrado Tecentriq

Tecentriq é administrado gota a gota numa veia (uma perfusão por via intravenosa).

A primeira perfusão será administrada durante 60 minutos.

- O seu médico irá monitorizá-lo cuidadosamente durante a primeira perfusão.
- Caso não desenvolva reações relacionadas com a perfusão durante a primeira perfusão, as perfusões seguintes ser-lhe-ão administradas durante um período de 30 minutos.

Qual a duração do tratamento

O seu médico continuará a administrar-lhe Tecentriq até que deixe de beneficiar dele. Contudo, pode ser interrompido se os efeitos secundários se tornarem difíceis de controlar.

Se falhar uma dose de Tecentriq

Caso tenha perdido uma consulta, marque outra o mais rapidamente possível. Para o tratamento ser completamente efetivo, é muito importante que lhe continuem a administrar as perfusões.

Se parar de utilizar Tecentriq

Não interrompa o tratamento com Tecentriq a não ser que o tenha discutido com o médico. Isto porque a interrupção do tratamento pode parar o efeito do medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos efeitos secundários abaixo ou se estes se agravarem. Estes podem desenvolver-se semanas ou meses após a última dose. Não tente tratar-se com outros medicamentos. Os seguintes efeitos secundários foram notificados em ensaios clínicos com Tecentriq:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- febre
- náuseas
- vómitos
- sentir-se muito cansado e sem energia (fadiga)
- falta de energia
- comichão na pele
- diarreia
- dor nas articulações
- erupção cutânea
- diminuição do apetite
- falta de ar

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- inflamação dos pulmões
- níveis de oxigénio reduzidos que podem causar falta de ar em consequência de uma inflamação dos pulmões (pneumonite)
- dor de estômago
- elevação das enzimas hepáticas (demonstrada em análises) – pode ser um sinal de inflamação do fígado
- dificuldade de deglutição
- análises ao sangue que demonstram níveis baixos de potássio (hipocaliémia) ou sódio (hiponatremia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- função diminuída da glândula tiroide (hipotireoidismo)
- reação alérgica (reação relacionada com a perfusão ou hipersensibilidade)
- estado gripal
- dor nos músculos e nos ossos
- arrepios
- função aumentada da glândula tiroide (hipertireoidismo)
- inflamação dos intestinos

- diminuição do número de plaquetas, que pode levar ao aparecimento de nódos negras ou hemorragias mais frequentes
- nariz entupido (congestão nasal)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- inflamação do fígado
- inflamação do pâncreas
- dormência ou paralisia – estes podem ser sinais de síndrome de Guillian-Barré
- inflamação da membrana que envolve o cérebro e a medula espinhal
- níveis reduzidos das hormonas suprarrenais
- diabetes tipo 1
- níveis elevados de lipase - pode ser um sinal de inflamação do pâncreas (demonstrada em análises ao sangue)

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco
- inflamação do cérebro
- miastenia *gravis* – uma doença que pode causar fraqueza muscular
- inflamação da hipófise localizada na base do cérebro
- níveis elevados de amilase - pode ser um sinal de inflamação do pâncreas (demonstrada em análises ao sangue)

Se tiver algum dos efeitos secundários acima ou se estes se agravarem, informe o seu médico imediatamente.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).^{*} Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tecentriq

Tecentriq será armazenado por profissionais de saúde no hospital ou clínica. As condições de acondicionamento são as seguintes:

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- A solução diluída não deve ser conservada por mais de 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 8 horas à temperatura ambiente.
- Não utilize este medicamento se estiver turvo, descolorado ou contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tecentriq

- A substância ativa é atezolizumab. Cada ml contém 60 mg de atezolizumab. Cada frasco para injetáveis contém 1200 mg de atezolizumab (em 20 ml).
- Os outros componentes são L-histidina, ácido acético glacial, sacarose, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Tecentriq e conteúdo da embalagem

Tecentriq é um concentrado para solução para perfusão. É um líquido límpido, incolor a ligeiramente amarelado.

Tecentriq está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 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 Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para diluição

Devem ser retirados vinte ml de concentrado de Tecentriq do frasco para injetáveis e diluídos num saco para perfusão de PVC, polietileno (PE) ou poliolefina de 250 ml contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). Após diluição, um ml de solução deve conter aproximadamente 4,4 mg de Tecentriq (1200 mg/270 ml). O saco de perfusão deve ser invertido suavemente para agitar a solução, de modo a evitar a formação de espuma. Uma vez que a solução para perfusão esteja preparada, deve ser administrada imediatamente.

Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou descoloração. Se se observarem partículas ou descoloração, a solução não deve ser utilizada.

Não foram observadas incompatibilidades entre Tecentriq e sacos para perfusão com superfícies de contato com o produto de policloreto de vinilo (PVC), polietileno (PE) ou poliolefina (PO). Além disso, não foram observadas incompatibilidades entre filtros em linha com membranas compostas por polietersulfona ou polissulfona, e sistemas de perfusão e outros auxiliares de perfusão compostos por PVC, PE, polibutadieno, ou polieteruretano. O uso de filtros em linha com membranas é opcional.

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física após abertura durante não mais de 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 24 horas a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ a partir do momento de preparação.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação após abertura anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e geralmente não devem exceder 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 8 horas à temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$).

Modo de administração

Tecentriq destina-se à via intravenosa. As perfusões de Tecentriq não devem ser administradas por injeção intravenosa rápida ou bólus.

A dose inicial de Tecentriq deve ser administrada durante 60 minutos. Se a primeira perfusão for tolerada, todas as perfusões subseqüentes podem ser administradas durante 30 minutos.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.