

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tecentriq 840 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 14ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje atezolizumabum 840 mg*.

Po naředění (viz bod 6.6) má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku Tecentriq (viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Testování PD-L1 u pacientů s UK nebo TNBC

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

Dávkování

Přípravek Tecentriq v monoterapii

Doporučená dávka přípravku Tecentriq je:

- 840 mg podávaná intravenózně každé dva týdny nebo
- 1 680 mg podávaná intravenózně každé čtyři týdny.

Přípravek Tecentriq v kombinaci s nab-paklitaxelem v 1. linii mTNBC

Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 840 mg podaná formou intravenózní infuze, po které následuje nab-paklitaxel 100 mg/m². Během každého 28denního cyklu je přípravek Tecentriq podáván ve dnech 1, 15 a nab-paklitaxel je podáván ve dnech 1, 8 a 15. Viz také úplné informace pro předepisování kombinované terapie (viz také bod 5.1).

Délka léčby

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

U pacientů s TNBC se doporučuje, aby byli pacienti léčeni přípravkem Tecentriq do progresu onemocnění nebo do nezvládnutelné toxicity (viz bod 5.1).

Opoždění nebo vynechání dávek

Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku Tecentriq, má být podána co nejdříve. Je nutné upravit plán podávání, aby byl mezi dávkami zachován příslušný interval.

Úprava dávky v průběhu léčby

Snížování dávky přípravku Tecentriq se nedoporučuje.

Tabulka 1 Doporučení pro úpravy dávkování přípravku Tecentriq

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úpravy léčby
Pneumonitida	Stupeň 2	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hepatitida u pacientů bez hepatocelulárního karcinomu (HCC)	Stupeň 2: (ALT nebo AST >3 až 5násobek horního limitu normy [ULN]) <i>nebo</i> bilirubin v krvi $>1,5$ až 3násobek ULN)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4: (ALT nebo AST >5 násobek ULN) <i>nebo</i> bilirubin v krvi >3 násobek ULN)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hepatitida u pacientů s HCC	Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT v normálním rozmezí a zvýší se na >3 až ≤ 10 násobek ULN <i>nebo</i> Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT >1 až ≤ 3 násobek ULN a zvýší se na >5 až ≤ 10 násobek ULN <i>nebo</i> Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT >3 až ≤ 5 násobek ULN a zvýší se na >8 až ≤ 10 násobek ULN	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Pokud se hodnoty AST/ALT zvýší na >10 násobek ULN <i>nebo</i> se celkový bilirubin zvýší na >3 násobek ULN	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

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

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úpravy léčby
Reakce související s infuzí	Stupeň 1 nebo 2	Snižte rychlost infuze nebo ji přerušte. Léčbu lze obnovit, až se stav upraví.
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Vyrážka	Stupeň 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, až dojde k vymizení vyrážky a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myastenický syndrom/myastenia gravis, syndrom Guillain-Barré a meningoencefalitida	Všechny stupně	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Pankreatitida	Zvýšení hladiny sérové amylázy nebo lipázy stupně 3 nebo 4 (> 2 násobek ULN) nebo pankreatitida stupně 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, jestliže dojde v průběhu 12 týdnů ke zlepšení hladin sérové amylázy a lipázy na stupeň 0 nebo 1, nebo vymizení příznaků pankreatitidy a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4 nebo rekurentní pankreatitida jakéhokoli stupně	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myokarditida	Stupeň 2	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, až dojde ke zlepšení symptomů během 12 týdnů na stupeň 0 nebo stupeň 1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Nefritida	Stupeň 2 (hodnota kreatininu zvýšená $>1,5 - 3,0$ x oproti výchozí hodnotě nebo $>1,5 - 3,0$ násobek ULN)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, až dojde ke zlepšení symptomů během 12 týdnů na stupeň 0 nebo stupeň 1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4 (hodnota kreatininu zvýšená $> 3,0$ x oproti výchozí hodnotě nebo >3 násobek ULN)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úpravy léčby
Myozitida	Stupeň 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq
	Stupeň 4 nebo opakující se myozitida stupně 3	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Ostatní imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 2 nebo stupeň 3	Nepodávejte, dokud nedojde ke zlepšení nežádoucích účinků během 12 týdnů na stupeň 0-1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně.
	Stupeň 4 nebo opakující se stupeň 3	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq (s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány hormonální substitucí)

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecentriq dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

Na základě rozboru populační farmakokinetiky nejsou u pacientů ve věku ≥ 65 let nutné žádné úpravy dávkování přípravku Tecentriq (viz body 4.8 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Výkonnostní stav ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2

Pacienti s výkonnostním stavem ECOG ≥ 2 byli vyloučeni z klinických studií u NSCLC, TNBC, u 2. linie léčby UK a HCC (viz body 4.4 a 5.1, pro HCC viz body 4.4 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok).

Způsob podání

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zpětná zjistitelnost

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

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

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

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

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

Imunitně podmíněná pneumonitida

V klinických studiích s atezolizumabem byly pozorovány případy pneumonitidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy a mají být vyloučeny jiné možné příčiny než imunitně podmíněná pneumonitida.

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

Imunitně podmíněná hepatitida

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

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

U pacientů bez HCC má být léčba atezolizumabem ukončena, pokud bude stupeň 2 (ALT nebo AST >3 až 5násobek ULN nebo krevní bilirubin $>1,5$ až 3násobek ULN) přetrvávat po dobu více než 5 až 7

dnů, a má být zahájeno podávání 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příhoda zlepšila na $\leq$ stupeň 1, kortikosteroidy mají být v průběhu ≥ 1 měsíce postupně snižovány.

Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepšil na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u stupně 3 nebo 4 (ALT nebo AST >5 násobek ULN nebo krevní bilirubin >3 x ULN).

U pacientů s HCC má být léčba atezolizumabem ukončena, pokud se hodnoty ALT nebo AST zvýší z výchozího normálního rozmezí na >3 až ≤ 10 násobek ULN, nebo z výchozích hodnot >1 až ≤ 3 násobek ULN na >5 až ≤ 10 násobek ULN, nebo z výchozích hodnot >3 až ≤ 5 násobek ULN na >8 až ≤ 10 násobek ULN a zvýšení přetrvává po dobu více než 5 až 7 dnů, a má být zahájeno podávání 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příhoda zlepšila na stupeň ≤ 1 , mají být kortikosteroidy v průběhu ≥ 1 měsíce postupně snižovány.

Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepšil na stupeň ≤ 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena, pokud se hodnoty ALT nebo AST zvýší na >10 násobek ULN nebo pokud celkový bilirubin stoupne na >3 násobek ULN).

Imunitně podmíněná kolitida

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

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

Imunitně podmíněné endokrinopatie

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

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

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

U symptomatické insuficience nadledvin má být atezolizumab vysazen a má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepšily, má následovat léčba prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentní dávkou. Pokud se příznaky zlepšily na $\leq$ stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně po

dobu ≥ 1 měsíce snižovány. Léčba může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilní na substituční léčbě (bude-li nutná).

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

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

Imunitně podmíněná meningoencefalitida

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

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

Imunitně podmíněné neuropatie

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

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

Imunitně podmíněná pankreatitida

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

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

Imunitně podmíněná myokarditida

V klinických studiích s atezolizumabem byla pozorována myokarditida (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda u nich nedochází k známkám a příznakům myokarditidy.

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

Imunitně podmíněná nefritida

V klinických studiích s atezolizumabem byla pozorována nefritida (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli změnám renálních funkcí.

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

Imunitně podmíněná myozitida

V klinických studiích s atezolizumabem byly pozorovány případy myozitidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda u nich nedochází k známám a příznakům myozitidy.

Léčba atezolizumabem má být přerušena u myozitidy stupně 2 nebo 3 a má být zahájena léčba kortikosteroidy (1-2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší na ≤ stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně snižovány v závislosti na klinickém obrazu. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na ≤ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg perorálního prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být trvale ukončena u myozitidy stupně 4 nebo opakující se myozitidy stupně 3, nebo v případě, že není možné snížit dávku kortikosteroidů na dávku ekvivalentní ≤ 10 mg prednisonu denně během 12 týdnů od vzniku.

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených atezolizumabem byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8).

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

Opatření specifická podle onemocnění

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního nemalobuněčného karcinomu plic

Před zahájením léčby mají lékaři pečlivě zvážit kombinovaná rizika režimu 4 léčiv atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny (viz bod 4.8).

Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u pacientů s metastazujícím triple negativním karcinomem prsu

Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. Lékaři se mají seznámit se souhrnem údajů o přípravku nab-paklitaxelu (SmPC) pro konkrétní opatření a kontraindikace tohoto přípravku.

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

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

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou

Pacienti s NSCLC, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z hlavní klinické studie IMpower150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem.

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

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR, kteří progredovali na léčbě erlotinibem+bevacizumabem

Z klinické studie IMpower150 nejsou dostupné žádné údaje o účinnosti atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR, kteří již dříve progredovali na léčbě erlotinibem+bevacizumabem.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu

Údaje o pacientech s HCC s onemocněním jater třídy Child-Pugh B léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem jsou velmi omezené a v současné době nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s HCC s onemocněním jater třídy Child-Pugh C.

Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jícnových varixů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Bevacizumab je třeba trvale vysadit u pacientů, u nichž při kombinované léčbě dojde ke krvácení stupně 3 nebo 4. Viz souhrn údajů o přípravku bevacizumabu.

Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Pacienti s následujícími onemocněními byli z klinických studií vyloučeni: anamnéza autoimunitního onemocnění, anamnéza pneumonitidy, aktivní mozkové metastázy, HIV, infekce virem hepatitidy B nebo virem hepatitidy C, významné kardiovaskulární onemocnění a nedostatečná hematologická funkce a funkce cílových orgánů. Pacienti, kterým byla podána živá atenuovaná vakcína v průběhu 28 dnů před zařazením, systémové imunostimulační látky v průběhu 4 týdnů před zařazením nebo systémové imunosupresivní léčivé přípravky v průběhu 2 týdnů před zařazením nebo terapeuticky perorální nebo i.v. antibiotika v průběhu 2 týdnů před zahájením hodnocené léčby, byli z klinických studií vyloučeni.

Karta pacienta

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Atezolizumab se nesmí během těhotenství používat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost atezolizumabu v monoterapii vychází ze souhrnných údajů u 3 568 pacientů s různými typy nádorů. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) byly únava (34,5 %), snížená chuť k jídlu (24,0 %), nauzea (22,4 %), horečka (20,1 %), průjem (19,9 %), kašel (19,8 %), vyrážka (19,8 %), dušnost (19,0 %), muskuloskeletální bolest (14,7 %), bolest zad (14,4 %), zvracení (14,1 %), pruritus (14,0 %), astenie (13,9 %), artralgie (13,6 %), infekce močových cest (13,1 %) a bolest hlavy (10,9 %).

Bezpečnost atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byla hodnocena u 4 371 pacientů s různými typy nádorů. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly anémie (36,8 %), neutropenie (35,8 %), nauzea (34,4 %), únava (33,0 %), trombocytopenie (27,7 %), vyrážka (27,2 %), průjem (27,1 %), alopecie (26,4 %), zácpa (25,7 %), snížená chuť k jídlu (25,0 %) a periferní neuropatie (23,0 %).

Popis studií s přípravkem Tecentriq je uveden v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok, bod 5.1.

Další podrobnosti o závažných nežádoucích účincích jsou uvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 2 pro atezolizumab v monoterapii nebo v kombinované terapii podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA v kategoriích dle frekvence. Nežádoucí účinky, které se vyskytují při samostatném podání atezolizumabu nebo chemoterapií, se mohou vyskytovat i během kombinované léčby těmito léčivými přípravky, i když tyto nežádoucí účinky nebyly hlášeny v klinických studiích s kombinovanou léčbou. Byly použity následující kategorie četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Souhrn nežádoucích účinků vyskytujících se u pacientů léčených atezolizumabem

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Infekce a infestace		
Velmi časté	Infekce močových cest ^a	Plicní infekce ^b
Časté		Sepse ^{aj}
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté		Anémie, trombocytopenie ^d , neutropenie ^e , leukopenie ^f
Časté	Trombocytopenie ^d	Lymfopenie ^g
Poruchy imunitního systému		
Časté	Reakce související s infuzí ^h	Reakce související s infuzí ^h
Endokrinní poruchy		
Velmi časté		Hypothyreóza ⁱ
Časté	Hypothyreóza ⁱ	Hyperthyreóza ^j
Méně časté	Hyperthyreóza ^j , diabetes mellitus ^k , insuficience nadledvin ^l	
Vzácné	Zánět hypofýzy ^m	
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu	Snížená chuť k jídlu
Časté	Hypokalemie ^{ae} , hyponatremie ^{af} , hyperglykemie	Hypokalemie ^{ae} , hyponatremie ^{af} , hypomagnezémie ⁿ
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Bolest hlavy	Periferní neuropatie ^o , bolest hlavy
Časté		Synkopa, závrať
Méně časté	Syndrom Guillain-Barré ^p , meningoencefalitida ^q	
Vzácné	Myastenický syndrom ^r	
Poruchy oka		
Vzácné	Uveitida	
Srdeční poruchy		
Vzácné	Myokarditida ^s	
Cévní poruchy		
Velmi časté		Hypertenze ^{ai}
Časté	Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	Kašel, dušnost	Dušnost, kašel
Časté	Pneumonitida ^t , hypoxie ^{ag} , nazální kongesce, nazofaryngitida	Dysfonie

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Nauzea, zvracení, průjem ^u	Nauzea, průjem ^u , zácpa, zvracení
Časté	Abdominální bolest, kolitida ^v , dysfagie, orofaryngeální bolest ^w	Stomatitida, dysgeuzie
Méně časté	Pankreatitida ^x	
Hepatobiliární poruchy		
Časté	Zvýšení AST, zvýšení ALT, hepatitida ^y	Zvýšení AST, zvýšení ALT
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Vyrážka ^z , pruritus	Vyrážka ^z , pruritus, alopecie ^{ah}
Časté	Suchá kůže	
Méně časté	Psoriáza	Psoriáza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Velmi časté	Artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest ^{aa}	Artralgie, muskuloskeletální bolest ^{aa} , bolest zad
Méně časté	Myozitida ^{ab}	
Poruchy ledvin a močových cest		
Časté	Zvýšení kreatininu v krvi ^c	Proteinurie ^{ac} , zvýšení kreatininu v krvi ^c
Vzácné	Nefritida ^{ad}	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	Horečka, únava, astenie	Horečka, únava, astenie, periferní edém
Časté	Onemocnění podobné chřipce, zimnice	
Vyšetření		
Časté		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi

^a Zahrnuje hlášení o infekci močových cest, cystitidě, pyelonefritidě, infekčním onemocnění močových cest vyvolaném bakteriemi *Escherichia*, bakteriální infekci močových cest, zánětu ledvin, akutní pyelonefritidě, mykotické infekci močových cest, pseudomonádové infekci močových cest.

^b Zahrnuje hlášení o pneumonii, bronchitidě, plicní infekci, infekci dolních dýchacích cest, chronické obstrukci dýchacích cest s exacerbací při infektu, infekčním pleurálním výpotku, tracheobronchitidě, atypické pneumonii, plicním abscesu, paranádorové pneumonii, pyopneumotoraxu, pleurální infekci.

^c Zahrnuje hlášení o zvýšeném kreatininu v krvi, hyperkreatininemii.

^d Zahrnuje hlášení o trombocytopenii, sníženém počtu trombocytů.

^e Zahrnuje hlášení o neutropenii, sníženém počtu neutrofilů, febrilní neutropenii, sepsi při neutropenii, granulocytopenii.

^f Zahrnuje hlášení o sníženém počtu leukocytů, leukopenii.

^g Zahrnuje hlášení o lymfopenii, sníženém počtu lymfocytů.

^h Zahrnuje hlášení o reakci související s infuzí.

ⁱ Zahrnuje hlášení o autoimunitní hypotyreóze, autoimunitní tyreoiditidě, abnormálním tyreostimulačním hormonu v krvi, sníženém tyreostimulačním hormonu v krvi, zvýšeném tyreostimulačním hormonu v krvi, eutyroidním sick syndromu, strumě, hypotyreóze, myxedémovém kómatu, poruše štítné žlázy, abnormálním funkčním testu štítné žlázy, tyreoiditidě, sníženém tyroxinu, sníženém volném tyroxinu, zvýšeném volném tyroxinu, zvýšeném tyroxinu, sníženém trijodtyroninu, abnormálním volném trijodtyroninu, sníženém volném trijodtyroninu, zvýšeném volném trijodtyroninu, tiché tyreoiditidě, chronické tyreoiditidě.

^j Zahrnuje hlášení o hypertyreóze, Basedowově chorobě, endokrinní oftalmopatii, exoftalmu.

^k Zahrnuje hlášení o diabetes mellitus, diabetes mellitus 1. typu, diabetické ketoacidóze, ketoacidóze.

- ^l Zahrnuje hlášení o insuficienci nadledvin, primární insuficienci nadledvin.
- ^m Zahrnuje hlášení o hypofyzitidě, poruše termoregulace.
- ⁿ Zahrnuje hlášení o hypomagnezemii, sníženém hořčíku v krvi.
- ^o Zahrnuje hlášení o periferní neuropatii, autoimunitní neuropatii, periferní senzorycké neuropatii, polyneuropatii, herpes zoster, periferní motorické neuropatii, neuralgické amyotrofii, periferní senzomotorické neuropatii, toxické neuropatii, axonální neuropatii, lumbosakrální plexopatii, neuropatické artropatii, infekci periferního nervu.
- ^p Zahrnuje hlášení o syndromu Guillain-Barré, demyelinizační polyneuropatii.
- ^q Zahrnuje hlášení o encefalitidě, meningitidě, fotofobii.
- ^r Zahrnuje hlášení o myastenia gravis.
- ^s Hlášeno ve studiích mimo společný soubor dat. Četnost vychází z expozice v rámci celého programu.
- ^t Zahrnuje hlášení o pneumonitidě, infiltraci plic, bronchiolitidě, intersticiálním plicním onemocnění, radiační pneumonitidě.
- ^u Zahrnuje hlášení o průjmu, naléhavé defekaci, časté stolici, hemoragickém průjmu.
- ^v Zahrnuje hlášení o kolitidě, autoimunní kolitidě, ischemické kolitidě, mikroskopické kolitidě, ulcerózní kolitidě.
- ^w Zahrnuje hlášení o orofaryngeální bolesti, orofaryngeálním diskomfortu, podráždění v krku.
- ^x Zahrnuje hlášení o autoimunitní pankreatitidě, pankreatitidě, akutní pankreatitidě, zvýšené lipáze, zvýšené amyláze.
- ^y Zahrnuje hlášení o ascitu, autoimunitní hepatitidě, hepatocelulárním poškození, hepatitidě, akutní hepatitidě, hepatotoxicitě, jaterní poruše, poškození jater způsobeném léky, selhání jater, jaterní steatóze, jaterních lézích, krvácejících jicnových varixech, jicnových varixech.
- ^z Zahrnuje hlášení o akné, pustulózním akné, dermatitidě, akneiformní dermatitidě, alergické dermatitidě, bulózní dermatitidě, generalizované exfoliativní dermatitidě, polékovém kožním výsevu, ekzému, infikovaném ekzému, erytému, multiformním erytému, erytému víceček, exfoliační vyrážce, folikulitidě, furunklu, syndromu palmoplantární erytrodysestezie, vyrážce, erytematózní vyrážce, folikulární vyrážce, vyrážce na kůži celého těla, makulózní vyrážce, makulopapulózní vyrážce, papulózní vyrážce, svědivé vyrážce, pustulózní vyrážce, vezikulózní vyrážce, seborrhoické dermatitidě, exfoliaci kůže, kožní toxicitě, kožním vředu, toxické epidermální nekrolýze, toxickém kožním výsevu.
- ^{aa} Zahrnuje hlášení o muskuloskeletální bolesti, myalgii, bolesti kostí.
- ^{ab} Zahrnuje hlášení o myozitidě, rabdomyolýze, polymyalgia rheumatica, dermatomyozitidě, abscesu svalu, přítomnosti myoglobinu v moči.
- ^{ac} Zahrnuje hlášení o proteinurii, přítomnosti bílkoviny v moči, hemoglobinurii, abnormalitě moči, nefrotickém syndromu, albuminurii.
- ^{ad} Zahrnuje hlášení o nefritidě, nefritidě při Henoch-Schonleinově purpře.
- ^{ae} Zahrnuje hlášení o hypokalemii, sníženém draslíku v krvi.
- ^{af} Zahrnuje hlášení o hyponatremii, sníženém sodíku v krvi.
- ^{ag} Zahrnuje hlášení o hypoxii, snížené saturaci kyslíkem.
- ^{ah} Zahrnuje hlášení o alopecii, madaróze, ohraničeném vypadávání vlasů, totální alopecii, hypotrichóze.
- ^{ai} Zahrnuje hlášení o hypertenzi, zvýšeném krevním tlaku, hypertenzní krizi, zvýšeném systolickém krevním tlaku, diastolické hypertenzi, špatně kontrolovaném krevním tlaku, hypertonické retinopatii, hypertonické nefropatii, esenciální hypertenzi.
- ^{aj} Zahrnuje hlášení o sepsi, septickém šoku, urosepsi, neutropenické sepsi, plicní sepsi, bakteriální sepsi, klebsiellové sepsi, abdominální sepsi, kandidové sepsi, sepsi vyvolané bakteriemi Escherichia, pseudomonádové sepsi, stafylokokové sepsi.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené údaje odrážejí informace o významných nežádoucích účincích atezolizumabu v monoterapii v klinických studiích (viz bod 5.1). Podrobnosti o významných nežádoucích účincích atezolizumabu v kombinované terapii jsou uvedeny tam, kde byly zjištěny klinicky relevantní rozdíly ve srovnání s atezolizumabem v monoterapii. Pokyny pro zvládnutí těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodech 4.2 a 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Pneumonitida se vyskytla u 2,8 % (99/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U jednoho pacienta z celkového počtu 99 pacientů došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 4,0 měsíce (rozmezí 3 dny až 24,8 měsíce). Medián trvání byl 1,6 měsíce (rozmezí 0 dnů až 21,7+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Pneumonitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 15 (0,4 %) pacientů. Pneumonitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 1,5 % (53/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně podmíněná hepatitida

Hepatitida se vyskytla u 1,8 % (66/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U dvou pacientů z celkového počtu 66 došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 1,5 měsíce (rozmezí 6 dnů až 18,8 měsíce). Medián trvání byl 2,1 měsíce (rozmezí 0 dnů až 22,0 + měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Hepatitida vedla k vysazení atezolizumabu u 9 (0,3 %) pacientů. Hepatitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,5 % (19/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně podmíněná kolitida

Kolitida se vyskytla u 1,2 % (43/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5,0 měsíce (rozmezí 15 dnů až 17,2 měsíce). Medián trvání byl 1,2 měsíce (rozmezí 3 dny až 17,8+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Kolitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 15 (0,4 %) pacientů. Kolitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,5 % (19/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Poruchy štítné žlázy

Hypotyreóza se vyskytla u 6,0 % (214/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,4 měsíce (rozmezí 0 dnů až 31,3 měsíce). Hypertyreóza se vyskytla u 1,3 % (47/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 2,1 měsíce (rozmezí 21 dnů až 15,7 měsíce).

