

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tecentriq 1 200 mg infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 20 ml injekčná liekovka s koncentrátom obsahuje 1 200 mg atezolizumabu*.

Po nariadení (pozri časť 6.6), 1 ml roztoku obsahuje približne 4,4 mg atezolizumabu.

*Atezolizumab je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 proti ligandu receptora programovanej bunkovej smrti-1 (anti-programmed death-ligand 1, PD-L1), ktorá má Fc oblasť upravenú technológiou génového inžinierstva, a ktorá je vytvorená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číra, bezfarebná až mierne žltkastá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom (urothelial carcinoma, UC):

- po predchádzajúcej chemoterapii na báze platiny alebo
- na liečbu dospelých pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou, a u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 5\%$ (pozri časť 5.1).

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) po predchádzajúcej chemoterapii. Pacienti s aktivujúcimi mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK mutácií v nádorových bunkách majú pred podávaním Tecentriqu dostávať aj cieleňú liečbu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Tecentriqu samá začať a byť vedené lekárom so skúsenosťami s liečbou rakoviny.

Vyšetrenie PD-L1 u pacientov s UC

U pacientov s predtým neliečeným UC sa má zvoliť liečba na základe potvrdeného a validovaného vyšetrenia expresie PD-L1 v nádore (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Tecentriqu je 1 200 mg, ktorá sa podáva intravenózne raz za 3 týždne.

Dĺžka liečby

Odporúča sa, aby boli pacienti liečení Tecentriqom až do straty klinickej prospešnosti (pozri časť 5.1) alebo do vzniku nezávládnuteľnej toxicity.

Oneskorenie alebo vynechanie dávky

Ak sa vynechá plánovaná dávka, má sa podať čo najskôr; odporúča sa nečakať na ďalší plánovaný cyklus. Schéma podávania sa má upraviť tak, aby sa medzi dávkami udržal 3-týždňový interval.

Úprava dávky počas liečby

Znižovanie dávky Tecentriqu sa neodporúča.

Oddialenie alebo ukončenie podávania (pozri tiež časti 4.4 a 4.8)

Tabuľka 1: Odporúčané modifikácie liečby Tecentriqom

Imunitne podmienené nežiaduce účinky	Závažnosť	Modifikácia liečby
Pneumonitída	2. stupeň	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu Tecentriqom
Hepatitída	2. stupeň: (hladina ALT alebo AST > 3 až 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia [upper limit of normal, ULN]) <i>alebo</i> hladina bilirubínu v krvi $> 1,5$ až 3-násobok ULN)	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	3. alebo 4. stupeň: (hladina ALT alebo AST > 5 -násobok ULN) <i>alebo</i> hladina bilirubínu v krvi > 3 -násobok ULN)	Natrvalo ukončíte liečbu Tecentriqom
Kolitída	hnačka 2. alebo 3. stupňa (vzostup počtu stolíc ≥ 4 denne v porovnaní so stavom pred začiatkom liečby) <i>alebo</i>	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka

Imunitne podmienené nežiaduce účinky	Závažnosť	Modifikácia liečby
	symptomatická kolitída	kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	hnačka alebo kolitída 4. stupňa (život ohrozujúca; vyžadujúca urgentnú intervenciu)	Natrvalo ukončíte liečbu Tecentriqom
Hypotyreóza alebo hypertyreóza	symptomatická	Prerušte liečbu Tecentriqom <i>Hypotyreóza:</i> Liečbu znova začnite, keď sa príznaky dostanú pod kontrolu substituálnou liečbou tyreoidálnymi hormónmi a hladina TSH klesá. <i>Hypertyreóza:</i> Liečbu znova začnite, keď sa príznaky dostanú pod kontrolu liečbou tyreostatikami a funkcia štítnej žľazy sa zlepšuje.
Adrenálna insuficiencia	symptomatická	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znova začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku a pacient je stabilizovaný na substituálnej liečbe.
Hypofyzitída	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znova začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku a pacient je stabilizovaný substituálnou liečbou.
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu Tecentriqom
Diabetes mellitus 1. typu	hyperglykémia 3. alebo 4. stupňa (glukóza nalačno > 250 mg/dl alebo 13,9 mmol/l)	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znova začnite, keď sa dosiahne kontrola metabolizmu substituálnou liečbou inzulínom.
Infúzne reakcie	1. alebo 2. stupeň	Znížte rýchlosť podávania infúzie alebo prerušte liečbu. Liečbu znova začnite, keď príznaky odznejú.
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu Tecentriqom

Imunitne podmienené nežiaduce účinky	Závažnosť	Modifikácia liečby
Vyrážka	3. stupeň	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď príznaky odznejú a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu Tecentriqom
Myastenický syndróm /myasténia gravis, Guillainov-Barrého syndróm a meningoencefalitída	všetky stupne	Natrvalo ukončíte liečbu Tecentriqom
Pankreatitída	vzostup amylázy alebo lipázy v sére 3. alebo 4. stupňa (> 2 - násobok ULN) alebo pankreatitída 2. alebo 3. stupňa	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa hodnoty amylázy a lipázy v sére do 12 týždňov upravia na 0. stupeň alebo 1. stupeň, alebo príznaky pankreatitídy odznejú a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	pankreatitída 4. stupňa alebo rekurentná pankreatitída ktoréhokoľvek stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu Tecentriqom
Myokarditída	2. stupeň	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa príznaky do 12 týždňov upravia na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku
	3, a 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu Tecentriqom
Iné imunitne podmienené nežiaduce účinky	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu do ústupu nežiaducich účinkov na 0. stupeň alebo 1. stupeň do 12 týždňov a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku
	4. stupeň alebo rekurencia 3. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu Tecentriqom (s výnimkou endokrinopatií, ktoré sú pod kontrolou hormonálnou substitučnou liečbou)

Poznámka: Stupne toxicity sú v súlade so všeobecnými terminologickými kritériami pre nežiaduce účinky Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute), Verzia 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

Pacienti liečení Tecentriqom majú dostať Kartu pacienta a byť informovaní o rizikách spojených s užívaním Tecentriqu (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tecentriqu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetiky (PK) nie je u pacientov vo veku ≥ 65 rokov potrebná žiadna úprava dávky Tecentriqu.

Porucha funkcie obličiek

Na základe výsledkov populačnej PK analýzy nie je u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu.

Porucha funkcie pečene

Na základe výsledkov populačnej PK analýzy nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene potrebná úprava dávky. Tecentriq sa neskúmal u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG ≥ 2 boli z klinických skúšaní s NSCLC a 2. línie UC (pozri časť 4.4 a 5.1) vylúčení.

Spôsob podávania

Tecentriq je určený na intravenózne použitie. Infúzia sa nesmie podávať vo forme intravenóznej pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie.

Počiatočná dávka Tecentriqu sa má podávať počas 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, všetky následné infúzie sa môžu podať počas 30 minút.

Pokyny na riedenie a zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na atezolizumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Na zlepšenie sledovateľnosti biologických liekov sa má v zdravotnom zázname pacienta jasne zaznamenať (alebo uviesť) obchodný názov a číslo šarže podávaného lieku.

Väčšina imunitne podmienených nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli počas liečby atezolizumabom pri prerušení liečby atezolizumabom a po začatí podávania kortikosteroidov a/alebo podpornej liečby, bola reverzibilná. Pozorovali sa imunitne podmienené nežiaduce reakcie, ktoré sa týkali viac ako jedného orgánového systému. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie s atezolizumabom sa môžu vyskytnúť po poslednej dávke atezolizumabu.

Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má vykonať dôkladné zhodnotenie na potvrdenie ich etiológie alebo vylúčenie iných príčin. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi. Po zlepšení na ≤ 1 . stupeň sa má dávka kortikosteroidov postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Z dôvodu obmedzených údajov získaných z klinických štúdií u pacientov, u ktorých imunitne podmienené nežiaduce reakcie nemôžu byť kontrolované systematickým užívaním kortikosteroidov, sa má zväziť podávanie iných systémových imunosupresív.

Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri akýchkoľvek rekurentných nežiaducich reakciách 3. stupňa a pri akýchkoľvek imunitne podmienených nežiaducich reakciách 4. stupňa, s výnimkou endokrinopatií, ktoré sú kontrolované hormonálnou substitučnou liečbou (pozri časť 4.2 a 4.8).

Imunitne podmienená pneumonitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických štúdiách pozorovali prípady pneumonitídy, vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov pneumonitídy.

Pri pneumonitíde 2. stupňa sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň. Po zlepšení na \leq 1. stupeň sa má dávka kortikosteroidov postupne znižovať počas obdobia \geq 1 mesiac. Liečbu atezolizumabom znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na \leq 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na \leq 10 mg podávaného prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená hepatitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických štúdiách pozorovali prípady hepatitídy, vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov hepatitídy.

Pred začiatkom liečby atezolizumabom, periodicky v priebehu liečby a podľa toho ako je indikované na základe klinického hodnotenia sa musia sledovať hladiny aspartátaminotransferázy (AST), alanínaminotransferázy (ALT) a bilirubínu.

Podávanie atezolizumabu sa má prerušiť, ak vzostup transamináz alebo celkového bilirubínu 2. stupňa (ALT alebo AST $>$ 3 až 5-násobok ULN alebo bilirubín v krvi $>$ 1,5 až 3-násobok ULN) pretrváva dlhšie ako 5 až 7 dní, a má sa začať liečba prednizónom alebo ekvivalentom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň. Ak sa výsledky funkčného vyšetrenia pečene (*LFT – liver function test*) upraví na \leq 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia \geq 1 mesiac.

Liečba atezolizumabom môže byť znovu obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na \leq 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na \leq 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri vzostupe transamináz alebo celkového bilirubínu na 3. alebo 4. stupeň (ALT alebo AST $>$ 5,0-násobok ULN alebo bilirubín v krvi $>$ 3-násobok ULN) sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená kolitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických štúdiách pozorovali prípady hnačky alebo kolitídy (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov kolitídy.

Z dôvodu hnačky 2. alebo 3. stupňa (vzostup počtu stolíc \geq 4 denne v porovnaní so stavom na začiatku liečby) alebo kolitídy (symptomatickej) sa má podávanie atezolizumabu prerušiť. Pri hnačke alebo kolitíde 2. stupňa, ak príznaky pretrvávajú $>$ 5 dní alebo sa opakujú, sa má začať liečba prednizónom alebo ekvivalentnou liečbou v dávke 1 až 2 mg/kg/deň. Pri hnačke alebo kolitíde 3. stupňa sa má začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (v dávke 1 až 2 mg/kg/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentného lieku). Po zlepšení sa má začať liečba perorálne podávaným prednizónom alebo ekvivalentného lieku. Ak sa príznaky upraví na \leq 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia \geq 1 mesiac. Liečba atezolizumabom môže byť znovu obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na \leq 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na \leq 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri hnačke alebo kolitíde 4. stupňa (život ohrozujúca; indikovaná urgentná intervencia) sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických štúdiách pozorovali prípady hypotyreózy, hypertyreózy, adrenálnej insuficiencie, hypofyzitídy a diabetes mellitus 1. typu, vrátane diabetickej ketoacidózy (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu klinických prejavov a príznakov endokrinopatií. Funkcia štítnej žľazy sa má sledovať pred liečbou a periodicky počas liečby atezolizumabom. Odporúča sa zvážiť vhodnú liečbu pacientov s abnormálnymi hodnotami vyšetrení funkcie štítnej žľazy na začiatku liečby.