Insuficience nadledvin

Insuficience nadledvin se vyskytla u 0,4 % (13/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5,7 měsíců (rozmezí: 3 dny až 19 měsíců). Medián trvání byl 16,8 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 20,9+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Insuficience nadledvin vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 1 (< 0,1 %) pacienta. Insuficience nadledvin vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,3 % (10/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Zánět hypofýzy

Zánět hypofýzy se vyskytl u < 0,1 % (3/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5,3 měsíce (rozmezí: 24 dnů až 13,7 měsíce). U dvou (< 0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy a u jednoho pacienta (< 0,1 %) bylo nutné vysazení atezolizumabu.

Zánět hypofýzy se vyskytl u 0,8 % (3/393) pacientů, kteří dostali atezolizumab s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou. Medián do vzniku byl 7,7 měsíce (rozmezí: 5,0 až 8,8 měsíce). U dvou pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Zánět hypofýzy se vyskytl u 0,4 % (2/473) pacientů, kteří dostali atezolizumab v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou. Medián do vzniku byl 5,2 měsíce (rozmezí: 5,1 až 5,3 měsíce). U obou pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus se vyskytl u 0,3 % (11/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,2 měsíce (rozmezí 3 dny až 9,9 měsíce). Diabetes mellitus vyžadující léčbu kortikosteroidy se vyskytl u < 0,1 % (2/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Diabetes mellitus vedl k ukončení podávání atezolizumabu u < 0,1 % (3/3568) pacientů.

Diabetes mellitus se vyskytl u 2,0 % (10/493) pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem. Medián do vzniku byl 4,4 měsíce (rozmezí: 1,2 měsíce – 8,3 měsíce). Žádný případ diabetes mellitus nevedl k ukončení podávání atezolizumabu.

Imunitně podmíněná meningoencefalitida

Meningoencefalitida se vyskytla u 0,4 % (14/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 15 dnů (rozmezí: 0 dnů až 12,5 měsíce). Medián trvání byl 21 dnů (rozmezí: 6 dnů až 14,5+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu).

Meningoencefalitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,2 % (6/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab a čtyři pacienti ukončili léčbu atezolizumabem.

Imunitně podmíněné neuropatie

Syndrom Guillain-Barré a demyelinizační polyneuropatie se vyskytly u 0,1 % (5/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 7 měsíců (rozmezí: 18 dnů až 8,1 měsíce). Medián trvání byl 8,0 měsíců (rozmezí 18 dnů až 8,3+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Syndrom Guillain-Barré vedl k vysazení atezolizumabu u 1 pacienta (<0,1 %). Syndrom Guillain-Barré vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytl u <0,1 % (2/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Myastenický syndrom

Myastenia gravis se vyskytla u < 0,1 % (1/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Doba do vzniku byla 1,2 měsíce.

Imunitně podmíněná pankreatitida

Pankreatitida včetně zvýšení amylázy a lipázy se vyskytla u 0,8 % (27/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,3 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 16,9 měsíce). Medián trvání byl 27 dnů (rozmezí 3 dny až 22,4+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Pankreatitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 3 (< 0,1 %) pacientů. Pankreatitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,1 % (4/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně podmíněná myokarditida

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

Imunitně podmíněná nefritida

Nefritida se vyskytla u 0,2 % (8/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab. Medián do vzniku byl 6,0 měsíce (rozmezí: 2,0 až 17,5 měsíce). Nefritida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 4/3568 (0,1 %) pacientů. U dvou (< 0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Imunitně podmíněná myozitida

Myozitida se vyskytla u 0,4 % (15/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 2,9 měsíce (rozmezí: 0,4 až 11,0 měsíce). Medián trvání byl 3,8 měsíce (rozmezí 3 dny až 22,6+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Myozitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 1 (< 0,1 %) pacienta. Myozitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 7 (0,2 %) pacientů.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou

V první linii léčby NSCLC (studie IMpower150) byla v režimu čtyř léčiv atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny pozorována celkově vyšší frekvence výskytu nežádoucích příhod ve srovnání s atezolizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, včetně příhod stupně 3 a 4 (63,6 % ve srovnání s 57,5 %), příhod stupně 5 (6,1 % ve srovnání s 2,5 %), nežádoucích příhod zvláštního významu pro atezolizumab (52,4 % ve srovnání s 48 %), stejně tak nežádoucích příhod vedoucích k ukončení studijní léčby (33,8 % ve srovnání s 13,3 %). U pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou byla hlášena častěji (≥ 5 % rozdíl) nauzea, průjem, stomatitida, únava, horečka, zánět sliznice, snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti, hypertenze a proteinurie. Další klinicky významné nežádoucí příhody, které byly pozorovány častěji v ramenu s atezolizumabem, bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, byly epistaxe, hemoptýza, cerebrovaskulární příhoda včetně fatálních příhod.

Imunogenita

V několika studiích fáze III bylo 13,1 % až 36,4 % pacientů pozitivně testováno na protilátky proti atezolizumabu (ADA) související s léčbou.

V celkové populaci pacientů léčených atezolizumabem v monoterapii (n = 2 705) a v kombinaci (n = 2 285) byly u ADA (protilátky proti atezolizumabu) pozitivních pacientů ve srovnání s ADA-negativními pacienty pozorovány následující četnosti nežádoucích příhod v tomto pořadí: nežádoucí příhody stupně 3 – 4 49,1 % vs. 44,3 %, závažné nežádoucí příhody 42,4 % vs. 37,6 %, nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby 6,1 % vs. 6,7 % (pro monoterapii); nežádoucí příhody stupně 3 – 4 63,9 % vs. 60,9 %, závažné nežádoucí příhody 43,9 % vs. 35,6 %, nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby 22,8 % vs. 18,4 % (pro kombinovanou terapii). Nejsou však k dispozici žádné údaje, které by umožnily vyvodit jasné závěry ohledně možných nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

Bezpečnost atezolizumabu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. V klinické studii se 69 pediatrickými pacienty (< 18 let) nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály a bezpečnostní profil byl srovnatelný s dospělými.

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti u pacientů ve věku ≥ 65 let a mladších pacientů, kteří byli léčeni atezolizumabem v monoterapii. Ve studii IMpower150 byl věk ≥ 65 let spojován s vyšším rizikem výskytu nežádoucích příhod u pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, karboplatinou a paklitaxelem.

Údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let ze studií IMpower150 a IMpower133 jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Neexistují žádné informace o předávkování atezolizumabem.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC32

Mechanismus účinku

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Popis studií s přípravkem Tecentriq v dávce 1 200 mg podávaným každé 3 týdny je uveden v souhrnu údajů o přípravku Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok.

Délka léčby

Léčba atezolizumabem byla povolena, dokud nedošlo ke ztrátě klinického přínosu, který je definován následujícími kritérii:

- Nepřítomnost známek a příznaků (včetně zhoršení laboratorních hodnot [např. nová nebo zhoršená hyperkalcemie]) ukazujících na jednoznačnou progresi onemocnění
- Žádné zhoršení výkonnostního stavu ECOG
- Nepřítomnost progresu nádoru v kritických anatomických místech (např. leptomeningeální onemocnění), které nelze snadno zvládnout a stabilizovat protokolem povolenými lékařskými zákroky před opakovaným podáním
- Prokázaný klinický přínos/benefit na základě posouzení zkoušejícího lékaře

Pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, pro které není vhodná léčba cisplatinou, a pacienti s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC byli léčeni atezolizumabem do progresu onemocnění.

Uroteliální karcinom

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

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

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

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

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

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

Medián sledování přežití je 17 měsíců. Primární analýza studie IMvigor211 nesplnila svůj primární cílový parametr OS. Atezolizumab neprokázal statisticky signifikantní přínos z hlediska přežití ve

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

Byla provedena aktualizace výzkumné analýzy přežití s mediánem sledování trvání přežití 34 měsíců v populaci ITT. Medián OS byl 8,6 měsíce (95% CI: 7,8; 9,6) v rameni s atezolizumabem a 8,0 měsíce (95% CI: 7,2; 8,6) v rameni s chemoterapií s poměrem rizika 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). V souladu s trendem pozorovaným v primární analýze 12měsíčního OS byly u pacientů v rameni s atezolizumabem pozorovány číselně vyšší 24měsíční a 30měsíční OS ve srovnání s ramenem s chemoterapií v populaci ITT. Celkem 12,7 % pacientů bylo naživu v měsíci 24 (KM odhad) v rameni s chemoterapií a 22,5 % v rameni s atezolizumabem a v měsíci 30 (KM odhad) 9,8 % v rameni s chemoterapií a 18,1 % v rameni s atezolizumabem.

Tabulka 3: Souhrn účinnosti všech pacientů (IMvigor211)

Cílový parametr účinnosti	Atezolizumab n=467	Chemoterapie n=464
<i>Primární cílový parametr účinnosti</i>		
OS*		
Počet úmrtí (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Medián doby do příhod (měsíce)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifikovaný [‡] poměr rizika (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12měsíční OS (%)**	39,2 %	32,4 %
<i>Sekundární a výzkumné cílové parametry</i>		
<i>Zkoušejícím lékařem posouzený PFS (RECIST v1.1)</i>		
Počet příhod (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifikovaný poměr rizika (95% CI)	1.10 (0,95; 1,26)	
<i>Zkoušejícím lékařem posouzená ORR (RECIST v1.1)</i> n=462		
n=461		
Počet potvrzených respondérů (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Počet úplných odpovědí (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Počet částečných odpovědí (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Počet stabilních odpovědí (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<i>Zkoušejícím lékařem posouzené DOR (RECIST v1.1)</i> n=62		
n=62		
Medián v měsících ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

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

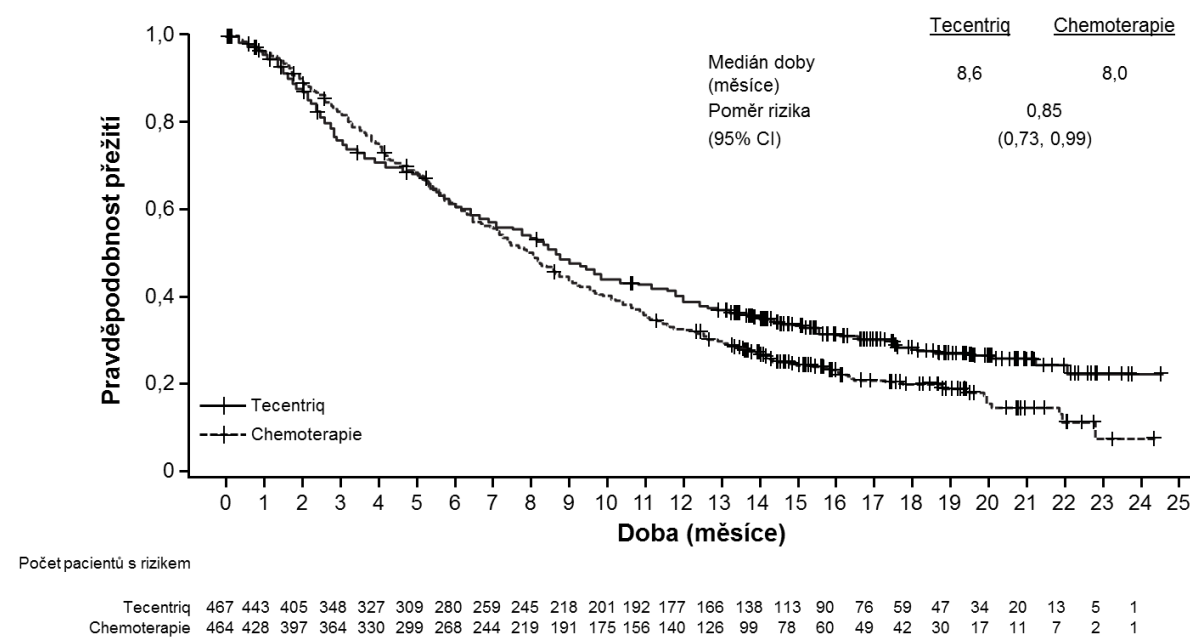
* Analýza OS v populaci všech účastníků byla provedena na základě stratifikovaného log-rank testu a výsledek je poskytován pouze pro deskriptivní účely (p=0,0378); podle předem specifikované hierarchie analýzy nemůže být p-hodnota pro analýzu OS v populaci všech účastníků považována za statisticky významnou.

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

*** Podle Kaplan-Meierova odhadu

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

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



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

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

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

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

V 1. kohortě bylo 45 pacientů (38 %) s výkonnostním stavem ECOG 0, 50 pacientů (42 %) s výkonnostním stavem ECOG 1 a 24 pacientů (20 %) se skóre výkonnostního stavu ECOG 2, 35 pacientů (29 %) bez rizikových faktorů dle Bajorina (výkonnostní stav ECOG ≥ 2 a viscerální metastázy), 66 pacientů (56 %) s jedním rizikovým faktorem dle Bajorina a 18 pacientů (15 %) se dvěma rizikovými faktory dle Bajorina, 84 pacientů (71 %) s poruchou renálních funkcí (glomerulární filtrace [GFR] < 60 ml/min), a 25 pacientů (21 %) s jaterními metastázami.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v 1. kohortě byl potvrzený výskyt objektivní odpovědi (ORR) posouzený nezávislým kontrolním zařízením (IRF) pomocí kritérií RECIST v1.1.

Primární analýza byla provedena, když u všech pacientů proběhlo alespoň 24 týdnů sledování. Medián trvání léčby byl 15 týdnů a medián trvání sledování přežití byl 8,5 měsíce u všech zařazených. Byly prokázány klinicky relevantní významné ORR posouzené IRF pomocí kritérií RECISTv1.1; avšak při porovnání s předem specifikovaným 10% výskytem odpovědi u historických kontrol, nebylo u

primárního cílového parametru dosaženo statické významnosti. Potvrzené ORR podle kritérií IRF-RECIST v1.1 byly 21,9 % (95% CI: 9,3; 40,0) u pacientů s expresí PD-L1 $\geq$ 5 %, 18,8 % (95% CI: 10,9; 29,0) u pacientů s expresí PD-L1 $\geq$ 1 %, a 19,3 % (95% CI: 12,7; 27,6) u všech zařazených. Medián trvání odpovědi (DOR) nebyl v žádné podskupině podle exprese PD-L1 ani u všech účastníků dosažen. OS nebylo zralé, přičemž poměr příhody na pacienta byl přibližně 40 %. Medián OS u všech podskupin pacientů (PD-L1 exprese $\geq$ 5 % a $\geq$ 1 %) a u všech zařazených byl 10,6 měsíce.

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

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

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

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

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

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

pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %, a 19,7 % (95% CI: 15,4, 24,6) u všech účastníků. Výskyt úplných odpovědí podle kritérií IRF-RECIST v1.1 v populaci všech účastníků byl 6,1 % (95% CI: 3,7, 9,4). U 2. kohorty nebyl dosažen medián DOR v žádné podskupině podle exprese PD-L1, ani u všech zařazených, ale byl dosažen u pacientů s expresí PD-L1 < 1 % (13,3 měsíce; 95% CI 4,2; NE). Výskyt OS ve 12. měsíci byl 37 % u všech zařazených.

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

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

Nemalobuněčný karcinom plic

Léčba ve druhé linii nemalobuněčného karcinomu plic

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

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

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

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo OS. Klíčové výsledky této studie s mediánem sledování přežití 21 měsíců jsou shrnuty v tabulce 5. Kaplan-Meierovy křivky pro OS v populaci ITT jsou předloženy na obrázku 2. Obrázek 3 shrnuje výsledky OS v ITT a podskupinách podle

PD-L1 a prokazuje přínos z hlediska OS u atezolizumabu ve všech podskupinách včetně těch s expresí PD-L1 < 1 % v TC a IC.

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

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

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

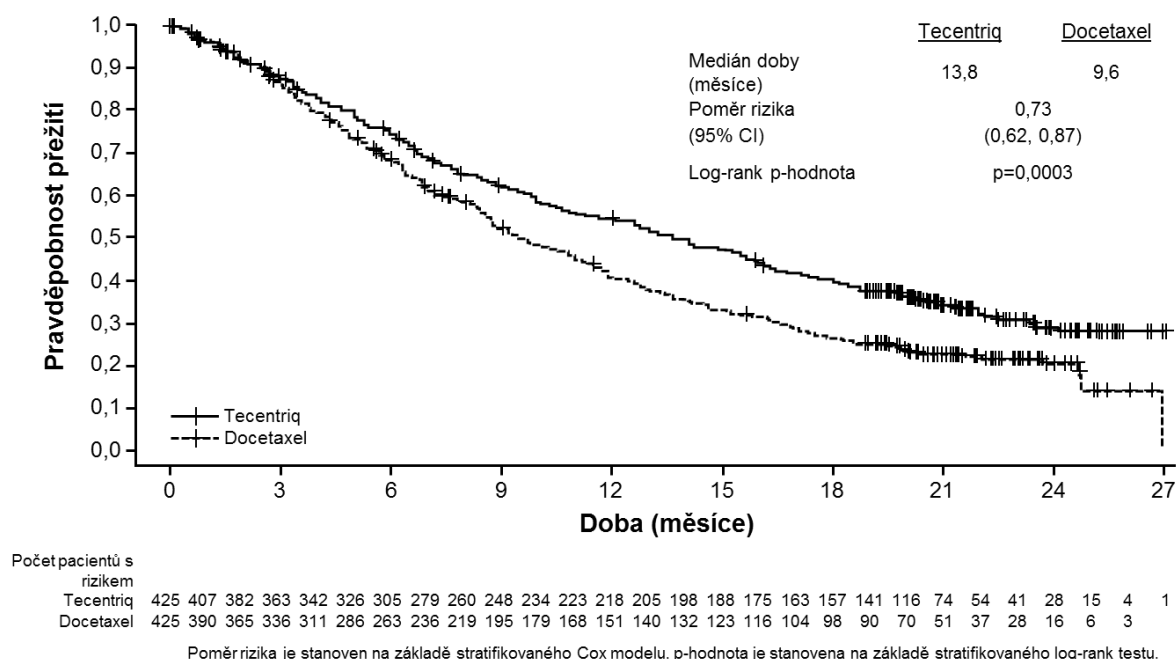
* Populace pro primární analýzu se skládá z prvních 850 randomizovaných pacientů.

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

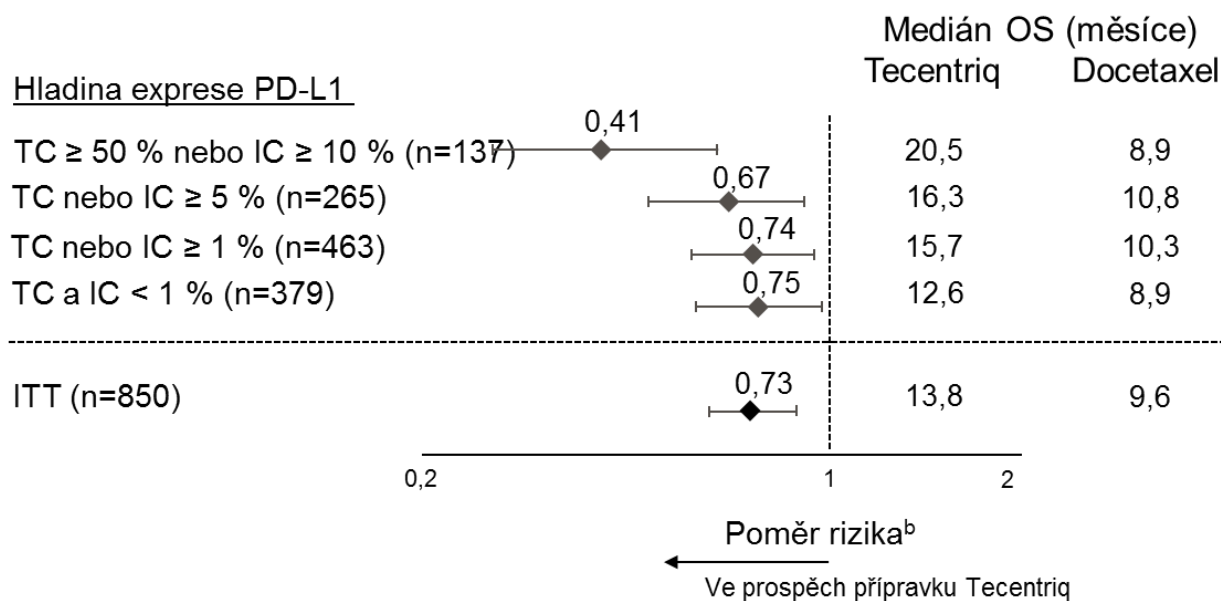
** Vychází ze stratifikovaného log-rank testu

*** Vychází z odhadů Kaplan-Meierovy křivky

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



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



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

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

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

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

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

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

Triple negativní karcinom prsu

IMpassion130 (WO29522): Randomizovaná studie fáze III u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC dříve neléčených pro metastazující onemocnění

Byla provedena dvojitě zaslepená, dvouramenná, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III, IMpassion130, za účelem posouzení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC, kteří nebyli dříve léčeni chemoterapií kvůli metastazujícímu onemocnění. Pacienti museli být způsobilí k léčbě taxany v monoterapii (např. nepřítomnost rychlé klinické progresy, život ohrožující viscerální metastázy nebo potřeba rychlého zvládnutí symptomů a/nebo nemoci) a vyloučení byli pacienti, kteří byli během posledních 12 měsíců léčeni neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapeutickou léčbou, s anamnézou autoimunitního onemocnění; po podání živé, atenuované vakcíny v průběhu 4 týdnů před randomizací, po podání systémových imunostimulačních léčivých přípravků v průběhu 4 týdnů před randomizací nebo po podání systémových imunosupresivních léčivých přípravků v průběhu 2 týdnů před randomizací; nebo s neléčenými, symptomatickými nebo na kortikosteroidech závislými metastázami v mozku. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 8 týdnů ($\pm$ 1 týden) během prvních 12 měsíců po cyklu 1, dnu 1 a poté každých 12 týdnů ($\pm$ 1 týden).

Bylo zařazeno celkem 902 pacientů, kteří byli stratifikováni dle přítomnosti jaterních metastáz, dle předchozí léčby taxany a dle stavu exprese PD-L1 na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) (PD-L1 < 1 % plochy tumoru oproti $\geq$ 1 % plochy tumoru) hodnocené testem VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacienti byli randomizováni k léčbě buď atezolizumabem v dávce 840 mg, nebo placebem podávaným formou intravenózní infuze v den 1 a 15 každého 28denního cyklu, plus nab-paklitaxelem (100

mg/m²) podávaným formou intravenózní infuze v den 1, 8 a 15 každého 28denního cyklu. Pacientům byla podávána léčba do progresu dle kritérií RECIST v1.1 nebo do nepřijatelné toxicity. Medián počtu cyklů byl 7 pro atezolizumab a 6 pro nab-paklitaxel v každém léčebném ramenu.

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění studijní populace byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Většina pacientů byly ženy (99,6 %), 67,5 % byli běloši a 17,8 % asijského původu. Medián věku byl 55 let (rozmezí: 20 – 86). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (58,4 %) nebo 1 (41,3 %). Celkově mělo při zařazení 41 % pacientů nádor s expresí PD-L1 ≥ 1 %, 27 % mělo jaterní metastázy a 7 % asymptomatické metastázy v mozku. Přibližně polovině pacientů byla podána (neo)adjuvantní léčba taxany (51 %) nebo antracykliny (54 %). Demografické a nádorové výchozí charakteristiky u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % reprezentovaly širší studijní populaci.

Společné primární cílové parametry účinnosti zahrnovaly zkoušejícím lékařem posuzované přežití bez progresu (PFS) v populaci ITT a u pacientů s nádory s PD-L1 expresí ≥ 1 % dle kritérií RECIST v1.1 a také celkové přežití (OS) v populaci ITT a u pacientů s nádory s PD-L1 expresí ≥ 1 %. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) dle kritérií RECIST v1.1.

Výsledky PFS, ORR a DOR z IMpassion130 u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % v době konečné analýzy PFS a mediánem sledování přežití 13 měsíců jsou shrnuty v tabulce 6 a Kaplan-Meierovy křivky pro PFS jsou uvedeny na obrázku 4. Pacienti s expresí PD-L1 < 1 % nevykazovali zlepšení PFS v případě přidání atezolizumabu k léčbě nab-paklitaxelem (HR 0,94; 95% CI 0,78; 1,13).

Byla provedena aktualizovaná analýza OS s mediánem sledování 18 měsíců, výsledky OS jsou prezentovány v tabulce 6 a Kaplan-Meierova křivka na obrázku 5. Pacienti s expresí PD-L1 < 1 % nevykazovali zlepšení OS v případě přidání atezolizumabu k léčbě nab-paklitaxelem (HR 0,97; 95% CI 0,78; 1,20). V době aktualizované analýzy OS byla provedena výzkumná analýza PFS, která je zobrazena v tabulce 6.

Byly provedeny výzkumné analýzy podskupin u pacientů s PD-L1 expresí ≥ 1 %, které sledovaly vliv předchozí (neo)adjuvantní léčby, přítomnosti mutace BRCA 1/2 a asymptomatických metastáz v mozku při zařazení.

U pacientů, kteří dostávali předchozí (neo)adjuvantní léčbu (n = 242), byl poměr rizika pro PFS 0,79 a pro OS 0,82, zatímco u pacientů, kteří nedostávali předchozí (neo)adjuvantní léčbu (n = 127), byl poměr rizika pro PFS 0,44 a pro OS 0,53.

Ve studii IMpassion130 byla prokázána patogenní mutace BRCA 1/2 u 89 (15 %) ze 614 pacientů. V podskupině PD-L1+/s mutací BRCA 1/2 dostávalo 19 pacientů atezolizumab s nab-paklitaxelem a 26 pacientů placebo s nab-paklitaxelem. Na základě analýzy a malé velikosti vzorku se nezdá, že by přítomnost mutace BRCA 1/2 ovlivnila klinický přínos PFS atezolizumabu a nab-paklitaxelu.

Nejsou dostupné žádné údaje účinnosti u pacientů s asymptomatickými metastázami v mozku při zařazení, i když byl počet léčených pacientů malý; medián PFS byl 2,2 měsíce v rameni s atezolizumabem s nab-paklitaxelem (n = 15) ve srovnání s 5,6 měsíce v rameni s placebem s nab-paklitaxelem (n = 11) (HR 1,40; 95% CI 0,57; 3,44).

Tabulka 6: Souhrn účinnosti u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)

Klíčové cílové parametry účinnosti	Atezolizumab + nab-paklitaxel	Placebo + nab-paklitaxel
Primární cílové parametry účinnosti	n = 185	n = 184
Zkoušejícím lékařem posuzované PFS (RECIST v1.1) – Primární analýza³		
Počet příhod (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	7,5	5,0
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-hodnota ¹	<0,0001	
12měsíční PFS (%)	29,1	16,4
Zkoušejícím lékařem posuzované PFS (RECIST v1.1) – aktualizovaná výzkumná analýza⁴		
Počet příhod (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	7,5	5,3
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,63 (0,50-0,80)	
p-hodnota ¹	<0,0001	
12měsíční PFS (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,4}		
Počet úmrtí (%)	94 (50,8 %)	110 (59,8 %)
Medián doby do příhod (měsíce)	25,0	18,0
95% CI	(19,55; 30,65)	(13,63; 20,07)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Sekundární a výzkumné cílové parametry		
Zkoušejícím lékařem posouzená ORR (RECIST v1.1)³	n = 185	n = 183
Počet respondérů (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95% CI	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Počet úplných odpovědí (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Počet částečných odpovědí (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Počet stabilních odpovědí (%)	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
Zkoušejícím lékařem posouzené DOR³	n = 109	n = 78
Medián v měsících	8,5	5,5
95% CI	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

¹ Na základě stratifikovaného log-rank testu.

² Porovnání OS mezi léčebnými rameny u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % nebylo formálně testováno podle předem specifikované hierarchie analýzy.

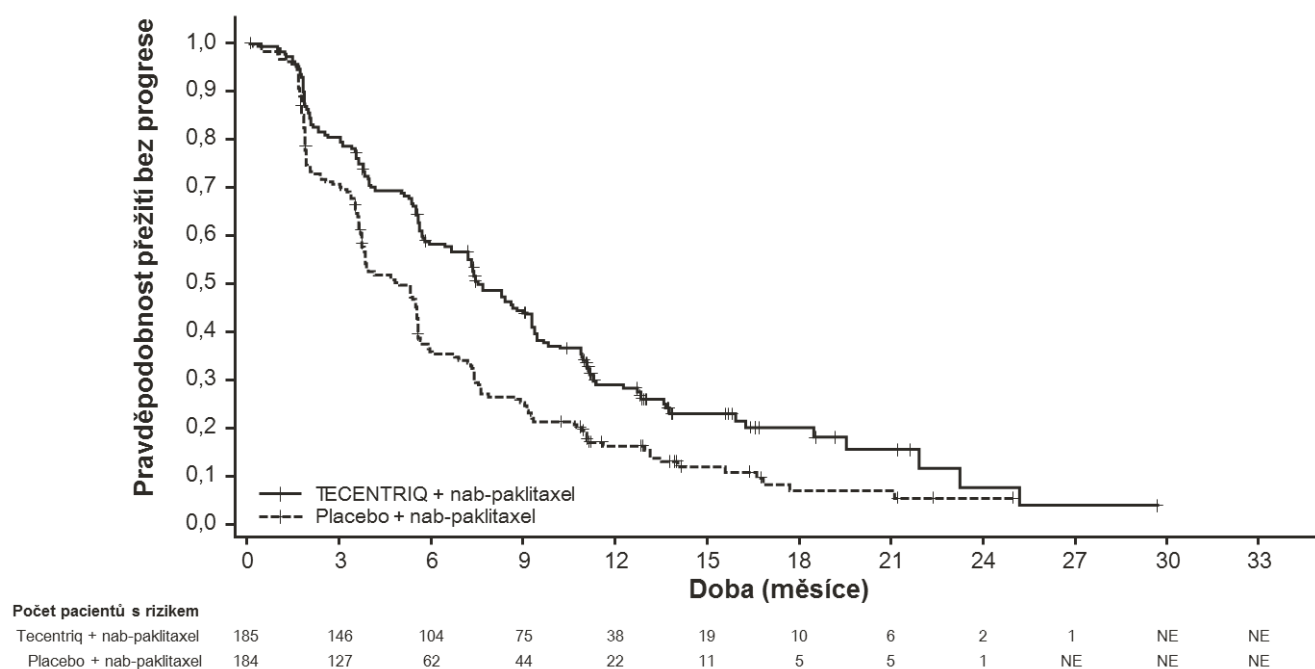
³ Na základě závěrečné analýzy PFS, ORR, DOR a první interim analýzy OS ke dni 17. dubna 2018.

⁴ Na základě druhé interim analýzy OS a výzkumné analýzy PFS ke dni 2. ledna 2019.

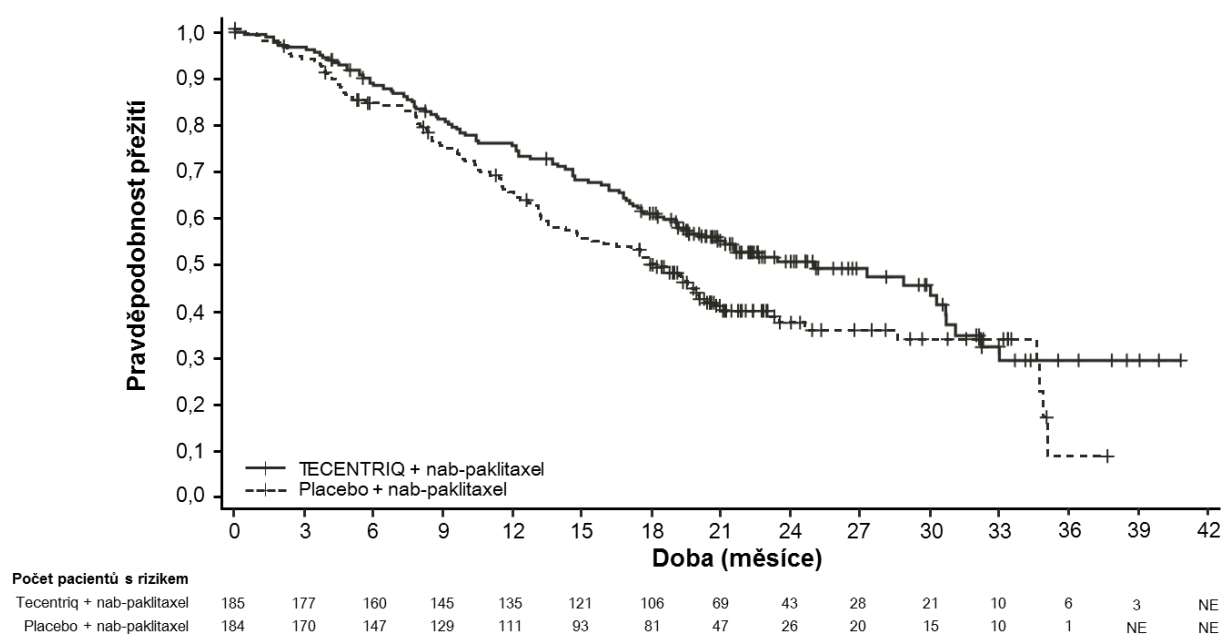
[‡] Stratifikováno podle přítomnosti jaterních metastáz a podle předchozí taxanové léčby.

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

Obrázek 4: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



Obrázek 5: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



Doba do zhoršení stavu (trvalý 10bodový pokles oproti výchozímu skóre) pacientem hlášeného celkového zdravotního stavu / kvality života souvisejícího se zdravím, měřená pomocí EORTC QLQ-C30, byla podobná v každé léčebné skupině, což naznačuje, že všichni pacienti si udrželi svou výchozí hodnotu HRQoL na srovnatelnou dobu.

Účinnost u starších pacientů

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti u pacientů ve věku ≥ 65 let a mladších pacientů, kteří byli léčeni atezolizumabem v monoterapii. Údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Pediatrická populace

Byla provedena multicentrická otevřená studie časně fáze s pediatrickými (< 18 let, $n = 69$) a mladými dospělými (18 až 30 let, $n = 18$) pacienty s relabujícími nebo progredujícími solidními nádory a s Hodgkinovým nebo non-Hodgkinovým lymfomem ke zhodnocení bezpečnosti a farmakokinetiky atezolizumabu. Pacienti dostávali atezolizumab v dávce 15 mg/kg podávaný intravenózně každé 3 týdny (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice vůči atezolizumabu stoupala v dávkovém rozmezí od 1 mg/kg do 20 mg/kg včetně fixní dávky 1200 mg podávané každé 3 týdny proporcionálně k dávce. Populační analýza, která zahrnovala 472 pacientů, popsala farmakokinetiku atezolizumabu pro dávkové rozmezí: 1 až 20 mg/kg s lineárním dvoukompartimentovým modelem rozložení s eliminací prvního řádu. Na základě farmakokinetického modelování je celková expozice srovnatelná u atezolizumabu 840 mg podaného každé 2 týdny a 1 200 mg podaného každé 3 týdny. Analýza populační farmakokinetiky ukazuje, že rovnovážného stavu je dosaženo po 6 až 9 týdnech po opakovaných dávkách. Maximální poměr systémové akumulace napříč dávkovými režimy je 3,3.

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Zvláštní populace

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Farmakokinetické výsledky jedné multicentrické otevřené studie časně fáze s pediatrickými (< 18 let, n = 69) a mladými dospělými (18 až 30 let, n = 18) pacienty prokázaly, že clearance a distribuční objem atezolizumabu jsou srovnatelné pro pediatrické pacienty užívající atezolizumab v dávce 15 mg/kg a mladé dospělé pacienty užívající atezolizumab v dávce 1 200 mg každé 3 týdny po normalizaci podle tělesné hmotnosti vzhledem k nižší expozici při nižší tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů. Tyto rozdíly nesouvisely se snížením koncentrací atezolizumabu pod cílovou terapeutickou expozici. Údaje pro děti < 2 let jsou omezené, a proto nelze dospět k žádným konečným závěrům.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u pacientů s poruchou jaterních funkcí. V analýze populační farmakokinetiky nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v clearance atezolizumabu u pacientů s lehkou poruchou jaterních funkcí (bilirubin ≤ ULN a AST > ULN nebo bilirubin > 1,0 až 1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin >1,5 až 3násobek ULN a jakákoliv hodnota AST) v porovnání s pacienty s normální funkcí jater (bilirubin ≤ ULN a AST ≤ ULN). Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí (bilirubin >3násobek ULN a jakákoliv hodnota AST). Porucha funkce jater byla definovaná podle kritérií jaterní dysfunkce National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) (viz bod 4.2). Vliv těžké poruchy funkce jater (bilirubin >3násobek ULN a jakákoli hodnota AST) na farmakokinetiku atezolizumabu není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity stanovující kancerogenní potenciál atezolizumabu.

Mutagenita

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

Fertilita

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

Teratogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Ledová kyselina octová
Sacharóza
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána až na dobu 24 hodin při teplotě $\leq 30\text{ °C}$ a až na dobu 30 dnů při 2 °C až 8 °C od doby přípravy.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ °C}$), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (sklo třídy I) s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým šedým odtrhávacím víčkem obsahující 14 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Tecentriq neobsahuje žádné antimikrobiální ani bakteriostatické látky a zdravotnický pracovník má při přípravě roztoku použít vhodnou aseptickou techniku, aby byla zajištěna sterilita připravovaného roztoku.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Při přípravě infuze musí být zajištěno aseptické zacházení. Příprava má být:

- provedena za aseptických podmínek vyškolenými pracovníky podle pravidel správné praxe, a to zejména v případě aseptické přípravy parenterálních přípravků.
- připravena v laminárním boxu nebo v biologicky bezpečném boxu za běžných opatření k bezpečnému zacházení s intravenózními přípravky.
- následována odpovídajícím uchováváním připraveného roztoku pro intravenózní infuzi, aby se zajistilo udržení aseptických podmínek.

Neprotřepávejte.

Pokyny pro naředění

Pro doporučenou dávku 840 mg: z injekční lahvičky je třeba odebrat čtrnáct ml koncentrátu přípravku Tecentriq a naředit do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Pro doporučenou dávku 1 680 mg: ze dvou injekčních lahviček je třeba odebrat dvacet osm ml koncentrátu přípravku Tecentriq 840 mg a naředit do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

Vak má být jemně převrácen, aby se roztok promíchal a zabránilo se napěnění. Jakmile je infuze připravena, má být podána okamžitě (viz bod 6.3).

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

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

Nepodávejte jiné léčivé přípravky současně pomocí stejné infuzní linky.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1220/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 10. 2020

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

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 20ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje atezolizumabum 1200 mg*.

Po naředění (viz bod 6.6) má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Uroteliální karcinom

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

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

Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). U pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku Tecentriq (viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK (viz bod 5.1).

Malobuněčný karcinom plic

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic (ES-SCLC) (viz bod 5.1).

Hepatocelulární karcinom

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neužívali systémovou léčbu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Testování PD-L1 u pacientů s UK

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

Dávkování

Přípravek Tecentriq v monoterapii

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

Přípravek Tecentriq v kombinované terapii

Viz také úplné informace pro předepisování kombinované terapie (viz také bod 5.1).

Přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou

Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů.

Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg, a po něm bevacizumab.

Přípravek Tecentriq v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou

Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje nab-paklitaxel a karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Přípravek Tecentriq, nab-paklitaxel a karboplatina jsou podávány v den 1 každého 21denního cyklu.

Nab-paklitaxel se podává navíc ve dnech 8 a 15.

Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg.

1. linie léčby ES-SCLC

Přípravek Tecentriq v kombinaci s karboplatinou a etoposidem

Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje karboplatina, a pak etoposid formou intravenózní infuze v den 1. Etoposid se dále podává intravenózní infuzí ve dnech 2 a 3. Tento režim se podává každé tři týdny po dobu čtyř cyklů.

Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg.

HCC

Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem

Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg, po které následuje bevacizumab 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podané formou intravenózní infuze každé tři týdny.

Délka léčby

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

U pacientů s ES-SCLC a NSCLC v první linii léčby, kteří dostávají přípravek Tecentriq v kombinaci s karboplatinou a nab-paklitaxelem, se doporučuje, aby byli pacienti léčeni přípravkem Tecentriq do progresse onemocnění nebo do nezvládnutelné toxicity. Léčba po progresi onemocnění je možná po zvážení lékařem (viz bod 5.1).