Asymptomatickí pacienti s abnormálnymi hodnotami vyšetrení funkcie štítnej žľazy môžu dostávať atezolizumab. Z dôvodu symptomatickej hypotyreózy sa má liečba atezolizumabom prerušiť, a ak je to potrebné, má sa začať substitučné podávanie tyreoidálneho hormónu. Izolovaná hypotyreóza sa môže manažovať substitučnou liečbou a bez kortikosteroidov. Z dôvodu symptomatickej hypertyreózy sa má liečba atezolizumabom prerušiť, a ak je to potrebné, má sa začať liečba tyreostatikami. Liečba atezolizumabom sa môže obnoviť, keď sa príznaky dostanú pod kontrolu a funkcia štítnej žľazy sa zlepšuje.

Z dôvodu symptomatickej adrenálnej insuficiencie sa má podávanie atezolizumabom prerušiť a má sa začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (metylprednizolón alebo ekvivalent v dávke 1 až 2 mg/kg/deň). Po zlepšení sa má pokračovať liečbou prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň. Ak sa príznaky upravujú na ≤ 1 . stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Liečbu atezolizumabom znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1 . stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku, a keď je pacient stabilizovaný na substitučnej liečbe (ak je potrebná).

Z dôvodu hypofyzitídy 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (v dávke 1 až 2 mg/kg/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentnej liečby) a podľa potreby sa má začať s hormonálnou substitučnou liečbou. Po zlepšení sa má pokračovať liečbou prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň. Ak sa príznaky upravujú na ≤ 1 . stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1 . stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku, a keď je pacient stabilizovaný na substitučnej liečbe (ak je potrebná). Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri 4. stupni hypofyzitídy.

Pri diabete mellitus 1. typu sa má začať s podávaním inzulínu. Pri hyperglykémii ≥ 3 . stupňa (hladina glukózy nalačno > 250 mg/dl alebo 13,9 mmol/l) sa má podávanie atezolizumabu prerušiť. Liečba atezolizumabom sa môže obnoviť, keď je dosiahnutá kontrola metabolizmu substitučným podávaním inzulínu.

Imunitne podmienená meningoencefalitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických štúdiách pozorovala meningoencefalitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu klinických prejavov a príznakov meningitídy alebo encefalitídy.

Pri ktoromkoľvek stupni meningitídy alebo encefalitídy sa má atezolizumab natrvalo vysadiť. Má sa začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (metylprednizolón alebo ekvivalent v dávke 1 až 2 mg/kg/deň). Po zlepšení sa má pokračovať liečbou perorálne podávaným prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň.

Imunitne podmienené neuropatie

Myastenický syndróm/myasténia gravis alebo Guillainov-Barrého syndróm, ktoré môžu byť život ohrozujúce, sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali atezolizumab. Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu klinických príznakov motorickej a senzorickej neuropatie.

Podávanie atezolizumabu sa má natrvalo ukončiť pri ktoromkoľvek stupni myastenického syndrómu/ myasténie gravis alebo Guillainov-Barrého syndrómu. Má sa zväžiť systémová liečba kortikosteroidmi v dávke 1 až 2 mg/kg/deň prednizónom alebo ekvivalentným liekom.

Imunitne podmienená pankreatitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických štúdiách pozorovala pankreatitída, vrátane vzostupu amylázy a lipázy v sére (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť dôkladne sledovaní s ohľadom na klinické prejavy a príznaky, ktoré poukazujú na vznik akútnej pankreatitídy.

Liečba atezolizumabom sa má prerušiť pri vzostupe amylázy alebo lipázy v sére ≥ 3 . stupňa (> 2 násobok ULN) alebo pri pankreatitíde 2. alebo 3. stupňa, a má sa začať s liečbou intravenóznymi kortikosteroidmi (1 až 2 mg/kg/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentu). Po zlepšení sa má pokračovať liečbou perorálne podávaným prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň. Liečba atezolizumabom môže byť obnovená, keď sa do 12 týždňov hladiny amylázy a lipázy v sére upravia na ≤ 1 . stupeň, alebo príznaky pankreatitídy vymiznú a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri pankreatitíde 4. stupňa alebo pri ktoromkoľvek stupni rekurentnej pankreatitídy.

Imunitne podmienená myokarditída

V klinických skúšaní s atezolizumabom sa pozorovala myokarditída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov myokarditídy.

Liečba atezolizumabom má byť prerušená pri 2. stupni myokarditídy a má sa začať liečba systémovými kortikosteroidmi v dennej dávke 1 až 2 mg/kg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečbu atezolizumabom znovu začinite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom má byť natrvalo ukončená pri 3. alebo 4. stupni myokarditídy.

Reakcie súvisiace s infúziou

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických štúdiách pozorovali reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.8).

Rýchlosť podávania infúzie sa má znížiť, alebo sa liečba má prerušiť u pacientov s reakciami súvisiacimi s infúziou 1. alebo 2. stupňa. Podávanie atezolizumabu sa má natrvalo ukončiť pri reakciách súvisiacich s infúziou 3. alebo 4. stupňa. Pacientom s reakciami súvisiacimi s infúziou 1. alebo 2. stupňa sa môže atezolizumab naďalej podávať pod prísny lekársky dohľad; má sa zväžiť premedikácia antipyretikami a antihistaminikami.

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Pacienti s nasledujúcim zdravotným stavom boli vylúčení z klinických skúšaní: s anamnézou autoimunitného ochorenia, s anamnézou pneumonitídy, s aktívnymi metastázami v mozgu, s infekciou HIV, s vírusovou hepatitídou B alebo hepatitídou C. Pacientom, ktorým boli podané živé, oslabené očkovacie látky v priebehu 28 dní pred zaradením do štúdie, systémové imunostimulačné látky v priebehu 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie, boli z klinických štúdií vylúčení.

Pacienti, ktorí mali na začiatku štúdie výkonnostný stav ECOG ≥ 2 , nemohli byť do štúdií zaradení (s výnimkou štúdie GO29293 [IMvigor210] kohorty 1, ktorá zaraďovala pacientov s uroteliálnym karcinómom, pre ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou, a ktorým bol výkonnostný stav ECOG ≥ 2 na začiatku štúdie povolený) (pozri časť 5.1).

V prípade chýbajúcich údajov sa má atezolizumab užívať v tejto populácii s opatrnosťou, po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika pre pacienta.

Podávanie atezolizumabu u pacientov s uroteliálnym karcinómom, pre ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou

Charakteristika ochorenia na začiatku liečby a jeho prognóza v študijnej populácii pacientov v kohorte 1 štúdie IMvigor210 bola celkovo porovnateľná s pacientmi v klinickej praxi, ktorí by boli považovaní za nevhodných na liečbu cisplatinou, ale bola by pre nich vhodná kombinovaná liečba na báze karboplatiny. Nie je k dispozícii dostatočný počet údajov pre podskupinu pacientov, pre ktorých by nebola vhodná akákoľvek liečba chemoterapiou, preto by sa mal u týchto pacientov atezolizumab podávať s opatrnosťou a po starostlivom zvážení potenciálneho pomeru prínosu a rizika pre každého pacienta individuálne.

Karta pacienta

Všetci lekári predpisujúci Tecentriq sa majú oboznámiť s Informáciami pre lekárov a Príručkou k liečbe. Predpisujúci lekár musí pacienta oboznámiť s rizikami liečby Tecentriqom. Pacient obdrží Kartú pacienta a bude poučený, aby ju vždy nosil pri sebe.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické interakčné štúdie s atezolizumabom. Keďže sa atezolizumab z obehu eliminuje katabolizmom, neočakávajú sa pri súbežnom podávaní liekov metabolické interakcie.

Je potrebné sa vyhnúť používaniu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív pred začatím liečby atezolizumabom, pretože majú potenciál zasahovať do farmakodynamickej aktivity a účinnosti atezolizumabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však po začatí liečby atezolizumabom môžu použiť na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita, laktácia

Ženy vo fertílno m veku

Ženy vo fertílno m veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby atezolizumabom a počas 5 mesiacov od poslednej dávky atezolizumabu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití atezolizumabu u gravidných žien. Neboli uskutočnené žiadne vývojové, ani reprodukčné štúdie s atezolizumabom. Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-L1/PD-1 u gravidných myší môže viesť k imunitne podmienenému odvrhnutiu vyvíjajúceho sa plodu s následkom jeho úmrtia (pozri časť 5.3). Na základe mechanizmu účinku atezolizumabu tieto výsledky indikujú potenciálne riziko poškodenia plodu v dôsledku podania atezolizumabu počas gravidity, vrátane zvýšenej miery potratov a narodení mŕtveho plodu.

Je známe, že ľudský imunoglobulín G1 (IgG1) prechádza placentárnou bariérou a atezolizumab patrí medzi IgG1; preto prichádza do úvahy, že atezolizumab bude prechádzať z matky na vyvíjajúci sa plod.

Atezolizumab sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav pacientky nevyžaduje liečbu atezolizumabom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa atezolizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Atezolizumab je monoklonálna protilátka a predpokladá sa jeho prítomnosť v mlieku na začiatku dojčenia a v nízkych hladinách neskôr. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či prerušiť liečbu Tecentriqom sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o možných účinkoch atezolizumabu na fertilitu. Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné, ani vývojové štúdie toxicity s atezolizumabom; 26-týždňová toxikologická štúdia opakovanej dávky však preukázala vplyv atezolizumabu na menštruačný cyklus pri odhadovanej AUC, približne 6-násobok AUC u pacientok, ktoré dostávali odporúčanú dávku, tento vplyv bol reverzibilný (pozri časť 5.3). Nepreukázal sa žiaden vplyv na mužské reprodukčné orgány.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tecentriq má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom, ktorí pociťujú únavu, sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým príznaky neustúpia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť Tecentriqu sa stanovila na základe zhromaždeného súboru údajov od 2 160 pacientov s metastatickým UC a NSCLC. Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli únava (35,4%), znížená chuť do jedla (25,5 %), nauzea (22,9 %), dyspnoe (21,8 %), hnačka (18,6%), vyrážka (18,6%), pyrexia (18,3%), vracanie (15,00 %), artralgia (14,2 %), asténia (13,8%) a pruritus (11,3 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie na liek (Adverse Drug Reactions, ADR) sú nižšie uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA (system organ class, SOC) a podľa kategórií frekvencie. Použili sa nasledujúce kategórie frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Súhrn ADR u pacientov liečených Tecentriqom v klinických štúdiách

Poruchy krvi a lymfatického systému	
časté	trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
časté	precitlivosť na liek
Poruchy endokrinného systému	
časté	hypotyreóza ^a , hypertyreóza ^b
menej časté	diabetes mellitus ^c , adrenálna insuficiencia ^d
zriedkavé	hypofyzitída
Poruchy metabolizmu a výživy	
veľmi časté	znížená chuť do jedla
časté	hypokaliémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	
menej časté	Guillainov-Barrého syndróm ^e , neinfekčná meningitída ^f
zriedkavé	neinfekčná encefalitída ^g , myastenický syndróm ^h
Poruchy srdca	
zriedkavé	myokarditída ^h
Poruchy ciev	
časté	hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
veľmi časté	dyspnoe
časté	pneumonitída ⁱ , hypoxia, nazálna kongescia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
veľmi časté	nauzea, vracanie, hnačka
časté	bolesť v oblasti brucha, kolitída ^j , dysfágia
menej časté	pankreatitída ^k , vzostup lipázy
zriedkavé	vzostup amylázy
Poruchy pečene a žlčových ciest	
časté	vzostup AST, vzostup ALT
menej časté	hepatitída ^l
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
veľmi časté	vyrážka ^m , pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
veľmi časté	artralgia
časté	muskuloskeletálna bolesť ⁿ

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
veľmi časté	pyrexia, únava, asténia
časté	infúzna reakcia, ochorenie podobné chrípke, zimnica

^a Vráťane hlásení hypotyreózy, vzostupu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, tyreoiditídy, poklesu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, myxedému, abnormálnych hodnôt vyšetrení funkcií štítnej žľazy, akútnej tyreoiditídy, zníženej hladiny tyroxínu.