Opoždění nebo vynechání dávek

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

Úprava dávky v průběhu léčby

Snížování dávky přípravku Tecentriq se nedoporučuje.

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

Tabulka 1 Doporučení pro úpravy dávkování přípravku Tecentriq

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úpravy léčby
Pneumonitida	Stupeň 2	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úpravy léčby
Hepatitida u pacientů bez HCC	Stupeň 2: (ALT nebo AST >3 až 5násobek horního limitu normy [ULN]) <i>nebo</i> bilirubin v krvi >1,5 až 3násobek ULN)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4: (ALT nebo AST >5násobek ULN) <i>nebo</i> bilirubin v krvi >3násobek ULN)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hepatitida u pacientů s HCC	Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT v normálním rozmezí a zvýší se na >3 až ≤10násobek ULN <i>nebo</i> Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT >1 až ≤3násobek ULN a zvýší se na >5 až ≤10násobek ULN <i>nebo</i> Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT >3 až ≤5násobek ULN a zvýší se na >8 až ≤10násobek ULN	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Pokud se hodnoty AST/ALT zvýší na >10násobek ULN <i>nebo</i> se celkový bilirubin zvýší na >3násobek ULN	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Kolitida	Průjem stupně 2 nebo 3 (zvýšení o ≥4 stolice/den oproti výchozí hodnotě) <i>nebo</i> symptomatická kolitida	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Průjem nebo kolitida stupně 4 (život ohrožující; je indikována okamžitá intervence)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úpravy léčby
Hypotyreóza nebo hypertyreóza	Symptomatická	Nepodávejte přípravek Tecentriq <u>Hypotyreóza:</u> Léčba může být obnovena, když jsou příznaky kontrolovány substituční léčbou hormony štítné žlázy a hladiny TSH klesají <u>Hypertyreóza:</u> Léčba může být obnovena, když jsou příznaky kontrolovány antithyroidálními léčivými přípravky a funkce štítné žlázy se zlepšuje
Insuficience nadledvin	Symptomatická	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se příznaky v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilizován na substituční léčbě
Zánět hypofýzy	Stupeň 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se příznaky průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilizován na substituční léčbě
	Stupeň 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Diabetes mellitus 1. typu	Hyperglykemie stupně 3 nebo 4 (glykemie nalačno >250 mg/dl nebo 13,9 mmol/l)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, až bude dosažena metabolická kontrola na substituční léčbě inzulinem
Reakce související s infuzí	Stupeň 1 nebo 2	Snižte rychlost infuze nebo ji přerušte. Léčbu lze obnovit, až se stav upraví.
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Vyrážka	Stupeň 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, až dojde k vymizení vyrážky a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úpravy léčby
Myastenický syndrom/myastenia gravis, syndrom Guillain-Barré a meningoencefalitida	Všechny stupně	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Pankreatitida	Zvýšení hladiny sérové amylázy nebo lipázy stupně 3 nebo 4 (> 2násobek ULN) nebo pankreatitida stupně 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, jestliže dojde v průběhu 12 týdnů ke zlepšení hladin sérové amylázy a lipázy na stupeň 0 nebo 1, nebo vymizení příznaků pankreatitidy a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4 nebo rekurentní pankreatitida jakéhokoli stupně	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myokarditida	Stupeň 2	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, až dojde ke zlepšení symptomů během 12 týdnů na stupeň 0 nebo stupeň 1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Nefritida	Stupeň 2 (hodnota kreatininu zvýšená >1,5 – 3,0x oproti výchozí hodnotě nebo >1,5 – 3,0násobek ULN)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, až dojde ke zlepšení symptomů během 12 týdnů na stupeň 0 nebo stupeň 1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4 (hodnota kreatininu zvýšená > 3,0x oproti výchozí hodnotě nebo >3násobek ULN)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myozitida	Stupeň 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq
	Stupeň 4 nebo opakující se myozitida stupně 3	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Ostatní imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 2 nebo stupeň 3	Nepodávejte, dokud nedojde ke zlepšení nežádoucích účinků během 12 týdnů na stupeň 0-1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně.
	Stupeň 4 nebo opakující se stupeň 3	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq (s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány hormonální substitucí)

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecentriq dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

Na základě rozboru populační farmakokinetiky nejsou u pacientů ve věku ≥ 65 let nutné žádné úpravy dávkování přípravku Tecentriq (viz body 4.8 a 5.1).

Pacienti asijského původu

Na základě zvýšených hematologických toxicit, které byly u pacientů asijského původu pozorovány ve studii IMpower150, je doporučena úvodní dávka paklitaxelu 175 mg/m² každé tři týdny.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Výkonnostní stav ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2

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

Způsob podání

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zpětná zjištělnost

Z důvodu snadnější zpětné zjištělnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

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

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

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

Imunitně podmíněná pneumonitida

V klinických studiích s atezolizumabem byly pozorovány případy pneumonitidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy a mají být vyloučeny jiné možné příčiny než imunitně podmíněná pneumonitida.

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

Imunitně podmíněná hepatitida

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

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

U pacientů s HCC má být léčba atezolizumabem ukončena, pokud bude stupeň 2 (ALT nebo AST >3 až 5násobek ULN nebo krevní bilirubin $>1,5$ až 3násobek ULN) přetrvávat po dobu více než 5 až 7 dnů, a má být zahájeno podávání 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příhoda zlepší na $\leq$ stupeň 1, kortikosteroidy mají být v průběhu ≥ 1 měsíce postupně snižovány.

Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u stupně 3 nebo 4 (ALT nebo AST >5 násobek ULN nebo krevní bilirubin >3 x ULN).

U pacientů s HCC má být léčba atezolizumabem ukončena, pokud se hodnoty ALT nebo AST zvýší z výchozího normálního rozmezí na >3 až ≤ 10 násobek ULN, nebo z výchozích hodnot >1 až ≤ 3 násobek ULN na >5 až ≤ 10 násobek ULN, nebo z výchozích hodnot >3 až ≤ 5 násobek ULN na >8 až ≤ 10 násobek ULN a přetrvává po dobu více než 5 až 7 dnů, a má být zahájeno podávání 1 až 2

mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příhoda zlepší na stupeň ≤ 1 , mají být kortikosteroidy v průběhu ≥ 1 měsíce postupně snižovány.

Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň ≤ 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena, pokud se hodnoty ALT nebo AST zvýší na >10 násobek ULN nebo pokud celkový bilirubin stoupne na >3 násobek ULN).

Imunitně podmíněná kolitida

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

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

Imunitně podmíněné endokrinopatie

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

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

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

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

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

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

Imunitně podmíněná meningoencefalitida

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

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

Imunitně podmíněné neuropatie

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

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

Imunitně podmíněná pankreatitida

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

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

Imunitně podmíněná myokarditida

V klinických studiích s atezolizumabem byla pozorována myokarditida. (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda u nich nedochází k známkám a příznakům myokarditidy.

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

Imunitně podmíněná nefritida

V klinických studiích s atezolizumabem byla pozorována nefritida (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli změnám renálních funkcí.

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

Imunitně podmíněná myozitida

V klinických studiích s atezolizumabem byly pozorovány případy myozitidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda u nich nedochází k známám a příznakům myozitidy.

Léčba atezolizumabem má být přerušena u myozitidy stupně 2 nebo 3 a má být zahájena léčba kortikosteroidy (1-2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší na ≤ stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně snižovány v závislosti na klinickém obrazu. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na ≤ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg perorálního prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být trvale ukončena u myozitidy stupně 4 nebo opakující se myozitidy stupně 3, nebo v případě, že není možné snížit dávku kortikosteroidů na dávku ekvivalentní ≤ 10 mg prednisonu denně během 12 týdnů od vzniku.

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených atezolizumabem byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8).

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

Opatření specifická podle onemocnění

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního nemalobuněčného karcinomu plic

Před zahájením léčby mají lékaři pečlivě zvážit kombinovaná rizika režimu 4 léčiv atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny (viz bod 4.8).

Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u pacientů s metastazujícím triple negativním karcinomem prsu

Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. Lékaři se mají seznámit se souhrnem údajů o přípravku nab-paklitaxelu (SmPC) pro konkrétní opatření a kontraindikace tohoto přípravku.

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

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

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou

Pacienti s NSCLC, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z pilotní klinické studie IMpower150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem.

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

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR, kteří progredovali na léčbě erlotinibem+bevacizumabem

Z klinické studie IMpower150 nejsou dostupné žádné údaje o účinnosti atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR, kteří již dříve progredovali na léčbě erlotinibem+bevacizumabem.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu

Údaje o pacientech s HCC s onemocněním jater třídy Child-Pugh B léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem jsou velmi omezené a v současné době nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s HCC s onemocněním jater třídy Child-Pugh C.

Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jícnových varixů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Bevacizumab je třeba trvale vysadit u pacientů, u nichž při kombinované léčbě dojde ke krvácení stupně 3 nebo 4. Viz souhrn údajů o přípravku bevacizumabu.

Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Pacienti s následujícími onemocněními byli z klinických studií vyloučeni: anamnéza autoimunitního onemocnění, anamnéza pneumonitidy, aktivní mozkové metastázy, HIV, infekce virem hepatitidy B nebo virem hepatitidy C, významné kardiovaskulární onemocnění a nedostatečná hematologická funkce a funkce cílových orgánů. Pacienti, kterým byla podána živá atenuovaná vakcína v průběhu 28 dnů před zařazením, systémové imunostimulační látky v průběhu 4 týdnů před zařazením nebo systémové imunosupresivní léčivé přípravky v průběhu 2 týdnů před zařazením nebo terapeutická perorální nebo i.v. antibiotika v průběhu 2 týdnů před zahájením hodnocené léčby, byli z klinických studií vyloučeni.

Karta pacienta

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Atezolizumab se nesmí během těhotenství používat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost atezolizumabu v monoterapii vychází ze souhrnných údajů u 3 568 pacientů s různými typy nádorů. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) byly únava (34,5 %), snížená chuť k jídlu (24,0 %), nauzea (22,4 %), horečka (20,1 %), průjem (19,9 %), kašel (19,8 %), vyrážka (19,8 %), dušnost (19,0 %), muskuloskeletální bolest (14,7 %), bolest zad (14,4 %), zvracení (14,1 %), pruritus (14,0 %), astenie (13,9 %), artralgie (13,6 %), infekce močových cest (13,1 %) a bolest hlavy (10,9 %).

Bezpečnost atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byla hodnocena u 4 371 pacientů s různými typy nádorů. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly anémie (36,8 %), neutropenie (35,8 %), nauzea (34,4 %), únava (33,0 %), trombocytopenie (27,7 %), vyrážka (27,2 %), průjem (27,1 %), alopecie (26,4 %), zácpa (25,7 %), snížená chuť k jídlu (25,0 %) a periferní neuropatie (23,0 %).

Další podrobnosti o závažných nežádoucích účincích jsou uvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 2 pro atezolizumab v monoterapii nebo v kombinované terapii podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA v kategoriích dle frekvence. Nežádoucí účinky, které se vyskytují při samostatném podání atezolizumabu nebo chemoterapií, se mohou vyskytovat i během kombinované léčby těmito léčivými přípravky, i když tyto nežádoucí účinky nebyly hlášeny v klinických studiích s kombinovanou léčbou. Byly použity následující kategorie četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

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

Tabulka 2: Souhrn nežádoucích účinků vyskytujících se u pacientů léčených atezolizumabem

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Infekce a infestace		
Velmi časté	Infekce onemocnění močových cest ^a	Plicní infekce ^b
Časté		Sepse ^{aj}
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté		Anémie, trombocytopenie ^d , neutropenie ^e , leukopenie ^f
Časté	Trombocytopenie ^d	Lymfopenie ^g
Poruchy imunitního systému		
Časté	Reakce související s infuzí ^h	Reakce související s infuzí ^h
Endokrinní poruchy		
Velmi časté		Hypothyreóza ⁱ
Časté	Hypothyreóza ⁱ	Hyperthyreóza ⁱ

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Méně časté	Hyperthyreóza ^j , diabetes mellitus ^k , insuficience nadledvin ^l	
Vzácné	Zánět hypofýzy ^m	
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu	Snížená chuť k jídlu
Časté	Hypokalemie ^{ae} , hyponatremie ^{af} , hyperglykemie	Hypokalemie ^{ae} , hyponatremie ^{af} , hypomagnezemie ⁿ
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Bolest hlavy	Periferní neuropatie ^o , bolest hlavy
Časté		Synkopa, závrať
Méně časté	Syndrom Guillain-Barré ^p , meningoencefalitida ^q	
Vzácné	Myastenický syndrom ^r	
Poruchy oka		
Vzácné	Uveitida	
Srdeční poruchy		
Vzácné	Myokarditida ^s	
Cévní poruchy		
Velmi časté		Hypertenze ^{ai}
Časté	Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	Kašel, dušnost	Dušnost, kašel
Časté	Pneumonitida ^t , hypoxie ^{ag} , nazální kongesce, nazofaryngitida	Dysfonie
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Nauzea, zvracení, průjem ^u	Nauzea, průjem ^u , zácpa, zvracení
Časté	Abdominální bolest, kolitida ^v , dysfagie, orofaryngeální bolest ^w	Stomatitida, dysgeuzie
Méně časté	Pankreatitida ^x	
Hepatobiliární poruchy		
Časté	Zvýšení AST, zvýšení ALT, hepatitida ^y	Zvýšení AST, zvýšení ALT
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Vyrážka ^z , pruritus	Vyrážka ^z , pruritus, alopecie ^{ah}
Časté	Suchá kůže	
Méně časté	Psoriáza	Psoriáza

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Velmi časté	Artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest ^{aa}	Artralgie, muskuloskeletální bolest ^{aa} , bolest zad
Méně časté	Myozitida ^{ab}	
Poruchy ledvin a močových cest		
Časté	Zvýšení kreatininu v krvi ^c	Proteinurie ^{ac} , zvýšení kreatininu v krvi ^c
Vzácné	Nefritida ^{ad}	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	Horečka, únava, astenie	Horečka, únava, astenie, periferní edém
Časté	Onemocnění podobné chřipce, zimnice	
Vyšetření		
Časté		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi

^a Zahrnuje hlášení o infekci močových cest, cystitidě, pyelonefritidě, infekčním onemocnění močových cest vyvolaném bakteriemi *Escherichia*, bakteriální infekci močových cest, zánětu ledvin, akutní pyelonefritidě, mykotické infekci močových cest, pseudomonádové infekci močových cest.

^b Zahrnuje hlášení o pneumonii, bronchitidě, plicní infekci, infekci dolních dýchacích cest, chronické obstrukci dýchacích cest s exacerbací při infektu, infekčním pleurálním výpotku, tracheobronchitidě, atypické pneumonii, plicním abscesu, paranádorové pneumonii, pyopneumotoraxu, pleurální infekci.

^c Zahrnuje hlášení o zvýšeném kreatininu v krvi, hyperkreatininemii.

^d Zahrnuje hlášení o trombocytopenii, sníženém počtu trombocytů.

^e Zahrnuje hlášení o neutropenii, sníženém počtu neutrofilů, febrilní neutropenii, sepsi při neutropenii, granulocytopenii.

^f Zahrnuje hlášení o sníženém počtu leukocytů, leukopenii.

^g Zahrnuje hlášení o lymfopenii, sníženém počtu lymfocytů.

^h Zahrnuje hlášení o reakci související s infuzí.

ⁱ Zahrnuje hlášení o autoimunitní hypotyreóze, autoimunitní tyreoiditidě, abnormálním tyreostimulačním hormonu v krvi, sníženém tyreostimulačním hormonu v krvi, zvýšeném tyreostimulačním hormonu v krvi, eutyroidním sick syndromu, strumě, hypotyreóze, myxedémovém kómatu, poruše štítné žlázy, abnormálním funkčním testu štítné žlázy, tyreoiditidě, sníženém tyroxinu, sníženém volném tyroxinu, zvýšeném volném tyroxinu, zvýšeném tyroxinu, sníženém trijodtyroninu, abnormálním volném trijodtyroninu, sníženém volném trijodtyroninu, zvýšeném volném trijodtyroninu, tiché tyreoiditidě, chronické tyreoiditidě.

^j Zahrnuje hlášení o hypertyreóze, Basedowově chorobě, endokrinní oftalmopatii, exoftalmu.

^k Zahrnuje hlášení o diabetes mellitus, diabetes mellitus 1. typu, diabetické ketoacidóze, ketoacidóze.

^l Zahrnuje hlášení o insuficienci nadledvin, primární insuficienci nadledvin.

^m Zahrnuje hlášení o hypofyzitidě, poruše termoregulace.

ⁿ Zahrnuje hlášení o hypomagnezemii, sníženém hořčíku v krvi.

^o Zahrnuje hlášení o periferní neuropatii, autoimunitní neuropatii, periferní senzorické neuropatii, polyneuropatii, herpes zoster, periferní motorické neuropatii, neuralgické amyotrofii, periferní senzomotorické neuropatii, toxické neuropatii, axonální neuropatii, lumbosakrální plexopatii, neuropatické artropatii, infekci periferního nervu.

^p Zahrnuje hlášení o syndromu Guillain-Barré, demyelinizační polyneuropatii.

^q Zahrnuje hlášení o encefalitidě, meningitidě, fotofobii.

^r Zahrnuje hlášení o myastenia gravis.

^s Hlášeno ve studiích mimo společný soubor dat. Četnost vychází z expozice v rámci celého programu.

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

^u Zahrnuje hlášení o průjmu, naléhavé defekaci, časté stolici, hemoragickém průjmu.

^v Zahrnuje hlášení o kolitidě, autoimunní kolitidě, ischemické kolitidě, mikroskopické kolitidě, ulcerózní kolitidě.

^w Zahrnuje hlášení o orofaryngeální bolesti, orofaryngeálním diskomfortu, podráždění v krku.

^x Zahrnuje hlášení o autoimunitní pankreatitidě, pankreatitidě, akutní pankreatitidě, zvýšené lipáze, zvýšené amyláze.

^y Zahrnuje hlášení o ascitu, autoimunitní hepatitidě, hepatocelulárním poškození, hepatitidě, akutní hepatitidě, hepatotoxicitě, jaterní poruše, poškození jater způsobeném léky, selhání jater, jaterní steatóze, jaterních lézí, krvácejících jícnových varixech, jícnových varixech.

^z Zahrnuje hlášení o akné, pustulózním akné, dermatitidě, akneiformní dermatitidě, alergické dermatitidě, bulózní dermatitidě, generalizované exfoliativní dermatitidě, polékovém kožním výsevu, ekzému, infikovaném ekzému, erytému, multifornním erytému, erytému víček, exfoliační vyrážce, folikulitidě, furunklu, syndromu palmoplantární erytrodysestezie, vyrážce, erytematózní vyrážce, folikulární vyrážce, vyrážce na kůži celého těla, makulózní vyrážce, makulopapulózní vyrážce, papulózní vyrážce, svědivé vyrážce, pustulózní vyrážce, vezikulózní vyrážce, seborhoické dermatitidě, exfoliaci kůže, kožní toxicitě, kožním vředu, toxické epidermální nekrolýze, toxickém kožním výsevu.

^{aa} Zahrnuje hlášení o muskuloskeletální bolesti, myalgií a bolest kostí.

^{ab} Zahrnuje hlášení o myozitidě, rabdomyolýze, polymyalgia rheumatica, dermatomyozitidě, abscesu svalu, přítomnosti myoglobinu v moči.

^{ac} Zahrnuje hlášení o proteinurii, přítomnosti bílkoviny v moči, hemoglobinurii, abnormalitě moči, nefrotickém syndromu, albuminurii.

^{ad} Zahrnuje hlášení o nefritidě, nefritidě při Henoch-Schonleinově purpře.

^{ae} Zahrnuje hlášení o hypokalemii, sníženém draslíku v krvi.

^{af} Zahrnuje hlášení o hyponatremii, sníženém sodíku v krvi.

^{ag} Zahrnuje hlášení o hypoxii, snížené saturaci kyslíkem.

^{ah} Zahrnuje hlášení o alopecii, madaróze, ohraničeném vypadávání vlasů, totální alopecii, hypotrichóze.

^{ai} Zahrnuje hlášení o hypertenzi, zvýšeném krevním tlaku, hypertenzní krizi, zvýšeném systolickém krevním tlaku, diastolické hypertenzi, špatně kontrolovaném krevním tlaku, hypertonické retinopatii, hypertonické nefropatii, esenciální hypertenzi.