^b Vráťane hlásení hypertyreózy, vzostupu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, tyreoiditídy, poklesu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, endokrinatej oftalmopatie, exoftalmu, abnormálnych hodnôt vyšetrení funkcií štítnej žľazy, akútnej tyreoiditídy, zníženej hladiny tyroxínu.

^c Vráťane hlásení o diabete mellitus a diabete mellitus 1. typu.

^d Vráťane hlásení adrenálnej insuficiencie, primárnej adrenálnej insuficiencie a Addisonovej choroby.

^e Vráťane hlásení Guillainov-Barrého syndrómu a demyelinizačnej polyneuropatie.

^f Vráťane hlásení meningitídy.

^g Vráťane hlásení encefalitídy.

^h Zaznamenané v iných štúdiách ako v štúdiách skúmajúcich metastatický UC a NSCLC u pacientov. Frekvencia výskytu sa vypočítala z údajov od všetkých 8 000 pacientov, ktorí dostávali atezolizumab, vo všetkých klinických štúdiách.

ⁱ Vráťane hlásení pneumonitídy, infiltrácie pľúc, bronchiolitídy, intersticiálnej choroby pľúc, radiačnej pneumonitídy.

^j Vráťane hlásení kolitídy, autoimunitnej kolitídy, ischemickej kolitídy, mikroskopickej kolitídy.

^k Vráťane hlásení pankreatitídy a akútnej pankreatitídy.

^l Vráťane hlásení autoimunitnej hepatitídy, hepatitídy, akútnej hepatitídy.

^m Vráťane hlásení akné, ekzému, erytému, erytému očného viečka, multiformného erytému, exfoliatívnej vyrážky, vyrážky v oblasti očného viečka, folikulitídy, furunkulu, dermatitídy, akneiformnej dermatitídy, alergickej kontaktnej dermatitídy, bulóznej dermatitídy, exfoliatívnej dermatitídy, liekovej erupcie, syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, vyrážky, erymatózne vyrážky, generalizovanej kožnej vyrážky, makulárnej vyrážky, makulopapulárnej vyrážky, papulárnej vyrážky, papuloskvamózne vyrážky, pruriginózne vyrážky, pustulárnej vyrážky, seboroickej dermatitídy, odlupovania pokožky, kožnej toxicity, kožného vredu, toxickéj kožnej erupcie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje uvedené nižšie odzrkadľujú expozíciu atezolizumabu z hľadiska klinicky významných nežiaducich reakcií v klinických štúdiách (pozri časť 5.1). Pokyny na zvládnutie týchto nežiaducich reakcií sú opísané v častiach 4.2 a 4.4.

Imunitne podmienená pneumonitída

Pneumonitída sa zaznamenala u 3,1 % (68/2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. U jedného zo 68 pacientov bola táto udalosť fatálna. Medián času do jej nástupu bol 3,5 mesiaca (rozsah: 3 dni až 20,5 mesiaca). Medián jej trvania bol 1,5 mesiaca (rozsah: 0 dní až 15,1+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Pneumonitída viedla k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 10 (0,5 %) pacientov. Pneumonitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 1,6 % (34/ 2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab.

Imunitne podmienená hepatitída

Hepatitída sa pozorovala u 0,3 % (7/ 2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Medián času do jej nástupu bol 1,1 mesiaca (rozsah: 9 dní až 7,9 mesiaca). Medián jej trvania bol 1 mesiac (rozsah: 9 dní až 1,9+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Hepatitída viedla k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 2 (< 0,1 %) pacientov. Hepatitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 0,2 % (5/ 2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab.

Imunitne podmienená kolitída

Kolitída sa zaznamenala u 1,1 % (23/ 2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Medián času do jej nástupu bol 4 mesiace (rozsah: 15 dní až 15,2 mesiaca). Medián jej trvania bol 1,4 mesiaca (rozsah: 3 dni až 17,8+ mesiaca; + označuje cenzurovanú

hodnotu). Kolitída viedla k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 5 (0,2 %) pacientov. Kolitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 0,5% (10/ 2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Hypotyreóza sa pozorovala u 4,7 % (101/ 2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Medián času do jej nástupu bol 5,5 mesiaca (rozsah: 15 dní až 31,3 mesiaca). Hypertyreóza sa pozorovala u 1,7 % (36/ 2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Medián času do jej nástupu bol 3,5 mesiaca (rozsah: 21 dní až 31,3 mesiaca).

Adrenálna insuficiencia sa pozorovala u 0,3 % (7/ 2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Medián času do jej nástupu bol 5,7 mesiaca (rozsah: 3 dni až 19 mesiacov). Adrenálna insuficiencia vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 0,3% (6/ 2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab.

Hypofyzitída sa pozorovala u < 0,1% (1/2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Čas do jej nástupu bol 13,7 mesiaca.

Diabetes mellitus sa pozoroval u 0,3 % (6/ 2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Čas do jeho nástupu bol v rozsahu od 3 dní do 6,5 mesiaca. Diabetes mellitus viedol k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 1 (< 0,1 %) pacienta.

Imunitne podmienená meningoencefalitída

Meningitída sa pozorovala u 0,1 % (3/2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Čas do jej nástupu bol v rozsahu od 15 do 16 dní. U všetkých troch pacientov sa vyžadovalo podávanie kortikosteroidov a trvalé vysadenie atezolizumabu.

Encefalitída sa pozorovala u < 0,1 % (2/2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Čas do jej nástupu bol 14 a 16 dní. Encefalitída viedla k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 1 (< 0,1 %) pacienta. Encefalitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa pozorovala u < 0,1 % (1/2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab.

Imunitne podmienené neuropatie

Guillainov-Barrého syndróm a demyelinizačná polyneuropatia sa pozorovali u 0,2 % (5/2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Medián času do ich nástupu bol 7 mesiacov (rozsah: 18 dní až 8,1 mesiaca). Čas do nástupu tejto udalosti bol 4,6 mesiaca (rozsah: 0+ deň až 8,3+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Guillainov-Barrého syndróm viedol k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 1 pacienta (< 0,1 %). Guillainov-Barrého syndróm vyžadujúci podávanie kortikosteroidov sa pozoroval u < 0,1 % (2/2.160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab.

Myastenický syndróm

Myasténia gravis sa pozorovala u < 0,1% (4/6 000) pacientov naprieč všetkými klinickými skúšaniami rôznych typov karcinómov. Čas jej nástupu sa pohyboval v rozpätí 20 dní až 4 mesiace. Všetci štyria pacienti ukončili liečbu atezolizumabom. Myastenický syndróm/ myasténia gravis vyžadujúca užívanie kortikosteroidov sa pozorovala u < 0,1% (3/6 000) pacientov užívajúcich atezolizumab.

Imunitne podmienená pankreatitída

Pankreatitída, vrátane vzostupu amylázy a lipázy, sa pozorovala u 0,5 % (10/2 160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab na liečbu metastatického UC a NSCLC. Medián času do nástupu bol 5,5 mesiaca (rozsah: 9 dní až 16,9 mesiaca). Medián trvania bol 19 dní (rozsah: 3 dni až 11,2+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Pankreatitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa pozorovala u < 0,1 % (2/2.160) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab.

Imunitne podmienená myokarditída

V klinických skúšaníach s atezolizumabom pri rôznych typoch nádorov sa myokarditída vyskytla u menej ako 0,1% (2/8 000) pacientov. Čas do nástupu bol 18 až 33 dní. U oboch pacientov bolo nutné začať liečbu kortikosteroidmi a ukončiť liečbu atezolizumabom.

Imunogenita

V štúdií IMvigor210 bolo 43,9 % pacientov pozitívne testovaných na vznik protilátok proti atezolizumabu (*anti-atezolizumab antibodies – ATAs*) v jednom alebo viacerých časových bodoch po podaní dávky. V štúdií OAK (GO28915) bola miera výskytu ATA vyvolaných liečbou 30,4 %. Celkovo nemala ATA pozitívita klinicky významný dopad na farmakokinetický profil, účinnosť alebo bezpečnosť lieku.

K dispozícii nie sú žiadne údaje, z ktorých by bolo možné vyvodit' záver o akomkoľvek možnom účinku neutralizujúcich protilátok.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní atezolizumabom.

V prípade predávkovania majú byť pacienti dôkladne sledovaní z dôvodu prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a má sa začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky. ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Ligand receptora programovanej bunkovej smrti-1 (PD-L1) môže byť exprimovaný na nádorových bunkách a/alebo na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách a môže sa podieľať na inhibícii protinádorovej imunitnej odpovede v mikroprostredí nádoru. Väzba PD-L1 na receptory PD-1 a B7.1, ktoré sa nachádzajú na T-lymfocytoch a na antigén prezentujúcich bunkách, má za následok potlačenie aktivity cytotoxických T-lymfocytov, proliferáciu T-lymfocytov a produkciu cytokínov.

Atezolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1), ktorá má Fc oblasť upravenú technikou génového inžinierstva, a ktorá sa viaže priamo na PD-L1 a poskytuje duálnu blokádu receptorov PD-1 a B7.1, uvoľňujúc PD-L1/PD-1 sprostredkovanú inhibíciu imunitnej odpovede, vrátane reaktívácie protinádorovej imunitnej odpovede bez vzniku bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky. Atezolizumab neovplyvňuje interakciu medzi PD-L2 a PD-1 a preto môžu signály sprostredkované interakciou medzi PD-L2 a PD-1 pretrvávajúť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Trvanie liečby

U predtým neliečených pacientov bola liečba Tecentriqom povolená až do progresie ochorenia.

U pacientov predtým liečených v pivotných štúdiách bola liečba Tecentriqom povolená až do straty liečebného prínosu, na základe nasledujúcich kritérií:

- Absencia prejavov a príznakov (vrátane zhoršenia laboratórnych výsledkov [napr. nová alebo zhoršujúca sa hyperkalciémia]) indikujúcich jednoznačnú progresiu ochorenia
- Žiadne zhoršenie výkonnostného stavu podľa ECOG
- Absencia progresie nádoru v anatomicky kritických miestach (napr. leptomeningeálna choroba), ktorú nie je možné okamžite liečiť a stabilizovať pomocou medicínskej intervencie pred opakovaným podaním dávky
- Dôkazy o liečebnom prínose na základe hodnotenia skúšajúceho

Uroteliálny karcinóm

IMvigor211 (GO29294): Randomizované skúšanie u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC s predchádzajúcou chemoterapeutickou liečbou

Otvorená, multicentrická, medzinárodná štúdia fázy III (IMvigor 211) na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v porovnaní s chemoterapiou (vinflunín, docetaxel alebo paklitaxel, podľa rozhodnutia skúšajúceho) sa uskutočnila u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po ukončení liečby na báze platiny. Pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak mali autoimunitné ochorenie v anamnéze; aktívne metastázy v mozgu závislé na liečbe kortikosteroidmi; ak im boli podané živé, oslabené očkovacie látky v priebehu 28 dní pred zaradením do štúdie; ak dostali systémové imunostimulačné látky v priebehu 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie. Hodnotenie nádoru bolo vykonané každých 9 týždňov počas prvých 54 týždňov a následne každý 12. týždeň. Vzorky nádoru sa hodnotili prospektívne s ohľadom na expresiu PD-L1 v bunkách imunitného systému infiltrujúcich nádor (IC) a na základe výsledkov sa zadefinovali jednotlivé podskupiny podľa stavu expresie PD-L1 pre nižšie opísané analýzy.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 931 pacientov. Pacienti boli randomizovaní (v pomere 1:1) do skupiny s atezolizumabom alebo chemoterapiou. Randomizácia bola stratifikovaná podľa užívanej chemoterapie (vinflunín alebo taxán), podľa stavu expresie PD-L1 na IC (< 5% vs ≥ 5%), podľa počtu prognostických rizikových faktorov (0 vs 1-3) a metastáz v pečeni (áno alebo nie). Prognostické rizikové faktory zahŕňali čas pred podaním chemoterapie < 3 mesiace, s výkonnostným stavom ECOG > 0 a hladinou hemoglobínu < 10 g/dl.