^{aj} Zahrnuje hlášení o sepsi, septickém šoku, urosepsi, neutropenické sepsi, plicní sepsi, bakteriální sepsi, klebsiellové sepsi, abdominální sepsi, kandidové sepsi, sepsi vyvolané bakteriemi *Escherichia*, pseudomonádové sepsi, stafylokokové sepsi.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené údaje odrážejí informace o významných nežádoucích účincích atezolizumabu v monoterapii v klinických studiích (viz bod 5.1). Podrobnosti o významných nežádoucích účincích atezolizumabu v kombinované terapii jsou uvedeny tam, kde byly zjištěny klinicky relevantní rozdíly ve srovnání s atezolizumabem v monoterapii. Pokyny pro zvládnutí těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodech 4.2 a 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Pneumonitida se vyskytla u 2,8 % (99/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U jednoho pacienta z celkového počtu 99 pacientů došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 4,0 měsíce (rozmezí 3 dny až 24,8 měsíce). Medián trvání byl 1,6 měsíce (rozmezí 0 dnů až 21,7+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Pneumonitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 15 (0,4 %) pacientů. Pneumonitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 1,5 % (53/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně podmíněná hepatitida

Hepatitida se vyskytla u 1,8 % (66/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U dvou pacientů z celkového počtu 66 došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 1,5 měsíce (rozmezí 6 dnů až 18,8 měsíce). Medián trvání byl 2,1 měsíce (rozmezí 0 dnů až 22,0 + měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Hepatitida vedla k vysazení atezolizumabu u 9 (0,3 %) pacientů. Hepatitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,5 % (19/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně podmíněná kolitida

Kolitida se vyskytla u 1,2 % (43/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5,0 měsíce (rozmezí 15 dnů až 17,2 měsíce). Medián trvání byl 1,2 měsíce (rozmezí 3 dny až 17,8+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Kolitida vedla k ukončení podávání

atezolizumabu u 15 (0,4 %) pacientů. Kolitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,5 % (19/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Poruchy štítné žlázy

Hypotyreóza se vyskytla u 6,0 % (214/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,4 měsíce (rozmezí 0 dnů až 31,3 měsíce). Hypertyreóza se vyskytla u 1,3 % (47/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 2,1 měsíce (rozmezí 21 dnů až 15,7 měsíce).

Insuficience nadledvin

Insuficience nadledvin se vyskytla u 0,4 % (13/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5,7 měsíců (rozmezí: 3 dny až 19 měsíců). Medián trvání byl 16,8 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 20,9+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Insuficience nadledvin vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 1 (< 0,1 %) pacienta. Insuficience nadledvin vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,3 % (10/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Zánět hypofýzy

Zánět hypofýzy se vyskytl u < 0,1 % (3/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5,3 měsíce (rozmezí: 24 dnů až 13,7 měsíce). U dvou (< 0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy a u jednoho pacienta (< 0,1 %) bylo nutné vysazení atezolizumabu.

Zánět hypofýzy se vyskytl u 0,8 % (3/393) pacientů, kteří dostali atezolizumab s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou. Medián do vzniku byl 7,7 měsíce (rozmezí: 5,0 až 8,8 měsíce). U dvou pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Zánět hypofýzy se vyskytl u 0,4 % (2/473) pacientů, kteří dostali atezolizumab v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou. Medián do vzniku byl 5,2 měsíce (rozmezí: 5,1 až 5,3 měsíce). U obou pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus se vyskytl u 0,3 % (11/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,2 měsíce (rozmezí 3 dny až 9,9 měsíce). Diabetes mellitus vyžadující léčbu kortikosteroidy se vyskytl u < 0,1 % (2/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Diabetes mellitus vedl k ukončení podávání atezolizumabu u < 0,1 % (3/3568) pacientů.

Diabetes mellitus se vyskytl u 2,0 % (10/493) pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem. Medián do vzniku byl 4,4 měsíce (rozmezí: 1,2 měsíce – 8,3 měsíce). Žádný případ diabetes mellitus nevedl k ukončení podávání atezolizumabu.

Imunitně podmíněná meningoencefalitida

Meningoencefalitida se vyskytla u 0,4 % (14/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 15 dnů (rozmezí: 0 dnů až 12,5 měsíce). Medián trvání byl 21 dnů (rozmezí: 6 dnů až 14,5+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu).

Meningoencefalitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,2 % (6/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab a čtyři pacienti ukončili léčbu atezolizumabem.

Imunitně podmíněné neuropatie

Syndrom Guillain-Barré a demyelinizační polyneuropatie se vyskytly u 0,1 % (5/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 7 měsíců (rozmezí: 18 dnů až 8,1 měsíce). Medián trvání byl 8,0 měsíců (rozmezí 18 dnů až 8,3+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Syndrom Guillain-Barré vedl k vysazení atezolizumabu u 1 pacienta (<0,1 %). Syndrom Guillain-Barré vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytl u <0,1 % (2/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Myastenický syndrom

Myastenia gravis se vyskytla u < 0,1 % (1/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Doba do vzniku byla 1,2 měsíce.

Imunitně podmíněná pankreatitida

Pankreatitida včetně zvýšení amylázy a lipázy se vyskytla u 0,8 % (27/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,3 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 16,9 měsíce). Medián trvání byl 27 dnů (rozmezí 3 dny až 22,4+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Pankreatitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 3 (< 0,1 %) pacientů. Pankreatitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,1 % (4/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně podmíněná myokarditida

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

Imunitně podmíněná nefritida

Nefritida se vyskytla u 0,2 % (8/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab. Medián do vzniku byl 6,0 měsíce (rozmezí: 2,0 až 17,5 měsíce). Nefritida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 4/3568 (0,1 %) pacientů. U dvou (< 0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Imunitně podmíněná myozitida

Myozitida se vyskytla u 0,4 % (15/3568) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 2,9 měsíce (rozmezí: 0,4 až 11,0 měsíce). Medián trvání byl 3,8 měsíce (rozmezí 3 dny až 22,6+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Myozitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 1 (< 0,1 %) pacienta. Myozitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 7 (0,2 %) pacientů.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou

V první linii léčby NSCLC (studie IMpower150) byla v režimu čtyř léčiv atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny pozorována celkově vyšší frekvence výskytu nežádoucích příhod ve srovnání s atezolizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, včetně příhod stupně 3 a 4 (63,6 % ve srovnání s 57,5 %), příhod stupně 5 (6,1 % ve srovnání s 2,5 %), nežádoucích příhod zvláštního významu pro atezolizumab (52,4 % ve srovnání s 48 %), stejně tak nežádoucích příhod vedoucích k ukončení studijní léčby (33,8 % ve srovnání s 13,3 %). U pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou byla hlášena častěji (≥ 5 % rozdíl) nauzea, průjem, stomatitida, únava, horečka, zánět sliznice, snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti, hypertenze a proteinurie. Další klinicky významné nežádoucí příhody, které byly pozorovány častěji v ramenu s atezolizumabem, bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, byly epistaxe, hemoptýza, cerebrovaskulární příhoda včetně fatálních příhod.

Imunogenita

V několika studiích fáze III bylo 13,1 % až 36,4 % pacientů pozitivně testováno na protilátky proti atezolizumabu (ADA) související s léčbou.

V celkové populaci pacientů léčených atezolizumabem v monoterapii (n = 2 705) a v kombinaci (n = 2 285) byly u ADA (protilátky proti atezolizumabu) pozitivních pacientů ve srovnání s ADA-negativními pacienty pozorovány následující četnosti nežádoucích příhod v tomto pořadí: nežádoucí příhody stupně 3 – 4 49,1 % vs. 44,3 %, závažné nežádoucí příhody 42,4 % vs. 37,6 %, nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby 6,1 % vs. 6,7 % (pro monoterapii); nežádoucí příhody stupně 3 – 4 63,9 % vs. 60,9 %, závažné nežádoucí příhody 43,9 % vs. 35,6 %, nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby 22,8 % vs. 18,4 % (pro kombinovanou terapii). Nejsou však k dispozici žádné údaje, které by umožnily vyvodit jasné závěry ohledně možných nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

Bezpečnost atezolizumabu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. V klinické studii se 69 pediatrickými pacienty (< 18 let) nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály a bezpečnostní profil byl srovnatelný s dospělými.

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti u pacientů ve věku ≥ 65 let a mladších pacientů, kteří byli léčeni atezolizumabem v monoterapii. Ve studii IMpower150 byl věk ≥ 65 let spojován s vyšším rizikem výskytu nežádoucích příhod u pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, karboplatinou a paklitaxelem.

Údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let ze studií IMpower150 a IMpower133 jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Neexistují žádné informace o předávkování atezolizumabem.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC32

Mechanismus účinku

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Délka léčby

Léčba atezolizumabem byla povolena, dokud nedošlo ke ztrátě klinického přínosu, který je definován následujícími kritérii:

- Nepřítomnost známek a příznaků (včetně zhoršení laboratorních hodnot [např. nová nebo zhoršená hyperkalcemie]) ukazující na jednoznačnou progresi onemocnění
- Žádné zhoršení výkonnostního stavu ECOG
- Nepřítomnost progresu nádoru v kritických anatomických místech (např. leptomeningeální onemocnění), které nelze snadno zvládnout a stabilizovat protokolem povolenými lékařskými zákroky před opakovaným podáním
- Prokázaný klinický přínos/benefit na základě posouzení zkoušejícího lékaře

Pacienti s ES-SCLC byli léčeni atezolizumabem do progresu onemocnění. Léčba po progresi onemocnění byla možná po zvážení lékařem.

Pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, pro které není vhodná léčba cisplatinou, byli léčeni atezolizumabem do progresu onemocnění.

Uroteliální karcinom

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

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

Bylo zařazeno celkem 931 pacientů. Pacienti byli randomizováni v poměru (1:1) k léčbě buď atezolizumabem nebo chemoterapií. Randomizace byla stratifikována podle chemoterapie (vinflunin oproti taxanu), stavu exprese PD-L1 na IC (< 5 % oproti ≥ 5%), počtu prognostických rizikových

faktorů (0 oproti 1-3), a jatrních metastáz (ano oproti ne). Prognostické rizikové faktory zahrnovaly dobu od předchozí chemoterapie < 3 měsíce, výkonnostní stav ECOG > 0 a hemoglobin < 10 g/dl.

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

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

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

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

Byla provedena aktualizace výzkumné analýzy přežití s mediánem sledování trvání přežití 34 měsíců v populaci ITT. Medián OS byl 8,6 měsíce (95% CI: 7,8; 9,6) v rameni s atezolizumabem a 8,0 měsíce (95% CI: 7,2; 8,6) v rameni s chemoterapií s poměrem rizika 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). V souladu s trendem pozorovaným v primární analýze 12měsíčního OS byly u pacientů v rameni s atezolizumabem pozorovány číselně vyšší 24měsíční a 30měsíční OS ve srovnání s ramenem s chemoterapií v populaci ITT. Celkem 12,7 % pacientů bylo naživu v měsíci 24 (KM odhad) v rameni s chemoterapií a 22,5 % v rameni s atezolizumabem a v měsíci 30 (KM odhad) 9,8 % v rameni s chemoterapií a 18,1 % v rameni s atezolizumabem.

Tabulka 3: Souhrn účinnosti všech pacientů (IMvigor211)

Cílový parametr účinnosti	Atezolizumab (n=467)	Chemoterapie (n=464)
<i>Primární cílový parametr účinnosti</i>		
OS*		
Počet úmrtí (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Medián doby do příhod (měsíce)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifikovaný† poměr rizika (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12měsíční OS (%)**	39,2 %	32,4 %
<i>Sekundární a výzkumné cílové parametry</i>		
Zkoušejícím lékařem posouzený PFS (RECIST v1.1)		
Počet příhod (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifikovaný poměr rizika (95% CI)	1.10 (0,95; 1,26)	
Zkoušejícím lékařem posouzená ORR (RECIST v1.1) n=462		
n=461		
Počet potvrzených respondérů (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Počet úplných odpovědí (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Počet částečných odpovědí (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Počet stabilních odpovědí (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
Zkoušejícím lékařem posouzené DOR (RECIST v1.1) n=62		
n=62		
Medián v měsících ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

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

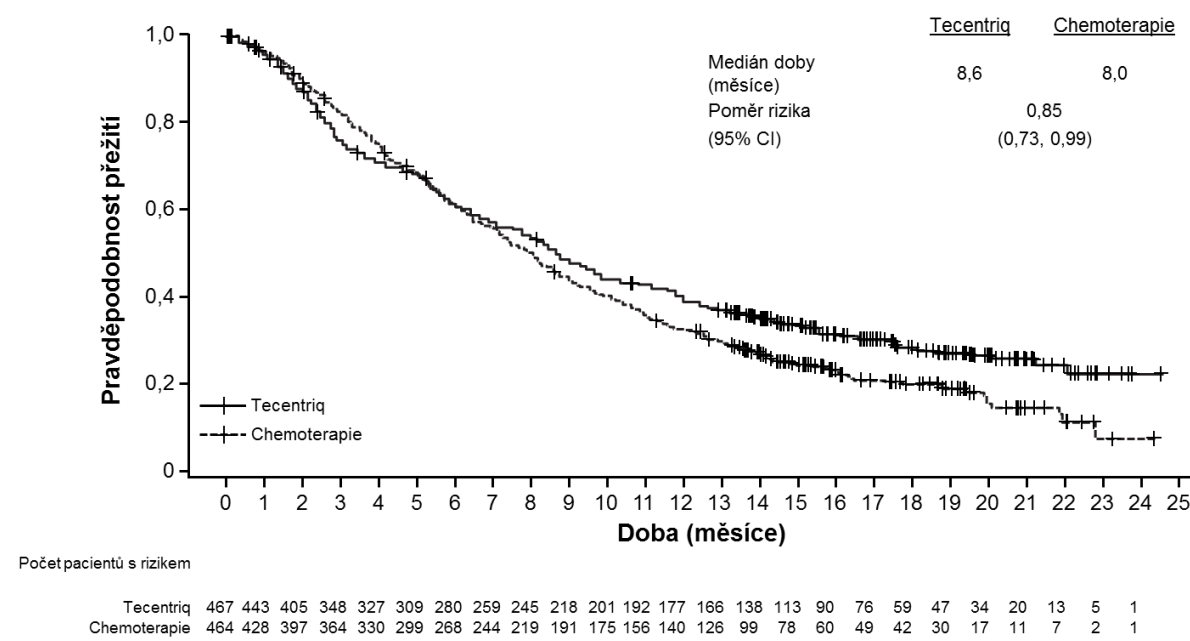
* Analýza OS v populaci všech účastníků byla provedena na základě stratifikovaného log-rank testu a výsledek je poskytován pouze pro deskriptivní účely (p=0,0378); podle předem specifikované hierarchie analýzy nemůže být p-hodnota pro analýzu OS v populaci všech účastníků považována za statisticky významnou.

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

** Podle Kaplan Meierova odhadu

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

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



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

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

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

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

V 1. kohortě bylo 45 pacientů (38 %) s výkonnostním stavem ECOG 0, 50 pacientů (42 %) s výkonnostním stavem ECOG 1 a 24 pacientů (20 %) se skóre výkonnostního stavu ECOG 2, 35 pacientů (29 %) bez rizikových faktorů dle Bajorina (výkonnostní stav ECOG ≥ 2 a viscerální metastázy), 66 pacientů (56 %) s jedním rizikovým faktorem dle Bajorina a 18 pacientů (15 %) se dvěma rizikovými faktory dle Bajorina, 84 pacientů (71 %) s poruchou renálních funkcí (glomerulární filtrace [GFR] < 60 ml/min), a 25 pacientů (21 %) s jaterními metastázami.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v 1. kohortě byl potvrzený výskyt objektivní odpovědi (ORR) posouzený nezávislým kontrolním zařízením (IRF) pomocí kritérií RECIST v1.1.

Primární analýza byla provedena, když u všech pacientů proběhlo alespoň 24 týdnů sledování. Medián trvání léčby byl 15 týdnů a medián trvání sledování přežití byl 8,5 měsíce u všech zařazených. Byly prokázány klinicky relevantní významné ORR posouzené IRF pomocí kritérií RECISTv1.1; avšak při porovnání s předem specifikovaným 10% výskytem odpovědi u historických kontrol, nebylo u

primárního cílového parametru dosaženo statické významnosti. Potvrzené ORR podle kritérií IRF-RECIST v1.1 byly 21,9 % (95% CI: 9,3; 40,0) u pacientů s expresí PD-L1 $\geq$ 5 %, 18,8 % (95% CI: 10,9; 29,0) u pacientů s expresí PD-L1 $\geq$ 1 %, a 19,3 % (95% CI: 12,7; 27,6) u všech zařazených. Medián trvání odpovědi (DOR) nebyl v žádné podskupině podle exprese PD-L1 ani u všech účastníků dosažen. OS nebylo zralé, přičemž poměr příhody na pacienta byl přibližně 40 %. Medián OS u všech podskupin pacientů (PD-L1 exprese $\geq$ 5 % a $\geq$ 1 %) a u všech zařazených byl 10,6 měsíce.

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

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

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

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

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

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

pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %, a 19,7 % (95% CI: 15,4, 24,6) u všech účastníků. Výskyt úplných odpovědí podle kritérií IRF-RECIST v1.1 v populaci všech účastníků byl 6,1 % (95% CI: 3,7, 9,4). U 2. kohorty nebyl dosažen medián DOR v žádné podskupině podle exprese PD-L1, ani u všech zařazených, ale byl dosažen u pacientů s expresí PD-L1 < 1 % (13,3 měsíce; 95% CI 4,2; NE). Výskyt OS ve 12. měsíci byl 37 % u všech zařazených.

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

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

Nemalobuněčný karcinom plic

Léčba v první linii nemalobuněčného karcinomu plic

IMpower150 (GO29436): randomizovaná studie fáze III atezolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie

Byla provedena otevřená, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie fáze III, IMpower150, ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie.

Do studie nebyli zařazeni pacienti po předchozím autoimunitním onemocnění, po očkování živou, oslabenou vakcínou během 28 dnů před randomizací, po podání systémových imunostimulačních přípravků během 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních přípravků během 2 týdnů před randomizací, s aktivními nebo neléčenými metastázami CNS a pacienti, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po 1. dnu 1. cyklu, a pak každých 9 týdnů. Byla provedena vyšetření vzorků nádorů ke stanovení exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) a tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a výsledky byly použity k určení podskupin podle exprese PD-L1 pro účely analýz uvedených níže.

Celkem bylo zařazeno 1 202 pacientů, kteří byli randomizováni (1 : 1 : 1) do skupin s léčebnými režimy popsány v tabulce 5. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, přítomnosti jatrních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC.

Tabulka 5: Intravenózní léčebné režimy (IMpower150)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři nebo šest 21denních cyklů)	Udržovací léčba (21denní cykly)
A	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + paklitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1 200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paklitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paklitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg)

^a Atezolizumab se podává do ztráty klinického přínosu podle úsudku zkoušejícího lékaře

^b Úvodní dávka paklitaxelu pro pacienty asijského etnika byla 175 mg/m² z důvodu vyšší celkové úrovně hematologických toxicit u pacientů z asijských zemí ve srovnání s pacienty z neasijských zemí

^c Paklitaxel a karboplatina se podávají do absolvování 4 nebo 6 cyklů, progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve

^d Bevacizumab se podává do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity

Demografická charakteristika a výchozí onemocnění pro studijní populaci bylo mezi léčebnými rameny dobře vyváжено. Medián věku byl 63 let (rozmezí: 31 až 90) a 60 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (82 %). Přibližně 10 % pacientů mělo známou mutaci EGFR, 4 % měla známé přestavby ALK, 14 % mělo výchozí jaterní metastázy a většina pacientů byli kuřáci nebo bývalí kuřáci (80 %). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (43 %) nebo 1 (57 %). 51 % pacientů mělo nádor s expresí PD-L1 ≥ 1 % TC nebo ≥ 1 % IC a 49 % pacientů mělo nádor s expresí PD-L1 < 1 % TC a < 1 % IC.

Medián doby sledování pacientů v době závěrečné analýzy pro PFS byl 15,3 měsíce. U populace ITT, která zahrnovala pacienty s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK po předchozí léčbě inhibitory tyrosinkinázy, bylo prokázáno klinicky smysluplné zlepšení PFS v ramenu B ve srovnání s ramenem C (HR: 0,61; 95% CI: 0,52; 0,72, medián PFS 8,3 vs. 6,8 měsíce).

Medián doby sledování pacientů v době interim analýzy pro OS byl 19,7 měsíce. Přehled klíčových výsledků této analýzy je stejně jako aktualizovaná analýza PFS v populaci ITT uveden v tabulce 6 a 7. Kaplan-Meierova křivka pro OS v populaci ITT je uvedena na obrázku 2. Přehled výsledků pro OS v podskupinách ITT a PD-L1 je uveden na obrázku 3. Obrázky 4 a 5 dále uvádějí aktualizované výsledky pro PFS.

Tabulka 6: Přehled aktualizovaných údajů pro účinnost v populaci ITT (IMpower150)

Cílový parametr účinnosti	Rameno A (atezolizumab + paklitaxel + karboplatina)	Rameno B (atezolizumab+ bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)	Rameno C (bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)
Sekundární cílové parametry[#]			
Zkoušejícím hodnocená PFS (RECIST v 1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Počet příhod (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Medián trvání PFS (měsíců)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
Hodnota p ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12měsíční PFS (%)	24	38	20
Interim analýza OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Počet úmrtí (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
Hodnota p ^{1,2}	0,0983	0,006	
6měsíční OS (%)	84	85	81
12měsíční OS (%)	66	68	61
Zkoušejícím hodnocená nejlepší celková odpověď^{*3} (RECIST v 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Počet pacientů reagujících na léčbu (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95% CI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Počet úplných odpovědí (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Počet částečných odpovědí (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
Zkoušejícím hodnocená DOR* (RECIST v 1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Medián (měsíce)	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] Primární cílové parametry účinnosti byly PFS a OS a byly analyzovány v populaci ITT divokého typu (WT), tj. nezahrnující pacienty s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

¹ Na základě stratifikovaného log-rank testu

² Pro informační účely; v populaci ITT nebyly podle předem stanovené hierarchie analýz dosud prováděny formální testy srovnání mezi ramenem B a ramenem C a mezi rameny A a C

³ Nejlepší celková odpověď pro úplnou odpověď a částečnou odpověď

[‡] Stratifikace podle pohlaví, přítomnosti jaterních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC

[^] Rameno C je porovnávací skupina pro všechny poměry rizik

*Aktualizovaná analýza PFS a interim analýza OS ke dni 22. ledna 2018

PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours verze 1.1;

CI = interval spolehlivosti; DOR = trvání odpovědi; OS = celkové přežití.