Atezolizumab sa podával vo fixnej dávke 1 200 mg formou intravenózneho infúzie každé 3 týždne. Nebola povolená žiadna redukcia dávky atezolizumabu. Pacienti boli liečení až do straty klinického prínosu, podľa posúdenia skúšajúceho alebo do neakceptovateľnej toxicity. Vinflunín sa podával v dávke 320 mg/m² formou intravenózneho infúzie v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Paklitaxel sa podával v dávke 175 mg/m² formou intravenózneho infúzie v priebehu 3 hodín v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Docetaxel sa podával v dávke 75 mg/m² formou intravenózneho infúzie v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Medián trvania liečby pre všetkých liečených pacientov bol 2,8 mesiaca pre skupinu s atezolizumabom; 2,1 mesiaca pre skupinu s vinflunínom a 1,6 pre skupinu s paklitaxelom.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku liečby boli medzi liečebnými skupinami podľa primárnych analýz populácie dobre vyvážené. Medián veku bol 67 rokov (rozah: 31 až 88 rokov), 77,1 % pacientov bolo mužského pohlavia. Väčšina pacientov boli belosi (72,1 %); 53,9% z pacientov užívajúcich chemoterapiu dostávalo vinflunín; 71,4% pacientov malo aspoň jeden nepriaznivý prognostický rizikový faktor a 28,8% pacientov malo na začiatku liečby metastázy

v pečeni. Výkonnostný stav ECOG na začiatku liečby bol 0 (45,6% pacientov) alebo 1 (54,4% pacientov). Močový mechúr ako primárne miesto nádoru bol u 71,1% pacientov a u 25,4% pacientov to bol karcinóm horných močových ciest. 24,2% pacientov dostávalo iba adjuvantnú alebo neoadjuvantnú liečbu na báze platiny a progredovalo do 12 mesiacov.

Primárny cieľový ukazovateľ pre IMvigor211 je celkové prežívanie (overall survival, OS). Sekundárne cieľové ukazovatele hodnotené skúšajúcim podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov – (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v. 1.1 sú miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR), prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS), trvanie odpovede (duration of response, DOR). Porovnania s ohľadom na OS v liečebnom ramene a v kontrolnej skupine v populácii pacientov s IC2/3, IC1/2/3 a ITT (intention to treat, t.j. všetci zaradení pacienti) boli testované za použitia metodologickej procedúry hierarchickej fixnej sekvencie na základe stratifikovaného log-rank testu a obojstrannej alternatívnej hypotézy s hladinou 5% nasledovne: krok 1) populácia pacientov s IC2/3; krok 2) populácia pacientov IC1/2/3; krok 3) populácia všetkých pacientov. Výsledky OS pre krok 2 a 3 sa môžu formálne testovať na štatistickú významnosť iba za podmienky, že výsledok v predchádzajúcom kroku bol štatisticky významný.

Medián sledovania prežívania je 17 mesiacov. Primárna analýza štúdie Imvigor 211 nespĺnila svoj primárny cieľový ukazovateľ OS. Atezolizumab nepreukázal štatisticky významný prínos prežívania v porovnaní s chemoterapiou u predtým liečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom. V súlade s vopred špecifikovaným hierarchickým testujúcim poradím, populácia IC2/3 bola hodnotená ako prvá, s HR OS 0,87 (95% IS: 0,63; 1,21; medián OS 11,1 mesiaca pri atezolizumabe vs. 10,6 mesiaca pri chemoterapii). Stratifikovaná p hodnota log-rank testu bola 0,41 a preto sú výsledky v tejto populácii považované za štatisticky nevýznamné. Následne nemohlo byť vykonané formálne testovanie štatistickej významnosti OS v populácii pacientov s IC1/2/3, ani v populácii všetkých pacientov a výsledky týchto analýz nemohli byť považované za exploračné. Kľúčové výsledky v populácii všetkých pacientov sú zhrnuté v Tabuľke 3. Kaplanova-Meierova krivka OS v populácii všetkých pacientov je uvedená v grafe 1.

Tabuľka 3: Súhrn účinnosti u všetkých pacientov (IMvigor211)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	atezolizumab (n=467)	chemoterapia (n=464)
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti		
OS		
Počet úmrtí (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Medián času do udalosti (mesiace)	8,6	8,0
95% IS	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifikovaný [‡] pomer rizika (95% IS)	0,85 (0,73; 0,99)	
p-hodnota**	0,0378	
12-mesačný OS (%)*	39,2%	32,4%
Sekundárny a exploračný cieľový ukazovateľ		
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v1.1)		
Počet udalostí (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Medián trvania PFS (mesiace)	2,1	4,0
95% IS	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifikovaný pomer rizika (95% IC)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR hodnotené skúšajúcim (RECIST v1.1)		
	n= 462	n= 461
Počet pacientov s potvrdenou odpoveďou na liečbu (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% IS	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Počet úplných odpovedí (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Počet čiastočných (neúplných) odpovedí (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Počet stabilizovaných ochorení (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR hodnotené skúšajúcim (RECIST v1.1)		
	n=62	n=62
Medián v mesiacoch ***	21,7	7,4
95% IS	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IS= Interval spoľahlivosti; DOR= trvanie objektívnej odpovede; ORR= miera objektívnej odpovede; OS= celkové prežívanie; PFS= prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST=Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.

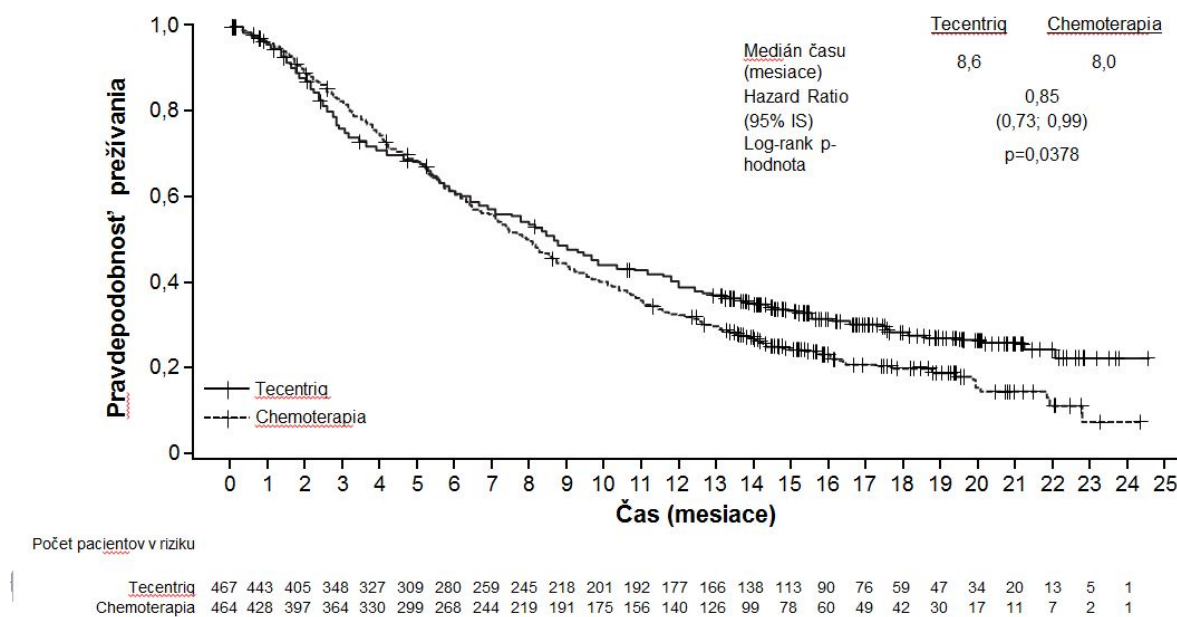
* odhad na základe Kaplanovej-Meierovej krivky

[‡] Stratifikované podľa chemoterapie (vinflunín vs taxán), stav IC (<5% vs ≥ 5%), počet prognosticky rizikových faktorov (0 vs. 1-3) a metastáz v pečeni (áno vs nie).

** na základe stratifikovaného log-rank testu; uvedené len pre popisné účely; podľa vopred špecifikovanej hierarchie analýz, p-hodnota analýzy OS v celkovej populácii pacientov nemôže byť považovaná za štatisticky významnú.

*** Odpovede pretrvávali u 63% respondentov v skupine s atezolizumabom a u 21% respondentov v skupine s chemoterapiou.

Graf 1: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Klinické skúšanie s jednou liečebnou skupinou predtým neliečených pacientov, pre ktorých nebola vhodná liečba cisplatinou a pacientov s uroteliálnym karcinómom predtým liečených chemoterapiou.

Multicentrické, medzinárodné klinické skúšanie fázy II s dvomi kohortami a s jednou liečebnou skupinou IMvigor210 sa uskutočnilo u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC (tiež známym ako uroteliálny karcinóm močového mechúra).

Do štúdie bolo zaradených celkovo 438 pacientov, ktorí boli rozdelení do 2 kohort. Kohorta 1 zahŕňala predtým neliečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC, ktorí boli nevhodní alebo zdravotne nespôsobilí na chemoterapeutický režim na báze cisplatinu alebo mali progresiu ochorenia po minimálne 12 mesiacoch po liečbe neoadjuvantnou chemoterapiou alebo adjuvantnou chemoterapiou na báze platiny. Kohorta 2 zahŕňala pacientov, ktorí dostávali aspoň jeden chemoterapeutický režim na báze platiny na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického UC alebo mali progresiu ochorenia v priebehu 12 mesiacov liečby neoadjuvantnou chemoterapiou alebo adjuvantnou chemoterapiou na báze platiny.

V kohorte 1 bolo liečených 119 pacientov atezolizumabom v dávke 1 200 mg intravenóznou infúziou podávanou každé 3 týždne až do progresie ochorenia. Medián veku bol 73 rokov. Väčšina pacientov boli muži (81 %), väčšina pacientov boli belosi (91 %).

Kohorta 1 zahŕňala 45 pacientov (38%) s výkonnostným stavom ECOG 0; 50 pacientov (42%) s výkonnostným stavom ECOG 1 a 24 pacientov (20 %) s výkonnostným stavom ECOG 2; 35 pacientov (29%) nemalo žiadne rizikové faktory podľa Bajorina (výkonnostný stav podľa ECOG \geq 2 a viscerálne metastázy), 66 pacientov (56%) malo jeden rizikový faktor podľa Bajorina a 18 pacientov (15 %) malo dva rizikové faktory podľa Bajorina, 84 pacientov (71 %) s poruchou funkcie obličiek (hodnota glomerulárnej filtrácie [GFR] < 60 ml/min), a 25 pacientov (21 %) s metastázami v pečeni.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v kohorte 1 bol potvrdený výskyt objektívnej odpovede na liečbu (ORR), hodnotený nezávislou hodnotiacou komisiou (independent review facility- IRF) podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov – RECIST v. 1.1.

Primárna analýza bola vykonaná po uplynutí minimálne 24 týždňov následného sledovania (follow-up) u všetkých pacientov. Medián trvania liečby bol 15,0 týždňov a medián trvania sledovania prežívania bol 8,5 mesiacov u všetkých pacientov. Preukázala sa klinicky relevantná ORR hodnotená

IRF podľa kritérií RECIST v. 1.1; avšak v porovnaní s vopred špecifikovanou historickou kontrolnou mierou odpovede 10 %, štatistická významnosť pre primárny cieľový ukazovateľ účinnosti nebola dosiahnutá. Potvrdené ORR podľa kritérií IRF-RECIST v.1.1 boli 21,9 % (95% IS: 9,3; 40,0) u pacientov s expresiou PD-L1 \geq 5 %; 18,8 % (95% IS: 10,9; 29,0) u pacientov s expresiou PD-L1 \geq 1 %; a 19,3 % (95% IS: 12,7; 27,6) u všetkých pacientov. Medián trvania odpovede (duration of response, DOR) nebol dosiahnutý v žiadnej podskupine s expresiou PD-L1, ani u všetkých zaradených pacientov. Údaje pre celkové prežívanie (Overall survival, OS) s pomerom pacientov s udalosťou približne 40 % neboli k dispozícii. Medián OS vo všetkých podskupinách pacientov (expresia PD-L1 \geq 5 % a \geq 1 %) a u všetkých pacientov bol 10,6 mesiaca.

Pre kohortu 1 sa uskutočnila aktualizovaná analýza s mediánom trvania sledovania prežívania 17,2 mesiaca a je zhrnutá v Tabuľke 4. Medián DOR nebol dosiahnutý v žiadnej podskupine s PD-L1 expresiou a ani u všetkých pacientov.

Tabuľka 4 Súhrn aktualizovanej účinnosti v kohorte 1 zo štúdie IMvigor210

Cieľový ukazovateľ účinnosti	expresia PD-L1 \geq 5% v IC	expresia PD-L1 \geq 1% v IC	všetci pacienti
ORR (hodnotené IRF; kritéria RECIST v 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95% IS	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% IS	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% IS	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (hodnotené IRF; kritéria RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacienti s udalosťou (%)	3(33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Medián (mesiace) (95% IS)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (hodnotené IRF; kritéria RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienti s udalosťou (%)	24 (75 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Medián (mesiace) (95% IS)	4,1(2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienti s udalosťou (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Medián (mesiace) (95% IS)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2;NE)	15,9 (10,4; NE)
1-ročná miera OS (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IS= Interval spoľahlivosti; DOR= trvanie odpovede; IC= nádor infiltrujúce imunitné bunky; IRF= nezávislá hodnotiaci komisia; NE= nemožno odhadnúť; ORR= miera objektívnej odpovede; OS= celkové prežívanie; PFS= prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST=Kritéria hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.

Kombinované primárne cieľové ukazovatele účinnosti v kohorte 2 boli: potvrdená ORR, hodnotená IRF podľa kritérií RECIST v. 1.1 a ORR hodnotený skúšajúcim podľa modifikovaných kritérií RECIST (mRECIST). Atezolizumabom v dávke 1 200 mg podávaného intravenóznou infúziou každé 3 týždne až do straty klinického prínosu sa liečilo 310 pacientov. Primárna analýza kohorty 2 bola vykonaná až po uplynutí minimálne 24 týždňov následného sledovania všetkých pacientov. Štúdia dosiahla kombinované primárne cieľové ukazovatele účinnosti v kohorte 2, a preukázala štatisticky významné ORR podľa IRF – RECIST v.1.1 hodnotenia a podľa mRECIST hodnotených skúšajúcim, v porovnaní s vopred špecifikovanou historickou kontrolnou mierou odpovede 10 %.

Pre kohortu 2 bola tiež vykonaná analýza s mediánom trvania sledovania prežívania 21,1 mesiaca. Potvrdená ORR podľa kritérií IRF-RECIST v 1.1 bola 28,0 % (95% IS: 19,5; 37,9) u pacientov s expresiou PD-L1 \geq 5 %; 19,3 % (95% IS: 14,2; 25,4) u pacientov s expresiou PD-L1 \geq 1 %, a 15,8 %

(95% IS: 11,9; 20,4) u všetkých pacientov. Potvrdená ORR podľa mRECIST hodnotená skúšajúcim bola 29,0 % (95% IS: 20,4 ; 38,9) u pacientov s expresiou PD-L1 \geq 5 %; 23,7% (95% IS: 18,1; 30,1) u pacientov s expresiou PD-L1 \geq 1 %; a 19,7 % (95% IS: 15,4; 24,6) u všetkých pacientov. Miera kompletnej odpovede podľa kritérií IRF-RECIST v1.1 v celej populácii pacientov bola 6,1% (95% IS: 3,7; 9,4). V kohorte 2 nebol dosiahnutý medián DOR v žiadnej z podskupín ani v celkovej populácii pacientov s expresiou PD- L1; dosiahol sa však u pacientov s expresiou PD-L1 < 1 % (13,3 mesiaca; 95% IS 4,2; NE).

Miera OS v 12. mesiaci bola u všetkých pacientov 37%.

IMvigor130 (WO30070): Multicentrické, randomizované, placebo kontrolované klinické skúšanie fázy III, v ktorom sa podával atezolizumab v monoterapii a v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny pacientom s neliečeným, lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom.

Na základe odporúčania Nezávislej komisie pre monitorovanie údajov (independent Data Monitoring Committee, iDMC) bol po včasnom posúdení údajov o prežívaní ďalší zber údajov o pacientoch v skupine s atezolizumabom v monoterapii, ktorých nádor mal nízku expresiu PD-L1 (podľa imunohistochemickej analýzy menej ako 5% buniek imunitného systému bolo PD-L1 pozitívnych) zastavený, vzhľadom na sledovaný pokles celkového prežívania v týchto podskupinách. Komisia iDMC neodporúčala žiadnu zmenu liečby u pacientov, ktorí už boli randomizovaní do skupiny liečby a dostávali liečbu atezolizumabom v monoterapii. Žiadne iné zmeny neboli odporúčané.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

OAK (GO28915): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC predtým liečených chemoterapiou

Multicentrické, medzinárodné, otvorené, randomizované klinické skúšanie fázy III, OAK, sa uskutočnilo na posúdenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v porovnaní s docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, u ktorých nastala progresia ochorenia počas liečebného režimu na báze platiny alebo po ňom. Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze, aktívnymi alebo na kortikosteroidoch závislými metastázami v mozgu a pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 28 dní pred zaradením do štúdie, a pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred zaradením do štúdie. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 36 týždňov a následne každých 9 týždňov. Vzorky nádoru sa posudzovali prospektívne s ohľadom na expresiu PD-L1 na nádorových bunkách (TC) a na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách (IC).

Celkovo bolo do štúdie zaradených 1 225 pacientov a podľa plánu analýzy bolo prvých 850 pacientov zaradených do primárnej analýzy účinnosti. Randomizácia do štúdie bola stratifikovaná podľa stavu expresie PD-L1 na IC, podľa počtu predchádzajúcich chemoterapeutických režimov a podľa histológie. Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie atezolizumabu alebo docetaxelu.

Atezolizumab sa podával ako fixná dávka 1 200 mg intravenóznou infúziou každé 3 týždne. Zníženie dávky nebolo povolené. Pacienti sa liečili až do straty liečebného prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho. Docetaxel bol podávaný v dávke 75 mg/m² intravenóznou infúziou v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia. U všetkých liečených pacientov bol medián trvania liečby 2,1 mesiaca v ramene s docetaxelom a 3,4 mesiaca v ramene s atezolizumabom.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie primárne analyzovanej populácie boli medzi liečebnými ramenami dobre vyvážené. Medián veku bol 64 rokov (rozsah: 33 až 85), a 61 % pacientov boli muži. Väčšina pacientov boli belosi (70%). Približne tri štvrtiny pacientov mali histologicky potvrdené neskvamózne ochorenie (74 %), 10 % pacientov malo známu mutáciu EGFR, 0,2 % pacientov malo známu prestavbu génu ALK, 10 % pacientov malo CNS metastázy na začiatku liečby a väčšina pacientov v súčasnosti alebo v minulosti fajčila (82 %). Výkonnosť stav

podľa ECOG na začiatku liečby bol 0 (37 %) alebo 1 (63%). 75 % pacientov dostávalo len jeden predchádzajúci liečebný režim na báze platiny.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Kľúčové výsledky tejto štúdie s mediánom následného sledovania prežívania 21 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 5. Kaplanova-Meierova krivka pre OS v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat, ITT) sú zobrazené v grafe 2. Graf 3 predstavuje zhrnutie výsledkov OS v populácii ITT a v podskupinách PD-L1, a zobrazuje OS ako prínos liečby atezolizumabom vo všetkých podskupinách, vrátane pacientov s expresiou PD-L1 < 1 % v TC a IC.

Tabuľka 5: Súhrn účinnosti primárne analyzovanej populácie (všetci pacienti)* (OAK)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	atezolizumab (n= 425)	docetaxel (n= 425)
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti		
OS		
počet úmrtí (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
medián času do udalostí (mesiace)	13,8	9,6
95% IS	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
stratifikovaný† pomer rizika (95% IS)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-hodnota**	0,0003	
12-mesačné OS (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18-mesačné OS (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Sekundárne cieľové ukazovatele		
PFS (RECIST v1.1) hodnotené skúšajúcim		
počet udalostí (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
medián trvania PFS (mesiace)	2,8	4,0
95% IS	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
stratifikovaný pomer rizika (95% IS)	0,95 (0,82; 1,10)	
ORR (RECIST v1.1) hodnotené skúšajúcim		
počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% IS	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DOR (RECIST v1.1) hodnotené skúšajúcim		
	n= 58	n= 57
medián v mesiacoch	16,3	6,2
95% IS	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

IS= Interval spoľahlivosti; DOR= trvanie odpovede; NE= nemožno odhadnúť; ORR= miera objektívnej odpovede; OS= celkové prežitie; PFS= prežitie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST= kritéria hodnotenia odpovede na liečbu solídnych tumorov, verzia 1.1.