Tabulka 7: Přehled aktualizovaných údajů pro účinnost v populaci ITT, rameno A vs. rameno B (IMpower150)

Cílový parametr účinnosti	Rameno A (atezolizumab + paklitaxel + karboplatina)	Rameno B (atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)
Zkoušejícím hodnocená PFS (RECIST v 1.1)*	n = 402	n = 400
Počet příhod (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Medián trvání PFS (měsíců)	6,7	8,4
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,67 (0,57; 0,79)	
Hodnota p ^{1,2}	< 0,0001	
Interim analýza OS*	n = 402	n = 400
Počet úmrtí (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	19,5	19,8
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,90 (0,74; 1,10)	
Hodnota p ^{1,2}	0,3000	

¹ Na základě stratifikovaného log-rank testu

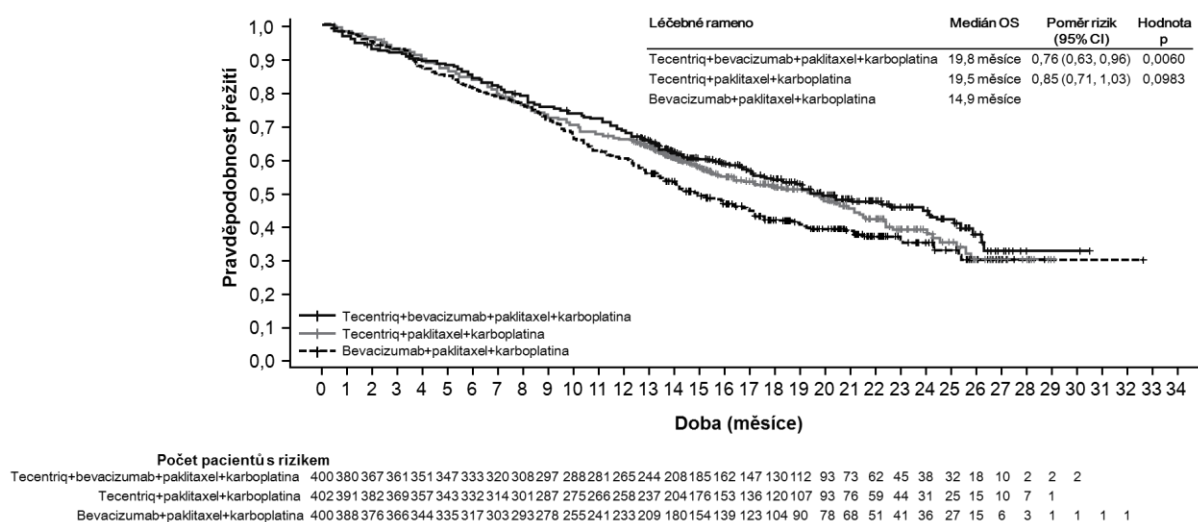
² Pro informační účely; v populaci ITT nebylo podle předem stanovené hierarchie analýz zahrnuto srovnání mezi ramenem A a ramenem B

[‡] Stratifikace podle pohlaví, přítomnosti jatrných metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC

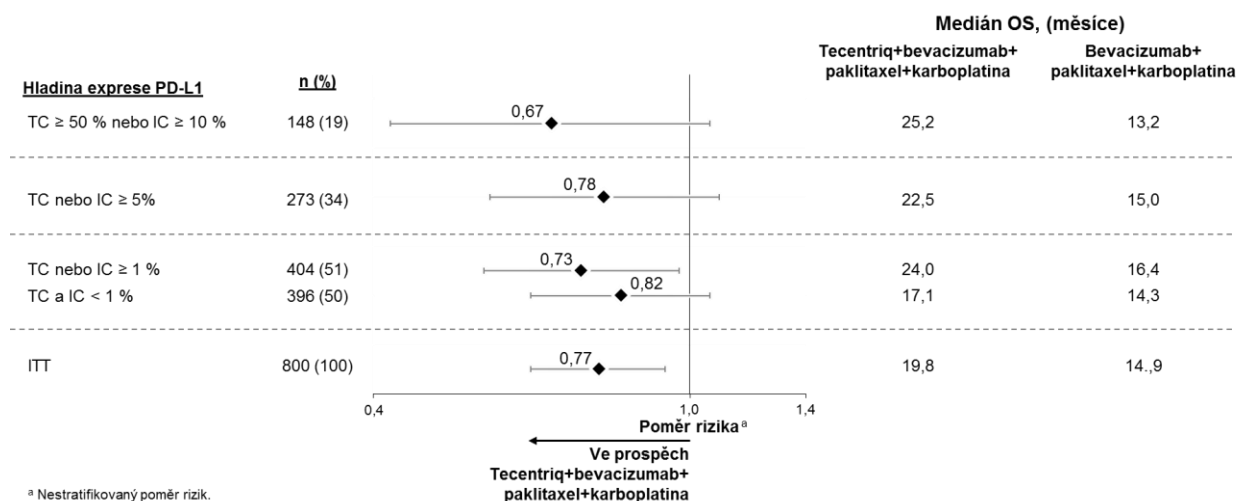
* Aktualizovaná analýza PFS a interim analýza OS ke dni 22. ledna 2018

[^] Rameno A je porovnávací skupina pro všechny poměry rizik

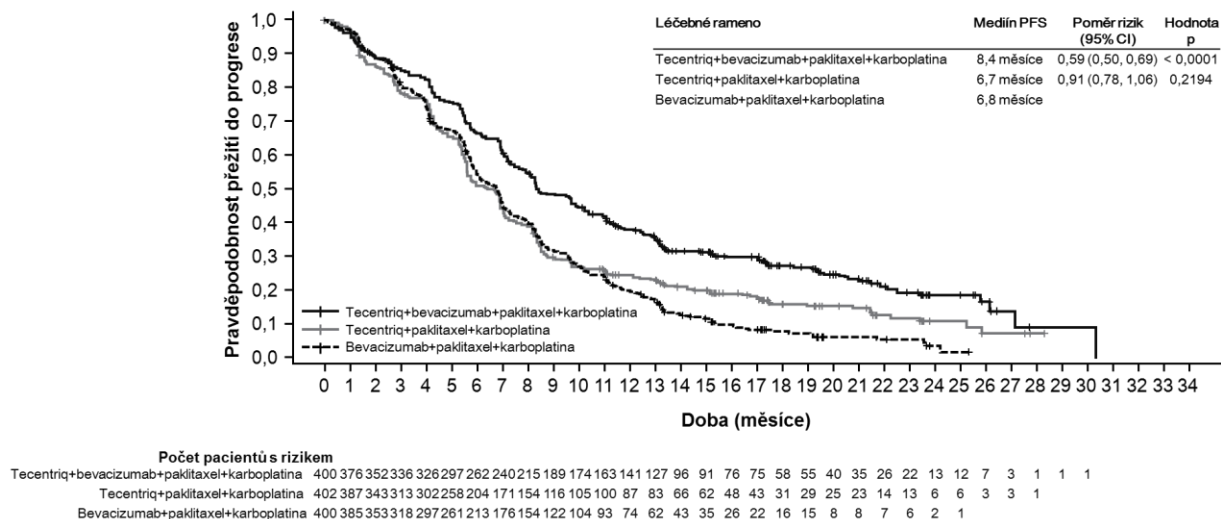
Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka pro celkové přežití v populaci ITT (IMpower150)



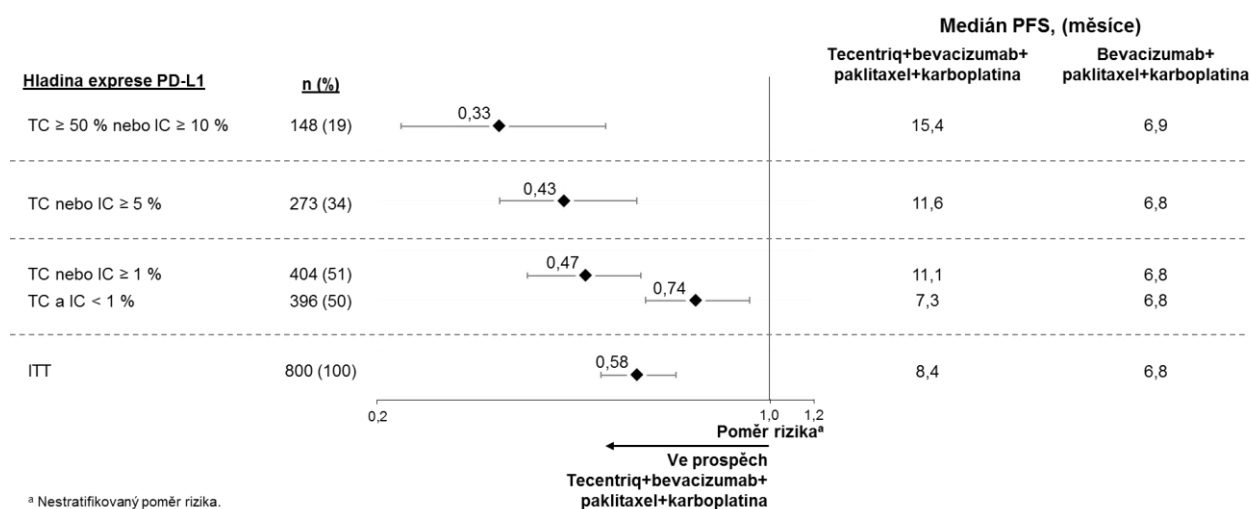
Obrázek 3: Forest plot pro celkové přežití podle exprese PD-L1 v populaci ITT, rameno B vs. rameno C (IMpower150)



Obrázek 4: Kaplan-Meierova křivka pro PFS v populaci ITT (IMpower150)



Obrázek 5: Forest plot pro přežití bez progresu podle exprese PD-L1 v populaci ITT, rameno B vs. rameno C (IMpower150)



Předem stanovené podskupinové analýzy z interim analýzy pro OS prokázaly zlepšení OS v ramenu B v porovnání s ramenem C, a to u pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (poměr rizik [HR]: 0,54; 95% CI: 0,29; 1,03; medián OS nedosažen vs. 17,5 měsíce) a jaterními metastázami (HR: 0,52; 95% CI: 0,33; 0,82; medián OS 13,3 vs. 9,4 měsíce). Byla také prokázána zlepšení PFS u pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (HR: 0,55; 95% CI: 0,35; 0,87; medián PFS 10,0 vs. 6,1 měsíce) a jaterními metastázami (HR: 0,41; 95% CI: 0,26; 0,62; medián PFS 8,2 vs. 5,4 měsíce). Výsledky OS byly podobné u pacientů ve věku < 65 let, respektive u podskupin s pacienty ve věku ≥ 65 let. Údaje pro pacienty ve věku ≥ 75 let jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry. U žádné podskupinové analýzy nebylo plánované formální statistické testování.

IMpower130 (GO29537): randomizovaná studie fáze III atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie

Byla provedena otevřená, randomizovaná studie fáze III, GO29537 (IMpower130), ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie. Pacienti s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK museli absolvovat předchozí léčbu inhibitory tyrosinkinázy.

Stadium bylo určeno podle směrnic American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. vydání. Ze studie byli vyloučeni pacienti po předchozím autoimunitním onemocnění, po očkování živou, oslabenou vakcínou během 28 dnů před randomizací, po podání imunostimulačních přípravků během 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních přípravků během 2 týdnů před randomizací a s aktivními nebo neléčenými metastázami CNS. Do studie nemohli být zařazeni pacienti po předchozí léčbě agonisty CD137 nebo imunoterapii checkpoint inhibitory (terapeutickými protilátkami proti PD-1 a PD-L1). Do studie ale mohli být zařazeni pacienti po předchozí léčbě protilátkami proti CTLA-4 za podmínky, že poslední dávku dostali alespoň 6 týdnů před randomizací a neměli v anamnéze žádné těžké (stupeň 3 a 4 podle NCI CTCAE) imunitně podmíněné nežádoucí účinky léčby protilátkami proti CTLA-4. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po cyklu 1, a pak každých 9 týdnů. Byla provedena vyšetření vzorků nádorů ke stanovení exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) a tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a výsledky byly použity k určení podskupin podle exprese PD-L1 pro účely analýz uvedených níže.

Zařazení pacienti včetně pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK byli randomizováni v poměru 2 : 1 do skupin s léčebnými režimy popsány v tabulce 8. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, přítomnosti jaterních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC. Pacienti ve skupině s léčebným režimem B mohli být po progresi onemocnění převedeni na monoterapii atezolizumabem.

Tabulka 8: Intravenózní léčebné režimy (IMpower130)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři nebo šest 21denních cyklů)	Udržovací léčba (21denní cykly)
A	Atezolizumab (1 200 mg) ^a + nab-paklitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1 200 mg) ^a
B	Nab-paklitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina (AUC 6) ^c	Nejlepší podpůrná péče nebo pemetrexed

^a Atezolizumab se podává do ztráty klinického přínosu podle úsudku zkoušejícího lékaře

^b Nab-paklitaxel se podává ve dnech 1, 8 a 15 každého cyklu

^c Nab-paklitaxel a karboplatina se podávají do absolvování 4 až 6 cyklů nebo progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity podle toho, co nastane dříve

Demografické charakteristiky a výchozí onemocnění pro studijní populaci definovanou jako ITT-WT (n = 679) byly mezi léčebnými rameny dobře vyváženy. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 18 až 86 let). Většina pacientů byli muži (59 %) a běloši (90 %). 14,7 % pacientů mělo výchozí jaterní metastázy a většina pacientů (90 %) byli kuřáci nebo bývalí kuřáci. Většina pacientů měla výchozí výkonnostní stav ECOG 1 (59 %) a expresi PD-L1 < 1 % (přibližně 52 %). Ze 107 pacientů v rameni B, kteří dosáhli po úvodní léčbě stabilního onemocnění, částečné (neúplné), nebo úplné odpovědi, byla 40 pacientům podána udržovací léčba pemetrexedem.

Primární analýza byla provedena se všemi pacienty kromě pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (n = 679) definovanými jako populace ITT-WT. Pacienti měli medián doby sledování přežití 18,6 měsíce a měli lepší OS a PFS při léčbě atezolizumabem, nab-paklitaxelem a karboplatinou ve srovnání s kontrolním ramenem. Tabulka 9 uvádí přehled hlavních výsledků. Obrázky 6 a 8 znázorňují Kaplan-Meierovy křivky pro OS, resp. PFS. Výzkumné výsledky pro OS a PFS podle exprese PD-L1 jsou shrnuty na obrázcích 7 a 9. Pacienti s jaterními metastázami neměli lepší PFS nebo OS při léčbě atezolizumabem, nab-paklitaxelem a karboplatinou ve srovnání s nab-paklitaxelem a karboplatinou (HR = 0,93; 95% CI: 0,59; 1,47 pro PFS a HR = 1,04; 95% CI: 0,63; 1,72 pro OS).

59 % pacientů v ramenu s nab-paklitaxelem a karboplatinou dostalo po progresi onemocnění imunoterapii k léčbě karcinomu, která zahrnovala atezolizumab jako překříženou léčbu (41 % všech pacientů), ve srovnání se 7,3 % pacientů v ramenu s atezolizumabem, nab-paklitaxelem a karboplatinou.

Ve výzkumné analýze s delším následným sledováním (medián: 24,1 měsíce) byl medián OS pro obě ramena ve srovnání s primární analýzou nezměněn, s HR = 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01).

Tabulka 9: Přehled údajů pro účinnost ze studie IMpower130 (v populaci ITT-WT) pro primární analýzu

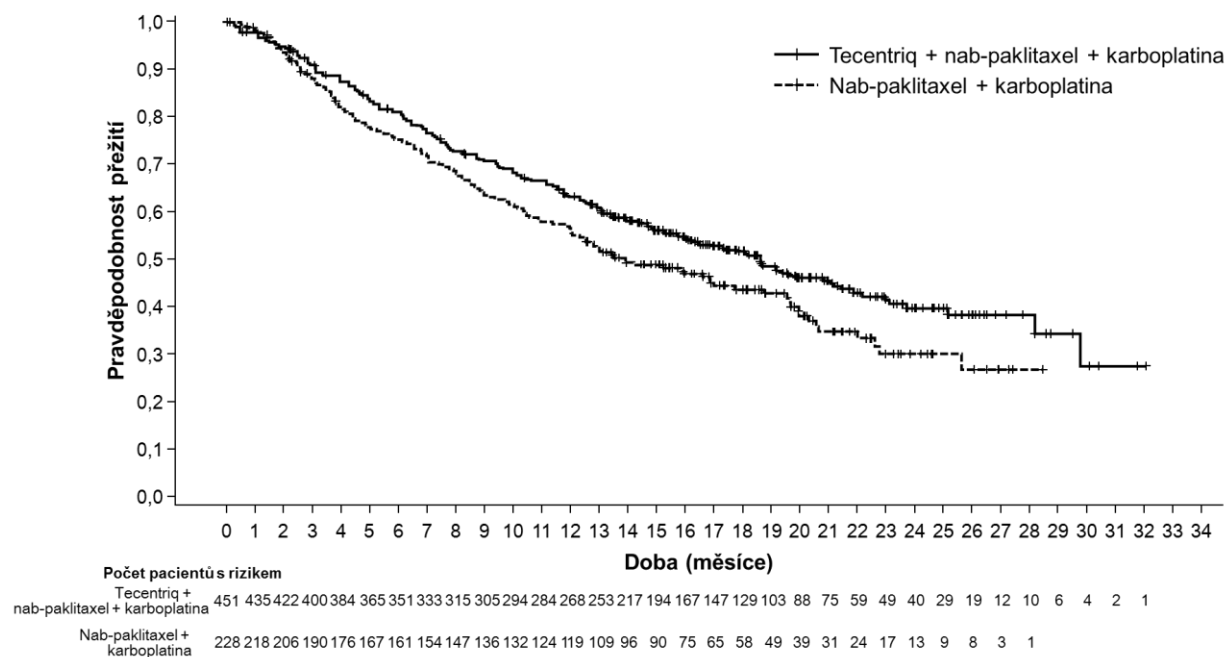
Cílové parametry účinnosti	Rameno A (atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatina)	Rameno B (nab-paklitaxel + karboplatina)
Koprimární cílové parametry		
OS	n = 451	n = 228
Počet úmrtí (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	18,6	13,9
95% CI	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
Hodnota p	0,033	
12měsíční OS (%)	63	56
Zkoušejícím hodnocená PFS (RECIST v 1.1)	n = 451	n = 228
Počet příhod (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	7,0	5,5
95% CI	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,64 (0,54; 0,77)	
Hodnota p	< 0,0001	
12měsíční PFS (%)	29 %	14 %
Ostatní cílové parametry		
Zkoušejícím hodnocená ORR (RECIST v 1.1)[^]	n = 447	n = 226
Počet pacientů s potvrzenou odpovědí na léčbu (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95% CI	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Počet úplných odpovědí (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Počet částečných odpovědí (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
Zkoušejícím hodnocená potvrzená DOR (RECIST v 1.1)[^]	n = 220	n = 72
Medián (měsíce)	8,4	6,1
95% CI	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

[‡] Stratifikace podle pohlaví a exprese PD-L1 na TC a IC

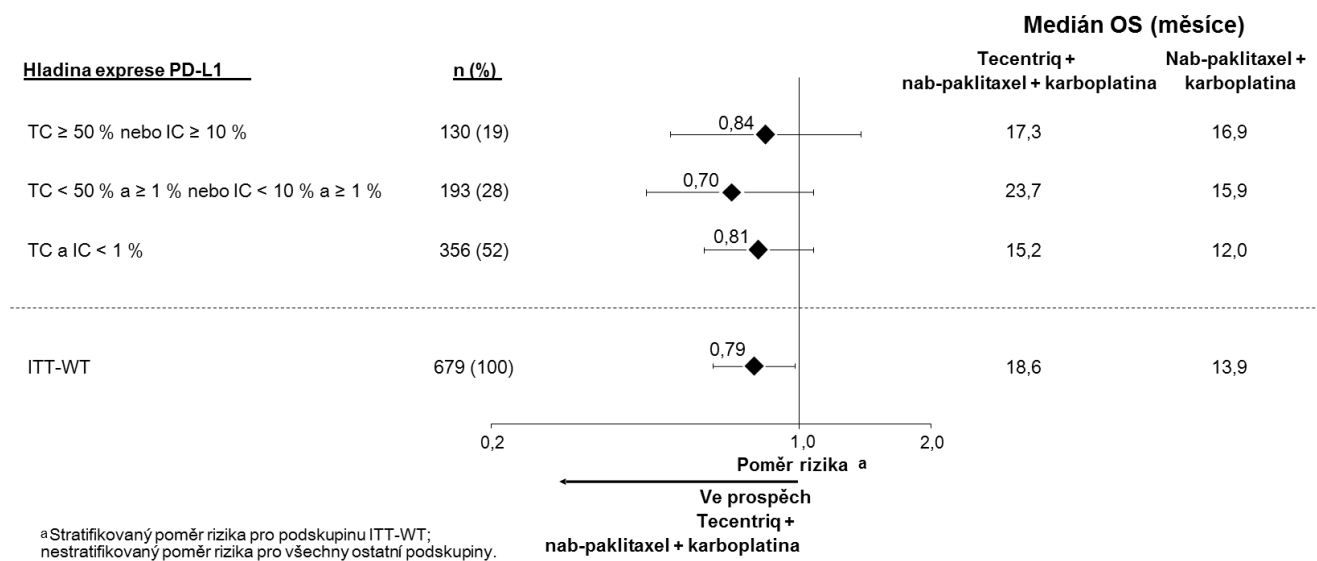
[^] Potvrzené ORR a DOR jsou výzkumné cílové parametry

PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours verze 1.1; CI = interval spolehlivosti; ORR = výskyt objektivní odpovědi; DOR = trvání odpovědi; OS = celkové přežití

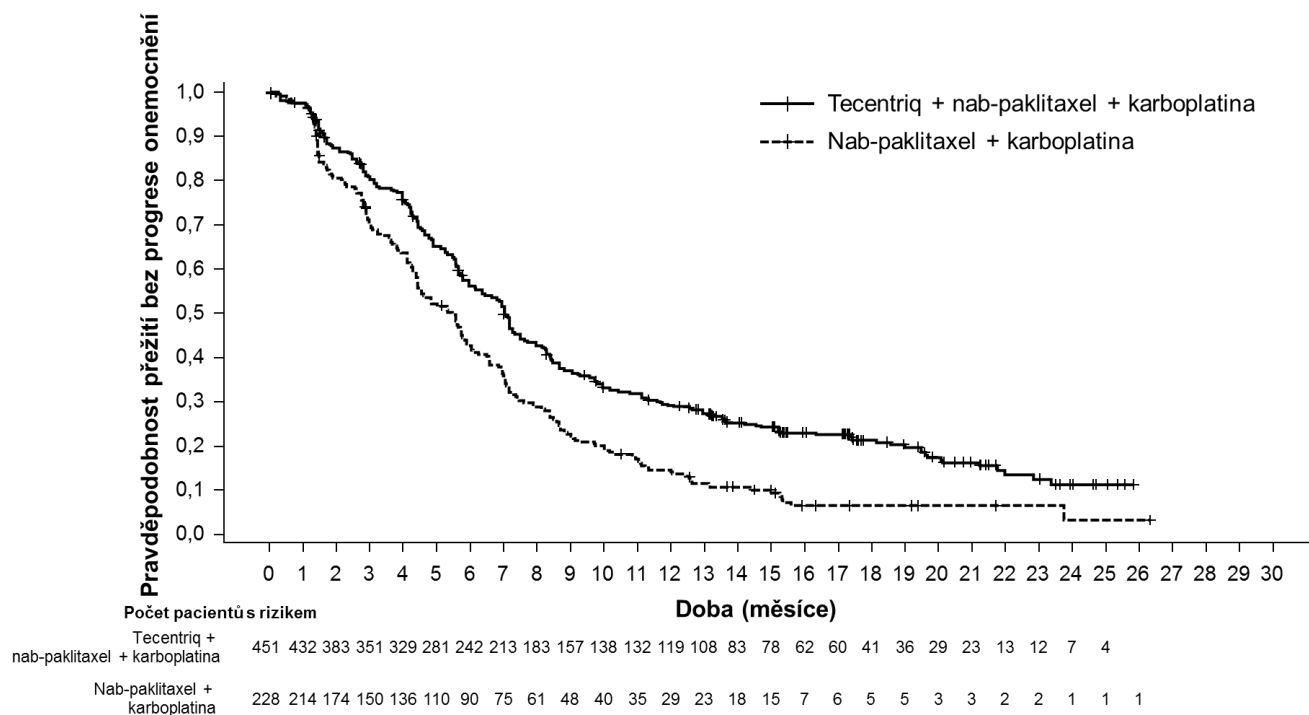
Obrázek 6: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití (IMpower130)



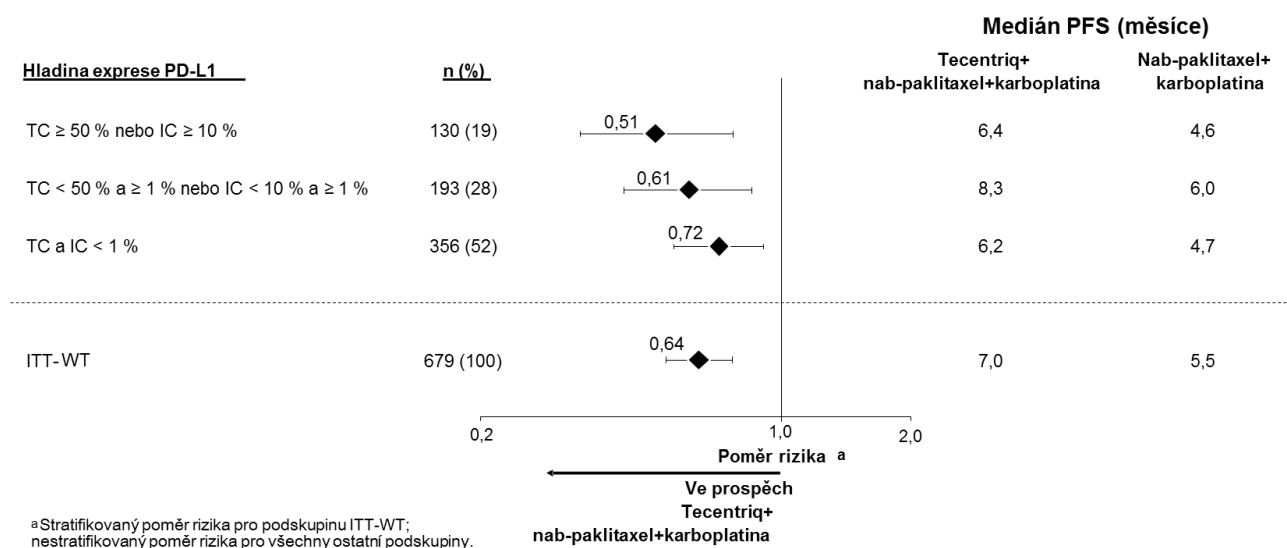
Obrázek 7: Forest plot celkového přežití podle exprese PD-L1 (IMpower130)



Obrázek 8: Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez progresce (IMpower130)



Obrázek 9: Forest plot přežití bez progresce podle exprese PD-L1 (IMpower130)



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

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

Bylo zařazeno celkem 1 225 pacientů, přičemž populace pro primární analýzu byla tvořena dle plánu analýzy prvními 850 randomizovanými pacienty. Randomizace byla stratifikována podle míry exprese PD-L1 v IC, podle počtu předchozích chemoterapeutických režimů a podle histologie. Pacienti byli randomizováni v poměru (1:1) k léčbě atezolizumabem nebo docetaxelem.

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo OS. Klíčové výsledky této studie s mediánem sledování přežití 21 měsíců jsou shrnuty v tabulce 10. Kaplan-Meierovy křivky pro OS v populaci ITT jsou předloženy na obrázku 10. Obrázek 11 shrnuje výsledky OS v ITT a podskupinách podle PD-L1 a prokazuje přínos z hlediska OS u atezolizumabu ve všech podskupinách včetně těch s expresí PD-L1 < 1 % v TC a IC.

Tabulka 10: Souhrn účinnosti v populaci pro primární analýzu (všichni zařazení)* (OAK)

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

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

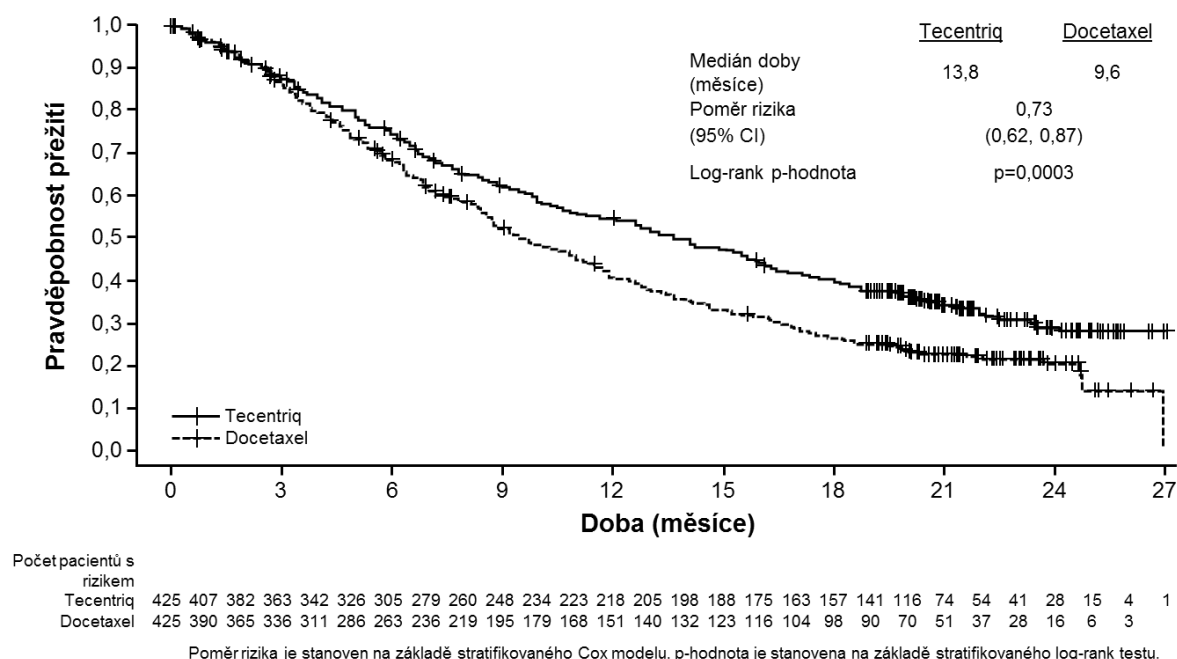
* Populace pro primární analýzu se skládá z prvních 850 randomizovaných pacientů.

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

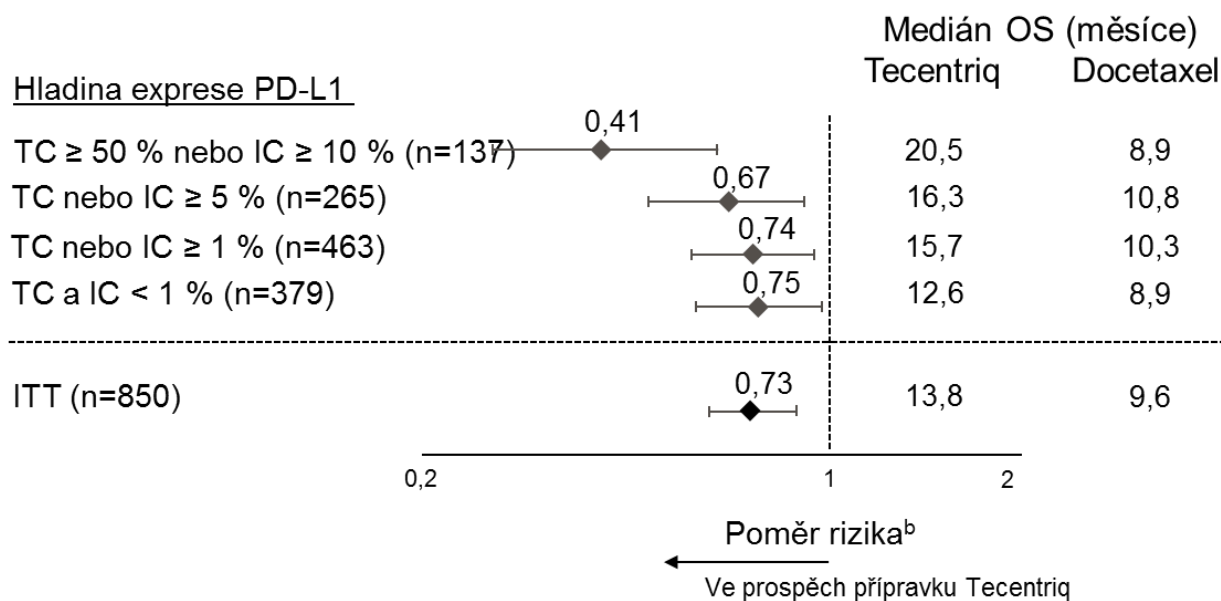
** Vychází ze stratifikovaného log-rank testu

*** Vychází z odhadů Kaplan-Meierovy křivky

Obrázek 10: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití v populaci pro primární analýzu (všichni účastníci) (OAK)



Obrázek 11: Forest plot celkového přežití podle exprese PD-L1 v populaci pro primární analýzu (OAK)



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

U atezolizumabu bylo ve srovnání s docetaxelem pozorováno zlepšení OS jak u pacientů s neskvamózním NSCLC (poměr rizika [HR] 0,73, 95% CI: 0,60; 0,89; medián OS 15,6 oproti 11,2 měsíců u atezolizumabu, respektive docetaxelu), tak u pacientů se skvamózním NSCLC (HR 0,73,

95% CI: 0,54; 0,98; medián OS 8,9 oproti 7,7 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu). Pozorované zlepšení OS bylo prokázáno konzistentně napříč podskupinami pacientů včetně těch s mozkovými metastázami při zařazení (HR 0,54, 95% CI: 0,31; 0,94; medián OS 20,1 oproti 11,9 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu) a pacientů, kteří nikdy nekouřili (HR 0,71, 95% CI: 0,47; 1,08; medián OS 16,3 oproti 12,6 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu). Avšak u pacientů s EGFR mutacemi nebylo zlepšení OS u atezolizumabu ve srovnání s docetaxelem prokázáno (HR 1,24, 95% CI: 0,71; 2,18; medián OS 10,5 oproti 16,2 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu).

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

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

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

Malobuněčný karcinom plic

IMpower133 (GO30081): Randomizovaná studie fáze I/III u pacientů s extenzivním stádiem SCLC bez předchozí chemoterapie, v kombinaci s karboplatinou a etoposidem

Randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie IMpower133 fáze I/III byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s karboplatinou a etoposidem u pacientů s extenzivním stádiem SCLC (ES-SCLC) bez předchozí chemoterapie.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivními nebo neléčenými metastázami CNS; po předchozím autoimunitním onemocnění; po očkování živou, oslabenou vakcínou během 4 týdnů před randomizací; po podání systémových imunosupresivních přípravků během 1 týdne před randomizací. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po 1. dnu 1. cyklu, a pak každých 9 týdnů. Pacienti splňující zadaná kritéria, kteří souhlasili s léčbou po progresi onemocnění, absolvovali hodnocení nádoru každých 6 týdnů do ukončení léčby.

Celkem bylo zařazeno 403 pacientů, kteří byli randomizováni (1 : 1) do skupin s léčebnými režimy popsány v tabulce 11. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, výkonnostního stavu ECOG a přítomnosti mozkových metastáz.

Tabulka 11: Intravenózní léčebné režimy (IMpower133)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři 21denní cykly)	Udržovací léčba (21denní cykly)
A	atezolizumab (1 200 mg) ^a + karboplatina (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1 200 mg) ^a
B	placebo + karboplatina (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

^a Atezolizumab byl podáván do ztráty klinického přínosu podle úsudku zkoušejícího lékaře

^b Karboplatina a etoposid byly podávány do absolvování 4 cyklů nebo progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity podle toho, co nastalo dříve

^c Etoposid byl podáván ve dnech 1, 2 a 3 každého cyklu

Demografické charakteristiky a výchozí onemocnění pro studijní populaci byly dobře vyváženy mezi léčebnými rameny. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 26 až 90 let), 10 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Většina pacientů byli muži (65 %), běloši (80 %) a 9 % mělo mozkové metastázy a většina pacientů byli kuřáci či bývalí kuřáci (97 %). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (35 %) nebo 1 (65 %).

Medián doby sledování přežití pacientů v době primární analýzy byl 13,9 měsíce. Bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení OS u atezolizumabu v kombinaci s karboplatinou a etoposidem ve srovnání s kontrolním ramenem (HR 0,70; 95% CI: 0,54; 0,91; medián OS 12,3 měsíce vs. 10,3 měsíce). Ve výzkumné závěrečné analýze OS s delším následným sledováním (medián: 22,9 měsíce) byl medián OS pro obě ramena ve srovnání s primární analýzou OS nezměněn. Přehled výsledků PFS, ORR a DOR z primární analýzy je společně s výsledky výzkumné závěrečné analýzy OS uveden v tabulce 12. Kaplan-Meierovy křivky pro OS a PFS jsou uvedeny na obrázcích 12 a 13. Existují pouze omezené údaje o pacientech s mozkovými metastázami, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Tabulka 12: Přehled údajů pro účinnost (IMpower133)

Klíčové cílové parametry účinnosti	Rameno A (atezolizumab + karboplatina + etoposid)	Rameno B (placebo + karboplatina + etoposid)
<i>Koprimární cílové parametry</i>		
<i>Analýza OS*</i>	n = 201	n = 202
Počet úmrtí (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	12,3	10,3
95% CI	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratifikovaný poměr rizika [‡] (95% CI)	0,76 (0,60; 0,95)	
Hodnota p	0,0154***	
12měsíční OS (%)	51,9	39,0
<i>Zkoušejícím hodnocená PFS (RECIST v 1.1) **</i>	n = 201	n = 202
Počet příhod (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	5,2	4,3
95% CI	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratifikovaný poměr rizika [‡] (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Hodnota p	0,0170	
6měsíční PFS (%)	30,9	22,4
12měsíční PFS (%)	12,6	5,4
<i>Ostatní cílové parametry</i>		
<i>Zkoušejícím hodnocená ORR</i>	n = 201	n = 202
<i>(RECIST v 1.1)**^</i>		
Počet respondérů (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95% CI	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Počet úplných odpovědí (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Počet částečných odpovědí (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
<i>Zkoušejícím hodnocená DOR</i>	n = 121	n = 130
<i>(RECIST v 1.1)**^</i>		
Medián (měsíce)	4,2	3,9
95% CI	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours verze 1.1; CI = interval spolehlivosti;

ORR = výskyt objektivní odpovědi; DOR = trvání odpovědi; OS = celkové přežití

[‡] Stratifikace podle pohlaví a výkonnostního stavu ECOG

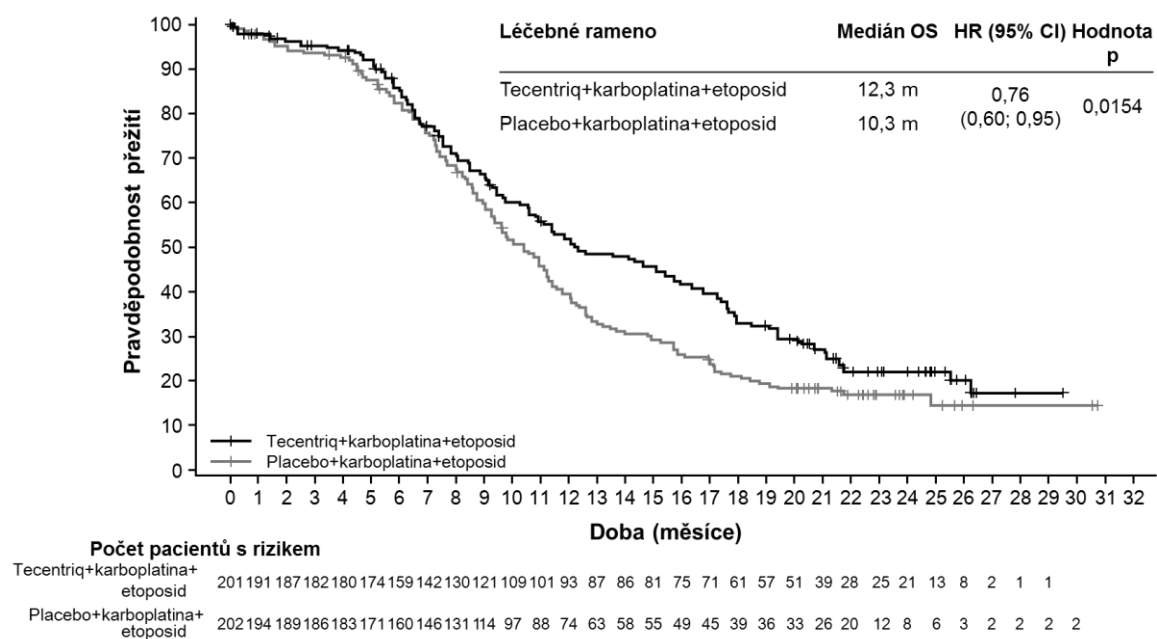
* Závěrečná výzkumná analýza OS ke dni 24. ledna 2019