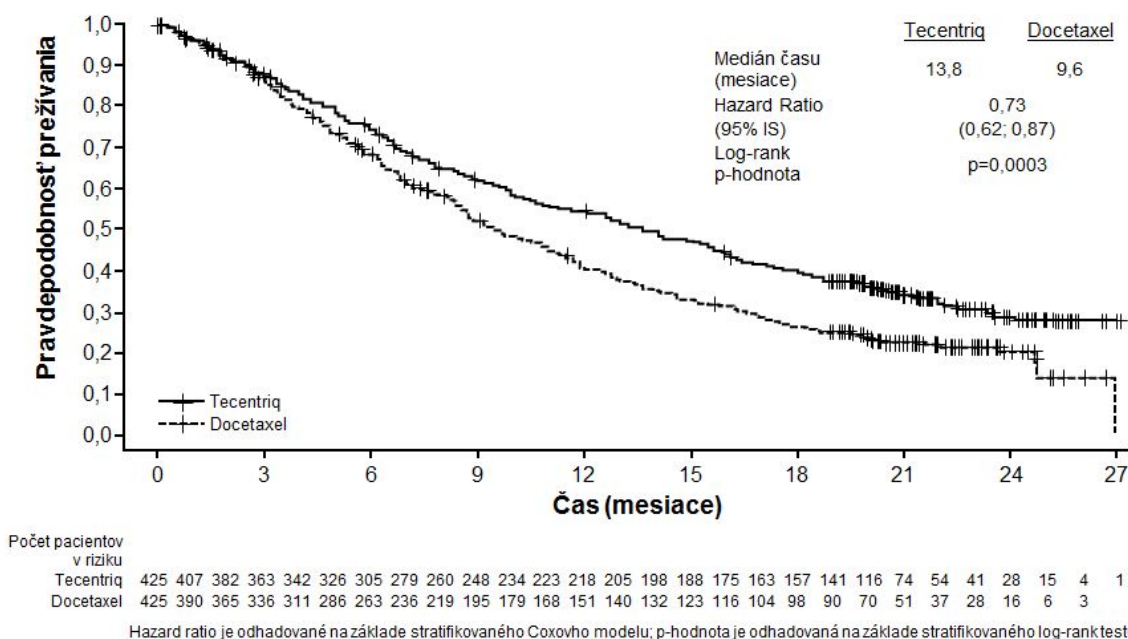
*Primárne analyzovaná populácia pozostáva z prvých 850 randomizovaných pacientov

† stratifikovaný podľa expresie PD-L1 v nádor infiltrujúcich imunitných bunkách, počtu predchádzajúcich chemoterapeutických režimov a histológie

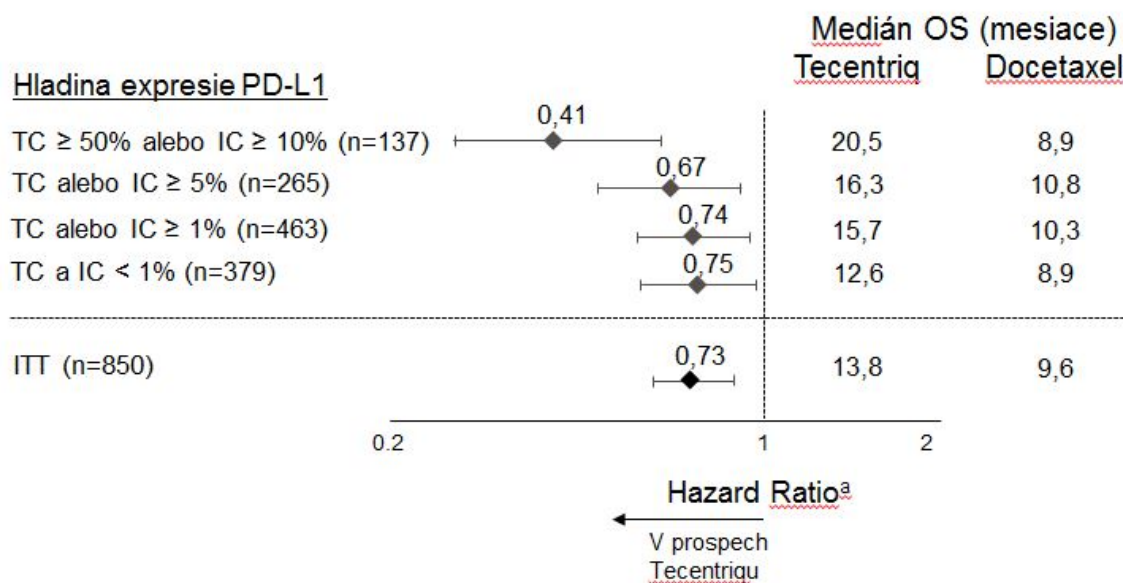
** na základe stratifikovaného *log-rank* testu

*** na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania v primárne analyzovanej populácii (všetci pacienti) (GO28915)



Obrázok 3: Stromový graf (forest plot) celkového prežívania podľa expície PD-L1 v primárne analyzovanej populácii (OAK)^a



^aStratifikované HR pre ITT a TC alebo IC ≥ 1%. Nestratifikované HR pre ďalšie exploračné podskupiny.

Zlepšenie OS bolo pozorované v skupine s atezolizumabom, v porovnaní so skupinou s docetaxelom, u pacientov s neskvamóznym NSCLC (pomer rizika [HR] 0,73; 95% IS: 0,60; 0,89; medián OS 15,6 vs. 11,2 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí), ako aj u pacientov so skvamóznym NSCLC (HR 0,73; 95% IS: 0,54; 0,98; medián OS 8,9 voči 7,7 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí).

Pozorované zlepšenie OS bolo konštantne preukázané vo všetkých podskupinách pacientov, vrátane pacientov s metastázami v mozgu na začiatku liečby (HR 0,54; 95% IS: 0,31; 0,94; medián OS 20,1 voči 11,9 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí) ako aj u pacientov, ktorí nikdy nefajčili (HR 0,71; 95% IS: 0,47; 1,08; medián OS 16,3 voči 12,6 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí). U pacientov s mutáciami EGFR sa však nepozorovalo zlepšenie v OS v skupine s atezolizumabom, v porovnaní so skupinou s docetaxelom (HR 1,24; 95% IS: 0,71; 2,18; medián OS 10,5 voči 16,2 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí).

Predĺženie času do zhoršenia bolesti na hrudníku, hlásený pacientmi a stanovený podľa kritérií EORTC QLQ-LC13 bol pozorovaný pri atezolizumabe, v porovnaní s docetaxelom (HR 0,71; 95% IS: 0,49; 1,05; medián nebol dosiahnutý v žiadnej skupine). Čas do zhoršenia ostatných príznakov pľúcneho karcinómu (t.j. kašeľ, dyspnoe a bolesti v ramene/ruke), stanovený podľa EORTC QLQ-LC13, bol podobný v skupinách s atezolizumabom a docetaxelom. Tieto výsledky majú byť interpretované s opatrnosťou z dôvodu otvoreného dizajnu štúdie.

POPLAR (GO28753) (): Randomizované skúšanie fázy II u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC predtým liečených chemoterapiou

Multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, otvorená, kontrolovaná štúdia fázy II, POPLAR, bola vykonaná u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s progresiou ochorenia počas alebo po ukončení liečebného režimu na báze platiny, bez ohľadu na stav expície PD-L1. Primárnym sledovaným ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie. Celkovo 287 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 a dostávalo atezolizumab (1 200 mg podávaného intravenóznou infúziou každé 3 týždne až do straty liečebného prínosu) alebo docetaxel (75 mg/m² podávaného intravenóznou infúziou v 1. deň každého 3- týždňového cyklu až do progresie ochorenia). Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu expície PD-L1 v IC, počtu predchádzajúcich chemoterapeutických režimov a histológie. Aktualizovaná analýza s celkovým počtom 200 pozorovaných úmrtí a mediánom sledovania prežívania 22 mesiacov preukázala medián OS 12,6 mesiaca u pacientov liečených atezolizumabom voči 9,7 mesiaca u pacientov liečených docetaxelom (HR 0,69; 95% IS: 0,52; 0,92). ORR bola 15,3 % voči 14,7 % a medián DOR bol 18,6 mesiaca voči 7,2 mesiaca v prípade atezolizumabu voči docetaxelu, v uvedenom poradí.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tecentriqom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe zhubných nádorov (s výnimkou nádorov centrálného nervového systému, zhubných nádorov a lymfatického tkaniva) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia atezolizumabu sa odporúča zvyšovať úmerne dávke v rozmedzí od 1 mg/kg do 20 mg/kg telesnej hmotnosti, vrátane fixnej dávky 1 200 mg podávanej každé 3 týždne. Populačná analýza, ktorá zahŕňala 472 pacientov, popísala farmakokinetické vlastnosti atezolizumabu v rozmedzí dávkovania od 1 až 20 mg/kg telesnej hmotnosti pomocou lineárneho dvojkompartmentového modelu s elimináciou prvého rádu. Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že rovnovážny stav sa dosiahne po 6 až 9 týždňoch (2 až 3 cykly) pri opakovanom podávaní. Systémová akumulácia bola 1,91 násobná v zmysle plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie; 1,46 násobná v zmysle maximálnej koncentrácie a 2,75 násobná v zmysle minimálnej (through, t.j. nameranej na konci dávkovacieho intervalu) koncentrácie.

Absorpcia

Atezolizumab sa podáva intravenózne. Neuskutočnili sa žiadne štúdie s inými spôsobmi podávania.

Distribúcia

Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že distribučný objem v centrálnom kompartmente u typického pacienta je 3,28 l a objem v rovnovážnom stave je 6,91 l.

Biotransformácia

Metabolizmus atezolizumabu sa priamo neskúmal. Protilátky sa eliminujú hlavne prostredníctvom katabolizmu.

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že klírens atezolizumabu je 0,200 l na 1 deň a typický terminálny polčas eliminácie je 27 dní.

Osobitné populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy a analýzy odpovede na expozíciu, vek (21-89 rokov) región, etnický pôvod, porucha funkcie obličiek, mierna porucha funkcie pečene, stav expresie PD-L1 alebo výkonnostný stav ECOG nemajú účinok na farmakokinetiku atezolizumabu. Telesná hmotnosť, pohlavie, pozitívny výskyt ATA (protilátky proti lieku), hladina albumínu a nádorové zaťaženie majú štatisticky významný, avšak nie klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku atezolizumabu. Žiadna úprava dávky sa neodporúča.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s atezolizumabom u starších pacientov. Vplyv veku na farmakokinetiku atezolizumabu sa hodnotil v populačnej farmakokinetickej analýze. Vek nebol identifikovaný ako významný kovariát, ktorý by ovplyvňoval farmakokinetické vlastnosti atezolizumabu u pacientov vo vekovom rozmedzí 21-89 rokov (n=472) s mediánom veku 62 rokov. Nebol pozorovaný žiaden klinicky významný rozdiel vo farmakokinetike atezolizumabu u pacientov vo veku < 65 rokov (n=274), pacientov vo veku 65 až 75 rokov (n=152) a pacientov vo veku >75 rokov (n=46) (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré by skúmali farmakokinetické vlastnosti atezolizumabu u detí alebo dospievajúcich.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne špecificky zamerané štúdie s atezolizumabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely v klírense atezolizumabu u pacientov s miernou (odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie [eGFR] 60 až 89 ml/min/1,73 m²; n=208) alebo, stredne ťažkou (eGFR 30 až 59 ml/min/1,73 m²; n=116) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n=140) funkciou obličiek. Len zopár pacientov malo ťažkú poruchu funkcie obličiek (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²; n=8) (pozri časť 4.2). Vplyv ťažkej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku atezolizumabu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecificky zamerané štúdie s atezolizumabom u pacientov s poruchou funkcie pečene. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely v klírense atezolizumabu medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu ≤ ULN a hladina AST > ULN alebo hladina bilirubínu > 1,0- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST, n= 71) a pacientmi s normálnou funkciou pečene (hladina bilirubínu a AST ≤ ULN, n=

401). Nie sú dostupné žiadne údaje od pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene. Porucha funkcie pečene bola definovaná pomocou kritérií NCI (National Cancer Institute) pre dysfunkciu pečene (pozri časť 4.2). Vplyv stredne ťažkej alebo ťažkej poruchy funkcie pečene (hladina bilirubínu > 1,5- až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST alebo hladina bilirubínu \geq 3 násobok ULN a akákoľvek hladina AST) na farmakokinetiku atezolizumabu nie je známy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity na stanovenie karcinogénneho potenciálu atezolizumabu.

Mutagenita

Neuskutočnili sa štúdie mutagenity na stanovenie mutagénneho potenciálu atezolizumabu. Modifikácia DNA alebo chromozómov vplyvom monoklonálnych protilátok sa však nepredpokladá.

Fertilita

Neuskutočnili sa štúdie fertility s atezolizumabom, avšak hodnotenie samčích a samičích reprodukčných orgánov Makaka jávskeho bolo zahrnuté do štúdie chronickej toxicity. Podávanie atezolizumabu raz za týždeň samiciam makaka pri odhadovanom AUC, približne 6-násobku AUC u pacientov užívajúcich odporúčanú dávku spôsobilo nepravidelný menštruačný cyklus a nedostatok novovytvorených žltých teliesok vo vaječníkoch, čo však bolo reverzibilné. Nepreukázal sa žiaden vplyv na reprodukčné orgány samcov.

Teratogenita

Špecificky zamerané štúdie reprodukcie alebo teratogenity u zvierat s atezolizumabom neboli vykonané. Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-L1/PD-1 môže viesť k imunitnej podmienenej rejekcii vyvíjajúceho sa plodu, s následkom úmrtia plodu. Podávanie atezolizumabu môže viesť k poškodeniu plodu, vrátane embryofetálnej letality.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
Ľadová kyselina octová
Sacharóza
Polysorbát 20
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Riedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku je preukázaná na maximálne 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, alebo 24 hodín pri teplote ≤ 30 °C od času prípravy roztoku.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 8 hodín pri izbovej teplote (≤ 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke (v pôvodnom obale) na ochranu pred svetlom.

Podmienky pre uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s butylovou gumenou zátkou s obsahom 20 ml roztoku.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tecentriq neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky a zdravotnícky pracovník má pri jeho príprave lieku používať vhodnú aseptickú techniku.

Injekčnú liekovku nepretrepávajúte.

Pokyny na riedenie

20 ml koncentráту Tecentriqu sa má odobrať z injekčnej liekovky a zriediť v infúznom vaku z PVC, polyetylénu (PE) alebo polyolefinu, ktorý obsahuje 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Po riedení má 1 ml roztoku obsahovať približne 4,4 mg Tecentriqu (1 200 mg/270 ml). Infúzny vak sa má jemne prevrátiť, aby sa roztok premiešal a aby sa nevytvorila pena. Po príprave sa má infúzia ihneď podať (pozri časť 6.3).

Parenterálne podávané lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu farby. Ak sa v roztoku pozorujú cudzorodé častice alebo zmena farby, roztok nepoužívajte.

Nebola pozorovaná žiadna inkompatibilita medzi Tecentriqom a infúznym vakom s povrchom z polyvinylchloridu (PVC), polyetylénu (PE) alebo polyolefinu (PO). Okrem toho neboli pozorované žiadne inkompatibility s membránami in-line z polyétersulfónu alebo polysulfónu a infúznym setom a ostatným infúznym vybavením z PVC, PE, polybutadiénu alebo polyuretánu. Použitie in-line filtra nie je povinné.

Likvidácia

Uvoľnenie Tecentriqu do životného prostredia sa má minimalizovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1220/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. september 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením Tecentriqu na trh má mať držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) v každom členskom štáte zodpovednou národnou autoritou odsúhlasený obsah a formát edukačného programu, vrátane prostriedku komunikácie, spôsobu distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Cieľom edukačného programu je zvýšenie povedomia a poskytnutie informácií týkajúcich sa príznakov a prejavov vybraných dôležitých identifikovaných rizík atezolizumabu, vrátane imunitne podmienenej pneumonitídy, hepatitídy, kolitídy, hypotyreózy, hypertyreózy, adrenálnej insuficiencie, hypofyzitídy, diabetes mellitus 1. typu, neuropatií, meningoencefalitídy, pankreatitídy a reakcií súvisiacich s podaním infúzie a spôsobu ich zvládnutia.

MAH má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde je Tecentriq uvedený na trh, mali všetci poskytovatelia zdravotníckej starostlivosti a pacienti/ošetrovatelia, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať a používať Tecentriq prístup/ bol im poskytnutý nižšie uvedený edukačný balík:

- Edukačný materiál pre lekára
- Pacientska karta

Edukačný materiál pre lekára má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručka pre poskytovateľa zdravotnej starostlivosti
- **Príručka pre poskytovateľov zdravotníckej starostlivosti** má obsahovať nasledovné kľúčové body:
 - Dôležité informácie (napr. závažnosť, stupeň ťažkostí, frekvenciu, čas nástupu, eventuálny relaps) nasledovných bezpečnostných rizík súvisiacich s podávaním Tecentriqu:
 - Imunitne podmienená hepatitída
 - Imunitne podmienená pneumonitída
 - Imunitne podmienená kolitída
 - Imunitne podmienená pankreatitída
 - Imunitne podmienené endokrinopatie (diabetes mellitus 1. typu, hypotyreóza, hypertyreóza, adrenálna insuficiencia a hypofyzitída)
 - Imunitne podmienené neuropatie (Guillainov-Barrého syndróm, myastenický syndróm/ myasténia gravis)
 - Imunitne podmienená meningoencefalitída
 - Imunitne podmienená myokarditída
 - Reakcie súvisiace s infúziami
 - Popis príznakov a prejavov imunitne podmienených nežiaducich reakcií.
 - Detaily ako minimalizovať bezpečnostné riziká primeraným sledovaním a riadením rizík.
 - Pripomienku distribuovať pacientsku kartu všetkým pacientom dostávajúcim liečbu Tecentriqom a informáciu, aby kartu predložili každému poskytovateľovi zdravotníckej starostlivosti, ktorý ich bude liečiť.
 - Pripomienku poučiť pacientov /ošetrovateľov o symptómoch imunitne podmienených nežiaducich reakciách a nevyhnutnosti ich okamžitého hlásenia lekárovi.

Pacientska karta má obsahovať nasledovné kľúčové odkazy:

- Krátke informácie k atezolizumabu (indikácia a účel tejto pomôcky)
- Informácia, že atezolizumab môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky počas liečby alebo po nej, ktoré musia byť okamžite liečené
- Popis hlavných príznakov a prejavov nasledujúcich bezpečnostných rizík a pripomienka dôležitosti okamžitého informovania ošetrojúceho lekára v prípade výskytu, pretrvávania alebo zhoršenia príznakov:
 - Imunitne podmienená hepatitída
 - Imunitne podmienená pneumonitída
 - Imunitne podmienená kolitída
 - Imunitne podmienená pankreatitída
 - Imunitne podmienené endokrinopatie (diabetes mellitus 1. typu, hypotyreóza, hypertyreóza, adrenálna insuficiencia a hypofyzitída)
 - Imunitne podmienené neuropatie (Guillainov-Barrého syndróm, myastenický syndróm/ myasténia gravis)
 - Imunitne podmienená meningoencefalitída
 - Imunitne podmienená myokarditída

- Reakcie súvisiace s infúziami
- Upozornenie pre pacientov o dôležitosti okamžitého informovania lekára v prípade, ak sa u nich vyskytne ktorýkoľvek z vymenovaných príznakov a prejavov a dôležitosti, aby sa nepokúsili liečiť tieto prejavy a príznaky sami.
- Upozornenie, aby nosili patientsku kartu stále so sebou a ukázali ju každému poskytovateľovi zdravotníckej starostlivosti, ktorý ich bude liečiť.
- Karta má tiež obsahovať miesto na vyplnenie údajov o ošetrojúcom lekárovi a zahŕňať upozornenie pre ďalších poskytovateľov zdravotníckej starostlivosti, ktorí liečia pacienta, zároveň v podmienkach na záchrannú liečbu uvádzať, že pacient používa Tecentriq.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): z dôvodu ďalšieho vyhodnotenia účinnosti atezolizumabu v liečbe pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom, má MAH predložiť finálne výsledky OS štúdie IMvigora210.	Predloženie výsledkov štúdie: 30. jún 2019
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): z dôvodu ďalšieho vyhodnotenia účinnosti atezolizumabu v porovnaní s chemoterapiou v druhej/tretej línii liečby u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom, má MAH predložiť finálne výsledky (CSR) štúdie IMvigora211.	Predloženie výsledkov štúdie: 31. máj 2019
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): z dôvodu ďalšieho vyhodnotenia účinnosti atezolizumabu v monoterapii v porovnaní s podávaním atezolizumabu s karboplatinou/gemcitabínom voči kombinácii placebo s cisplatinou/gemcitabínom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom, ktorí nie sú vhodní a sú vhodní na liečbu platinou, má MAH predložiť finálne výsledky (CSR) štúdie IMvigora130.	Predloženie výsledkov štúdie: 31. júl 2021

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Tecentriq 1 200 mg infúzny koncentrát
atezolizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje 1 200 mg atezolizumabu
Po riedení, 1 ml roztoku obsahuje približne 4,4 mg atezolizumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, ľadová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

infúzny koncentrát
1 200 mg/20 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútrožilové použitie po riedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Injekčnú liekovku nepretrepávajte

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1220/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód je špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Tecentriq 1 200 mg infúzny koncentrát
atezolizumab
na vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na vnútrožilové použitie po riedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 200 mg/20 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tecentriq 1 200 mg infúzny koncentrát atezolizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tecentriq a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tecentriq
3. Ako používať Tecentriq
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tecentriq
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tecentriq a na čo sa používa

Čo je Tecentriq

Tecentriq je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo atezolizumab. Atezolizumab patrí do skupiny liekov nazývanej monoklonálne protilátky. Monoklonálna protilátka je typ bielkoviny vytvorenej tak, aby rozpoznala a naviazala sa na špecifický cieľ v tele.

Na čo sa Tecentriq používa

Tecentriq sa používa na liečbu dospelých s:

- zhubným nádorom, ktorý postihuje močový mechúr a močové cesty, nazývaný uroteliálny nádor. Používa sa, keď sa nádor:
 - rozšíri do iných častí tela
 - vráti po predchádzajúcej liečbe
 - alebo, ak nemôžete byť liečený cisplatinou a váš lekár vám vyšetril nádor a zistil, že máte v tele vysokú hladinu špecifickej bielkoviny, ktorá sa volá ligand receptora programovanej bunkovej smrti-1 (PD-L1).
- typom zhubného nádoru, ktorý zasiahol pľúca, nazývaný nemalobunkový nádor pľúc. Tento liek sa používa v prípadoch, keď sa nádor:
 - rozšíri do iných častí tela
 - vráti po predchádzajúcej liečbe.

Ako Tecentriq funguje

Tecentriq sa viaže na špecifickú bielkovinu vo vašom tele, ktorá sa nazýva ligand receptora programovanej smrti bunky (programmed death-ligand 1, PD-L1). Táto bielkovina potláča fungovanie (obranu) imunitného systému vášho tela tak, že ochraňuje rakovinové bunky pred tým, aby boli napádané imunitnými bunkami. Tecentriq sa viaže na túto bielkovinu, a tak pomáha vášmu imunitnému systému bojovať s nádorom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tecentriq

Tecentriq vám nemajú podať:

- ak ste alergický na atezolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, poraďte sa o tom so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako použijete Tecentriq.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tecentriq, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte autoimunitné ochorenie (ochorenie, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky)
- vám bolo povedané, že sa nádor rozšíril do vášho mozgu
- ste mali v minulosti zápal pľúc (tzv. pneumonitída)
- máte alebo ste mali chronické vírusové ochorenie pečene, vrátane hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV)
- ste infikovaný (nakazený) vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) alebo máte syndróm získaného zlyhania imunity (AIDS).
- sa u vás vyskytli závažné vedľajšie účinky v súvislosti s inými protilátkami v liečbe, ktoré pomáhajú vášmu telu bojovať s nádorom
- ste dostávali lieky na stimuláciu vášho imunitného systému
- ste dostávali lieky na potlačenie vášho imunitného systému
- ste dostali živú, oslabenú očkovaciu látku.

Ak sa vás niektoré z vyššie uvedeného týka (alebo ak si nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou skôr ako vám podajú Tecentriq.

Tecentriq môže spôsobiť niektoré vedľajšie účinky, o ktorých musíte okamžite informovať svojho lekára. Tieto vedľajšie účinky môžu nastať týždne i mesiace po použití poslednej dávky. Okamžite informujte svojho lekára ak spozorujete niektoré z nasledujúcich prejavov:

- zápal pľúc (pneumonitída): prejavy môžu zahŕňať kašeľ (jeho vznik alebo zhoršenie), dýchavičnosť a bolesti na hrudníku;
- zápal pečene (hepatitída): prejavy hepatitídy môžu zahŕňať zožltnutie kože alebo očí, nevoľnosť, vracanie, krvácanie alebo tvorenie modrín, tmavý moč alebo bolesť brucha;
- zápal čriev (kolitída): prejavy kolitídy môžu zahŕňať hnačku (vodová, riedka alebo mäkká stolica), krv v stolici a bolesť brucha
- zápal štítnej, nadobličkovej žľazy a hypofýzy (hypotyreóza, hypertyreóza, nadobličková nedostatočnosť alebo hypofyzitída): prejavy môžu zahŕňať únavu, úbytok telesnej hmotnosti, prírastok telesnej hmotnosti, zmeny nálad, vypadávanie vlasov, zápchu, závrat, bolesť hlavy, zvýšený smäd, zvýšený objem moču a zmeny videnia.
- cukrovka (diabetes) 1. typu, vrátane kyseliny (ketolátok) v krvi v dôsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza): prejavy môžu zahŕňať neobvyklý hlad či smäd, potrebu častejšieho močenia, úbytok telesnej hmotnosti, pocity únavy;

- zápal mozgu (encefalitída) alebo zápal blany obklopujúcej miechu a mozog (meningitída): prejavy môžu zahŕňať stuhnutosť krku, bolesti hlavy, horúčku, zimnicu, vracanie, zvýšenú citlivosť očí na svetlo, zmätenosť a ospalosť;
- zápal nervu alebo nervové problémy (neuropatia): prejavy a príznaky môžu zahŕňať svalovú slabosť a trpnutie (znížená citlivosť), brnenie v rukách a nohách;
- zápal pankreasu (pankreatitída): prejavy môžu zahŕňať bolesť v oblasti brucha, nevoľnosť a vracanie;
- zápal srdcového svalu (myokarditída): prejavy môžu zahŕňať dýchavičnosť, zníženie tolerancie fyzického cvičenia, pocit únavy, bolesť na hrudníku, opuch členkov alebo nôh, nepravidelný pulz srdca a mdloby;
- závažné reakcie súvisiace s podaním injekcie (ktoré sa vyskytnú počas infúzie alebo do jedného dňa po podaní infúzie): môžu zahŕňať horúčku, zimnicu, dýchavičnosť a návaly horúčavy.

Ak spozorujete niektorý z týchto prejavov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Nepokúšajte sa sami liečiť svoje príznaky inými liekmi. Lekár vám môže:

- podať ďalšie lieky, aby sa zabránilo komplikáciám, a aby sa zmiernili vaše prejavy ochorenia,
- oddialiť podanie vašej ďalšej dávky Tecentriq,
- alebo úplne ukončiť vašu liečbu Tecentriqom.

Vyšetrenia a kontroly

Lekár vám pred liečbou skontroluje váš celkový zdravotný stav. Počas liečby vám budú robiť tiež krvné testy.

Deti a dospelí

Tento liek sa nesmie používať u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov. Účinky Tecentriq v tejto vekovej skupine nie sú známe.

Iné lieky a Tecentriq

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Týka sa to aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, vrátane rastlinných liekov.

Tehotenstvo a antikoncepcia

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Tecentriq vám nebude podaný, ak ste tehotná, pokiaľ to váš lekár nebude považovať za nevyhnutné. Účinky Tecentriq u tehotných žien nie sú známe, ale je možné, že liečivo môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ak ste žena v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu;
 - počas liečby Tecentriqom a
 - počas 5 mesiacov po podaní poslednej dávky lieku.
- Ak počas liečby Tecentriqom otehotniete, povedzte to svojmu lekárovi.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Tecentriq vylučuje do materského mlieka. Spýtajte sa svojho lekára, či máte prestať dojčiť alebo či máte prestať používať Tecentriq.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tecentriq vie v malej miere ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak pociťujete únavu, nevedzte vozidlá, ani neobsluhujte žiadne stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

3. Ako používať Tecentriq

Liečbu Tecentriqom vám bude podávať lekár so skúsenosťami v liečbe nádorov v nemocnici alebo na klinike.

Aké množstvo Tecentriqu sa podáva

Odporúčaná dávka je 1 200 miligramov (mg) každé 3 týždne.

Ako sa Tecentriq podáva

Tecentriq vám budú podávať vo forme infúzie (po kvapkách) do žily („vnútrožilová infúzia“). Prvá infúzia vám bude podaná počas 60 minút.

- Váš lekár vás bude počas prvej infúzie pozorne sledovať.
- Ak počas prvej infúzie nebudete mať žiadnu reakciu na infúziu, nasledujúce infúzie vám budú podané počas 30 minút.

Ako dlho liečba trvá

Váš lekár bude pokračovať v podávaní Tecentriqu dovtedy, kým nezistí, že pre vás už viac nie je prospešný. Liečba sa však môže ukončiť, ak sa vedľajšie účinky stanú veľmi obťažnými.

Ak vynecháte dávku Tecentriqu

Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, ihneď si dohodnite ďalšiu návštevu. Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité, aby ste v dostávaní infúzií pokračovali.

Ak prestanete používať Tecentriq

Neukončíte liečbu Tecentriqom, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom. Dôvodom je, že po ukončení liečby môže liek prestať účinkovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky uvedené nižšie, alebo ak sa tieto účinky zhoršia. Môžu sa objaviť týždne i mesiace po podaní poslednej dávky. Nepokúšajte sa sami liečiť inými liekmi:

V klinických skúšaníach s Tecentriqom boli hlásené nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- horúčka
- nevoľnosť
- vracanie
- pocit veľkej únavy (nadmerná únava)
- nedostatok energie
- svrbenie kože
- hnačka
- bolesť v kĺboch
- vyrážka
- znížená chuť do jedla
- dýchavičnosť

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zápal pľúc
- nízka hladina kyslíka, čo môže spôsobovať dýchavičnosť, ako dôsledok zápalu pľúc (pneumonitída)
- bolesť brucha
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (preukázané vyšetrením) – môže byť príznakom zápalu pečene
- ťažkosti s prehĺtaním
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže nízke hladiny draslíka (hypokaliémia) alebo sodíka (hyponatriémia)
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- znížená funkcia štítnej žľazy (hypotyreóza)
- alergické reakcie (reakcie na infúziu alebo reakcie z precitlivenosti)
- ochorenie podobné chrípke
- bolesť vo svaloch a v kostiach
- zimnica
- zvýšená funkcia štítnej žľazy (hypertyreóza)
- zápal čriev
- nízky počet krvných doštičiek, v dôsledku čoho sa vám ľahšie tvoria modriny alebo krvácate
- upchatý nos

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- zápal pečene
- zápal pankreasu
- necitlivosť (trpnutie) alebo paralýza (ochrnutie) končatín – môžu to byť prejavy Guillainov-Barrého syndrómu
- zápal blany obklopujúcej miechu a mozog
- nízke hladiny hormónov nadobličiek
- cukrovka 1. typu
- vysoké hladiny enzýmu lipázy – môže to byť prejav zápalu pankreasu (preukázané vyšetrením krvi)

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- zápal srdcového svalu
- zápal mozgu
- ťažká myasténia – ochorenie, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť
- zápal hypofýzy (podmozgovej žľazy), uloženej v spodnej časti mozgu
- vysoké hladiny amylázy – môžu byť prejavom zápalu pankreasu (preukázané vyšetrením krvi)

Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov alebo sa jeho prejavy zhoršia, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tecentriq

Tecentriq bude uchovávať zdravotnícky pracovník v nemocnici alebo na klinike. Podmienky pre uchovávanie sú nasledovné:

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajú v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajú v mrazničke.
- Uchovávajú vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Riedený roztok sa nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C alebo dlhšie ako 8 hodín pri izbovej teplote.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je kalný, ak má zmenu sfarbenia alebo ak obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Váš zdravotnícky pracovník zlikviduje nepoužitú časť infúzneho roztoku. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tecentriq obsahuje

- Liečivo je atezolizumab. Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 60 mg atezolizumabu. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 200 mg atezolizumabu (v 20 ml).
- Ďalšie zložky sú L-histidín, ľadová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Tecentriq a obsah balenia

Tecentriq je infúzny koncentrát. Je to číra, bezfarebná až žltkastá tekutina.

Tecentriq je dostupný v balení s 1 sklenenou injekčnou liekovkou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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 Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na riedenie

20 ml koncentrátu Tecentriq sa má odobrať z injekčnej liekovky a zriediť v infúznom vaku z PVC, polyetylénu (PE) alebo polyolefínu, ktorý obsahuje 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Po riedení má 1 ml roztoku obsahovať približne 4,4 mg Tecentriqu (1 200 mg/270 ml). Infúzny vak sa má jemne prevrátiť, aby sa roztok premiešal a aby sa zabránilo speneniu. Pripravený infúzny roztok sa má ihneď podať.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu sfarbenia. Ak sa v roztoku pozorujú cudzorodé častice alebo zmena sfarbenia, roztok sa nemá používať.

Nebola pozorovaná žiadna inkompatibilita medzi Tecentriqom a infúznym vakom s povrchom z polyvinylchloridu (PVC), polyetylénu (PE) alebo polyolefínu (PO). Okrem toho neboli pozorované žiadne inkompatibility s membránami in-line filtrov z polyétersulfónu alebo polysulfónu, a infúznym setom a ostatným infúznym vybavením z PVC, PE, polybutadiénu alebo polyuretánu. Použitie in-line filtra nie je povinné.

Riedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku je preukázaná na maximálne 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, alebo 24 hodín pri teplote ≤ 30 °C od času prípravy roztoku.

Z mikrobiologického hľadiska sa infúzny roztok má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania otvoreného lieku je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 8 hodín pri izbovej teplote (≤ 25 °C).

Spôsob podávania

Tecentriq je na intravenózne použitie. Infúzny roztok Tecentriq sa nesmie podávať vo forme intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie.

Počiatočná dávka Tecentriqu sa má podávať počas 60 minút. Ak je prvá infúzia tolerovaná, všetky následné infúzie sa môžu podávať počas 30 minút.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.