** Analýzy PFS, ORR a DOR ke dni 24. dubna 2018

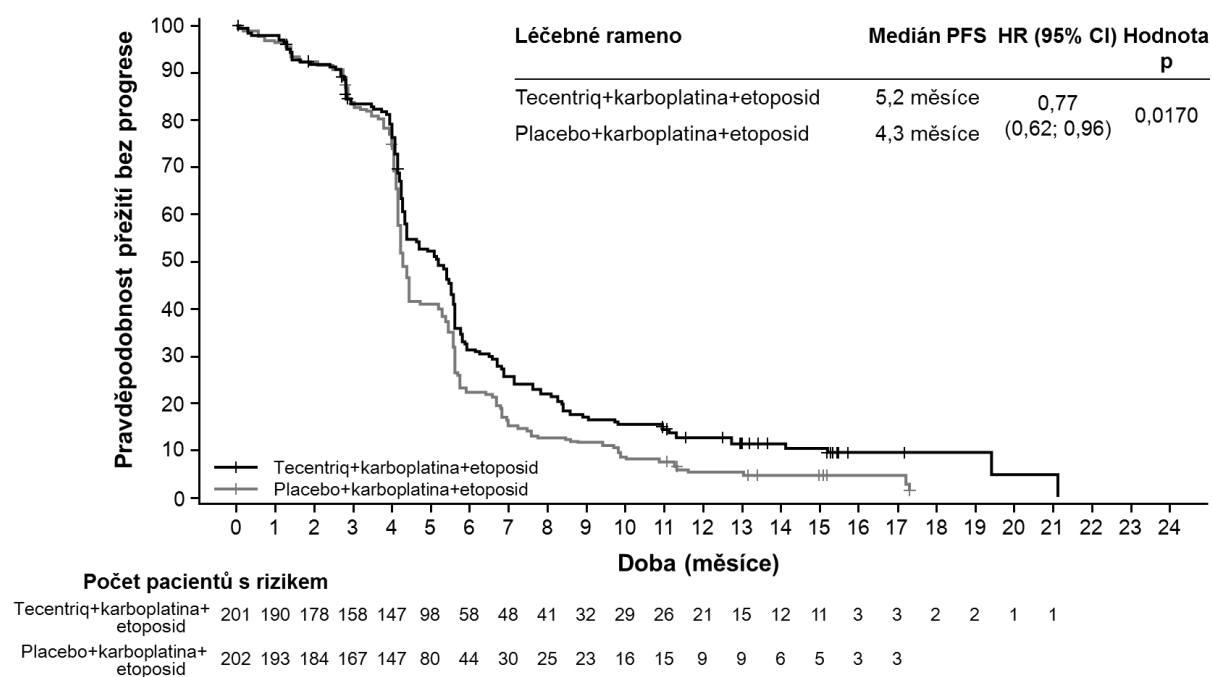
*** Pouze pro deskriptivní účely

^ Potvrzené ORR a DOR jsou výzkumné cílové parametry

Obrázek 12: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití (IMpower133)



Obrázek 13: Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez progresce (IMpower133)



Hepatocelulární karcinom

IMbrave150 (YO40245): Randomizovaná studie fáze III u pacientů s neresekovatelným HCC, kteří dříve neužívali systémovou léčbu, v kombinaci s bevacizumabem

Randomizovaná, multicentrická, mezinárodní, otevřená studie fáze III, IMbrave150, byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u pacientů s lokálně pokročilým či metastazujícím a/nebo neresekovatelným HCC bez předchozí systémové léčby. Celkem bylo zařazeno 501 pacientů, kteří byli randomizováni (2:1) do skupiny s atezolizumabem (1200 mg) a bevacizumabem 15 mg/kg podanými intravenózní infuzí každé 3 týdny, nebo do skupiny se sorafenibem 400 mg podaným perorálně dvakrát denně. Randomizace byla stratifikována podle geografického regionu, makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatálního šíření, vstupní hodnoty α -fetoproteinu (AFP) a výkonnostního stavu ECOG. Pacientům v obou ramenech byla podávána léčba až do ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti mohli ukončit léčbu atezolizumabem nebo bevacizumabem (např. z důvodu nežádoucích příhod) a pokračovat v monoterapii až do ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity spojené s tímto jedním přípravkem.

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti, jejichž onemocnění nebylo možné léčit chirurgicky anebo lokoregionálně nebo u nichž po této léčbě došlo k progresi, měli třídu Child-Pugh A, ECOG 0/1 a dříve nedostávali systémovou léčbu. Krvácení (včetně fatálních příhod) je známým nežádoucím účinkem bevacizumabu a krvácení do horní části trávicího traktu je častou a život ohrožující komplikací u pacientů s HCC. U pacientů proto bylo vyžadováno vyšetření na přítomnost varixů během 6 měsíců před léčbou a pacienti s krvácením z varixů během 6 měsíců před léčbou, s neléčenými varixy nebo neúplně léčenými varixy s krvácením nebo vysokým rizikem krvácením byli vyloučeni. Pacienti s aktivní hepatitidou B museli mít během 28 dní před zahájením studijní léčby HBV DNA < 500 IU/ml a minimálně 14 dní před vstupem do studie a po celou její dobu užívat standardní anti-HBV léčbu.

Pacienti byli také vyloučeni, pokud měli středně těžký nebo těžký ascites; jaterní encefalopatii v anamnéze; známý fibrolamelární HCC; sarkomatoidní HCC, kombinaci cholangiokarcinomu a HCC; aktivní souběžnou infekci HBV a HCV; autoimunitní onemocnění v anamnéze; dostali během 4 týdnů před randomizací živou atenuovanou vakcínu; užívali během 4 týdnů před randomizací systémovou imunostimulační léčbu nebo během 2 týdnů před randomizací systémovou imunosupresivní léčbu; s neléčenými nebo kortikosteroid-dependentními mozgovými metastázemi. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 54 týdnů po 1. dnu 1. cyklu a poté každých 9 týdnů.

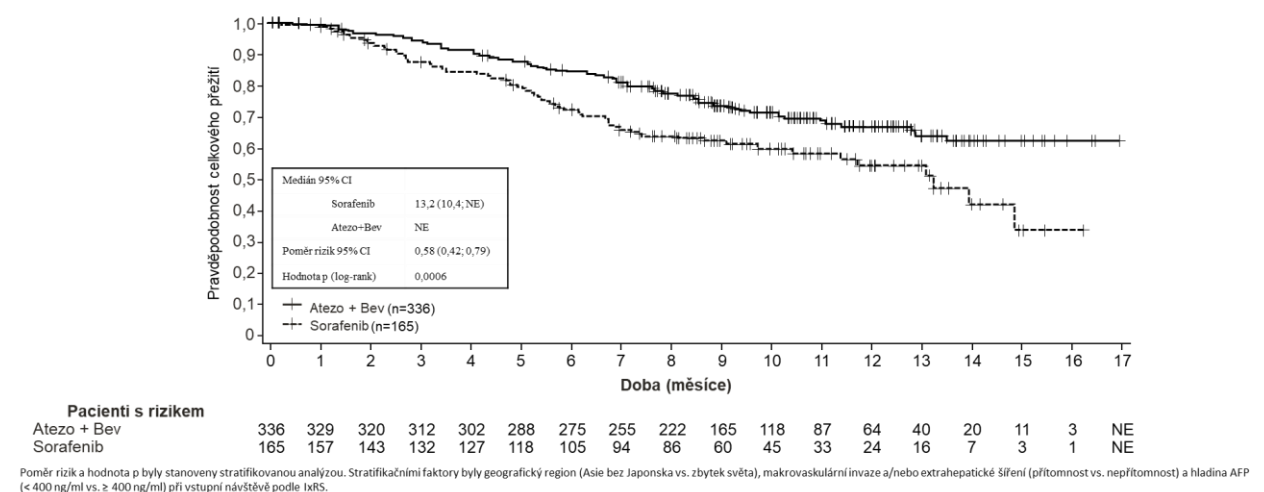
Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění studijní populace byly dobře vyváženy mezi léčebnými rameny. Medián věku byl 65 let (rozmezí: 26 až 88 let) a 83 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli Asiaté (57 %) a běloši (35 %). 40 % bylo z Asie (mimo Japonsko) a 60 % ze zbývajících částí světa. Přibližně 75 % pacientů doprovázela makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatální šíření a 37 % mělo vstupní hodnotu AFP ≥ 400 ng/ml. Vstupní výkonnostní stav ECOG byl 0 (u 62 %) nebo 1 (u 38 %). Primárními rizikovými faktory pro rozvoj HCC byly u 48 % pacientů infekce virem hepatitidy B, u 22 % pacientů infekce virem hepatitidy C a u 31 % pacientů neviróvé onemocnění. HCC byl dle Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikován u 82 % pacientů jako stadium C, u 16 % pacientů jako stadium B a u 3 % pacientů jako stadium A.

Koprimární cílové parametry účinnosti bylo celkové přežití (OS) a přežití bez progresce (PFS) posouzené nezávisle podle kritérií RECIST v1.1. Medián přežití pacientů v době primární analýzy byl 8,6 měsíce. Údaje prokázaly statisticky významné zlepšení OS a PFS nezávisle hodnoceného podle kritérií RECIST v1.1 pro atezolizumab + bevacizumab v porovnání se sorafenibem. Statisticky významné zlepšení bylo pozorováno i pro výskyt objektivní odpovědi (ORR) posouzený nezávisle podle kritérií RECIST v1.1 a modifikovaných kritérií RECIST pro HCC (mRECIST). Přehled hlavních výsledků účinnosti je uveden v tabulce 13. Na obrázcích 14 a 15 jsou uvedeny Kaplan-Meierovy křivky OS a PFS.

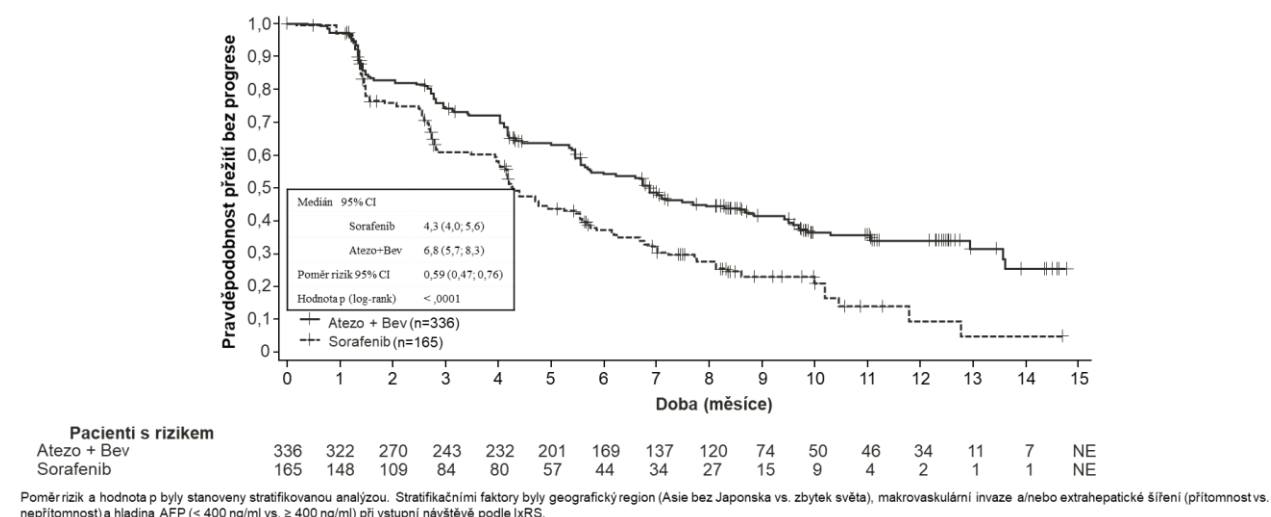
Tabulka 13: Souhrn účinnosti (IMbrave150)

Hlavní cílové parametry účinnosti	Atezolizumab + bevacizumab		Sorafenib
OS	n=336		n=165
Počet úmrtí (%)	96 (28,6 %)		65 (39,4 %)
Medián času do příhody (měsíce)	NE		13,2
95% CI	(NE, NE)		(10,4; NE)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)		0,58 (0,42; 0,79)	
Hodnota p ¹		0,0006	
6měsíční OS (%)	84,8 %		72,3 %
PFS dle hodnocení IRF, RECIST 1,1	n=336		n=165
Počet příhod (%)	197 (58,6 %)		109 (66,1 %)
Medián délky PFS (měsíce)	6,8		4,3
95% CI	(5,8; 8,3)		(4,0; 5,6)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)		0,59 (0,47; 0,76)	
Hodnota p ¹		<0,0001	
6měsíční PFS	54,5 %		37,2 %
ORR dle hodnocení IRF, RECIST 1,1	n=326		n=159
Počet potvrzených respondérů (%)	89 (27,3 %)		19 (11,9 %)
95% CI	(22,5; 32,5)		(7,4; 18,0)
Hodnota p ²		<0,0001	
Počet úplných odpovědí (%)	18 (5,5 %)		0
Počet částečných odpovědí (%)	71 (21,8 %)		19 (11,9 %)
Počet stabilních onemocnění (%)	151 (46,3 %)		69 (43,4 %)
DOR dle hodnocení IRF, RECIST 1,1	n=89		n=19
Medián v měsících	NE		6,3
95% CI	(NE, NE)		(4,7; NE)
Rozmezí (měsíce)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)
ORR dle hodnocení IRF, HCC mRECIST	n=325		n=158
Počet potvrzených respondérů (%)	108 (33,2 %)		21 (13,3 %)
95% CI	(28,1; 38,6)		(8,4; 19,6)
Hodnota p ²		<0,0001	
Počet úplných odpovědí (%)	33 (10,2 %)		3 (1,9 %)
Počet částečných odpovědí (%)	75 (23,1 %)		18 (11,4 %)
Počet stabilních onemocnění (%)	127 (39,1 %)		66 (41,8 %)
DOR dle hodnocení IRF, HCC mRECIST	n=108		n=21
Medián v měsících	NE		6,3
95% CI	(NE, NE)		(4,9; NE)
Rozmezí (měsíce)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)
[‡] Stratifikováno podle zeměpisné oblasti (Asie mimo Japonsko vs. zbytek světa), makrovaskulární invaze anebo extrahepatálního šíření (přítomnost vs. nepřítomnost), a výchozí hladiny AFP (<400 vs. ≥400 ng/ml) 1. Na základě dvoustanného stratifikovaného log-rank testu 2. Nominální hodnoty p na základě oboustranného Cochran-Mantel-Haenszelova testu + Označuje cenzorovanou hodnotu PFS = přežití bez progresu; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1,1; HCC mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma ; CI = interval spolehlivosti; ORR = výskyt objektivní odpovědi; DOR = trvání odpovědi; OS = celkové přežití; NE = nelze hodnotit			

Obrázek 14: Kaplan-Meierova křivka OS v populaci ITT (IMbrave150)



Obrázek 15: Kaplan-Meierova křivka IRF-PFS dle kritérií RECIST v1,1 v populaci ITT (IMbrave150)



Účinnost u starších pacientů

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti u pacientů ve věku ≥ 65 let a mladších pacientů, kteří byli léčeni atezolizumabem v monoterapii. Ve studii IMpower150 byl věk ≥ 65 let spojován se sníženým účinkem atezolizumabu u pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

Údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let ze studií IMpower150 a IMpower133 jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Pediatriká populace

Byla provedena multicentrická otevřená studie časně fáze s pediatrickými (< 18 let, n = 69) a mladými dospělými (18 až 30 let, n = 18) pacienty s relabujícími nebo progredujícími solidními nádory a s Hodgkinovým nebo non-Hodgkinovým lymfomem ke zhodnocení bezpečnosti a farmakokinetiky atezolizumabu. Pacienti dostávali atezolizumab v dávce 15 mg/kg podávaný intravenózně každé 3 týdny (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Zvláštní populace

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Farmakokinetické výsledky jedné multicentrické otevřené studie časně fáze s pediatrickými (< 18 let, n = 69) a mladými dospělými (18 až 30 let, n = 18) pacienty prokázaly, že clearance a distribuční objem atezolizumabu jsou srovnatelné pro pediatrické pacienty užívající atezolizumab v dávce 15 mg/kg a mladé dospělé pacienty užívající atezolizumab v dávce 1 200 mg každé 3 týdny po normalizaci podle tělesné hmotnosti vzhledem k nižší expozici při nižší tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů. Tyto rozdíly nesouvisely se snížením koncentrací atezolizumabu pod cílovou terapeutickou expozicí. Údaje pro děti < 2 let jsou omezené, a proto nelze dospět k žádným konečným závěrům.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u pacientů s poruchou jaterních funkcí. V analýze populační farmakokinetiky nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v clearance atezolizumabu u pacientů s lehkou poruchou jaterních funkcí (bilirubin ≤ ULN a AST > ULN nebo bilirubin > 1,0 až 1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST) nebo středně těžkou poruchou jaterních funkcí (bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN a jakákoliv hodnota AST) v porovnání s pacienty s normálními jaterními funkcemi (bilirubin a AST ≤ ULN). Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí (bilirubin > 3násobek ULN a jakákoliv hodnota AST). Porucha funkce jater byla definovaná podle kritérií jaterní dysfunkce National Cancer Institute–Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) (viz bod 4.2). Vliv těžké poruchy funkce jater (bilirubin > 3násobek ULN a jakákoli hodnota AST) na farmakokinetiku atezolizumabu není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity stanovující kancerogenní potenciál atezolizumabu.

Mutagenita

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

Fertilita

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

Teratogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Ledová kyselina octová
Sacharóza
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána až na dobu 24 hodin při teplotě $\leq 30\text{ °C}$ a až na dobu 30 dnů při 2 °C až 8 °C od doby přípravy.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ °C}$), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (sklo třídy I) s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhávacím víčkem obsahující 20 ml koncentráту pro infuzní roztok.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Tecentriq neobsahuje žádné antimikrobiální ani bakteriostatické látky a zdravotnický pracovník má při přípravě roztoku použít vhodnou aseptickou techniku, aby byla zajištěna sterilita připravovaného roztoku.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Při přípravě infuze musí být zajištěno aseptické zacházení. Příprava má být:

- provedena za aseptických podmínek vyškolenými pracovníky podle pravidel správné praxe, a to zejména v případě aseptické přípravy parenterálních přípravků.
- připravena v laminárním boxu nebo v biologicky bezpečném boxu za běžných opatření k bezpečnému zacházení s intravenózními přípravky.
- následována odpovídajícím uchováváním připraveného roztoku pro intravenózní infuzi, aby se zajistilo udržení aseptických podmínek.

Neprotrpěvejte.

Pokyny pro naředění

Z injekční lahvičky je třeba odebrat dvacet ml koncentráту přípravku Tecentriq a naředit do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

Vak má být jemně převrácen, aby se roztok promíchal a zabránilo se napěnění. Jakmile je infuze připravena, má být podána okamžitě (viz bod 6.3).

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

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

Nepodávejte jiné léčivé přípravky současně pomocí stejné infuzní linky.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1220/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 10. 2020

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

PŘÍLOHA II

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

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

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

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

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

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

Edukační program je zaměřen na zvyšování povědomí a poskytování informací o známkách a příznacích některých významných zjištěných rizik atezolizumabu, včetně imunitně mediováných reakcí - pneumonitidy, hepatitidy, kolitidy, hypothyreózy, hyperthyreózy, nedostatečnosti nadledvin, hypofyzitidy, diabetes mellitus 1. typu, neuropatie, meningoencefalitidy, pankreatitidy a reakcí spojenými s infuzí, a jak tato rizika zvládnout.

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

- Edukační materiál pro lékaře
- Karta pacienta

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

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

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

• **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

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

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem dalšího hodnocení účinnosti atezolizumabu při léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, předloží držitel rozhodnutí o registraci (MAH) závěrečné výsledky OS studie IMvigor 210.	Předložení výsledků studie: 31. prosince 2020
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem zhodnocení účinnosti atezolizumabu v monoterapii versus atezolizumab plus karboplatina/gemcitabin versus placebo plus cisplatina/gemcitabin u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří jsou vhodnými nebo nevhodnými pacienty pro léčbu platinou, držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží závěrečný CSR studie IMvigor130.	Předložení výsledků studie: 31. července 2021

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tecentriq 840 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 14ml injekční lahvička s koncentrátem obsahuje atezolizumabum 840 mg.

Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
840 mg/14 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Injekční lahvičku neprotřepávejte

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1220/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tecentriq 840 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumabum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

840 mg/14 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Injekční lahvičku neprotřepávejte

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1220/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tecentriq 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumabum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1200 mg/20 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele
Tecentriq 840 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumabum

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

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je přípravek Tecentriq a k čemu se používá

Co je přípravek Tecentriq

Přípravek Tecentriq je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku atezolizumab.

- Patří do skupiny léků nazvaných „monoklonální protilátky“.
- Monoklonální protilátky jsou typem bílkovin vytvořených tak, aby rozpoznávaly konkrétní cíle v těle a navázaly se na ně.
- Tato protilátka může pomoci Vašemu imunitnímu systému bojovat s nádorovým onemocněním.

K čemu se přípravek Tecentriq používá

Přípravek Tecentriq se používá k léčbě dospělých s:

- určitým druhem nádorového onemocnění močového měchýře nazvaným uroteliální karcinom
- určitým druhem plicního nádorového onemocnění nazvaným nemalobuněčný karcinom plic
- určitým druhem nádorového onemocnění prsu nazvaným triple negativní karcinom prsu.

Přípravek Tecentriq se podává pacientům, kterým se nádorové onemocnění rozšířilo do dalších částí těla nebo se vrátilo zpět po předchozí léčbě.

Přípravek Tecentriq může být podáván s dalšími protinádorovými léky. Je důležité, abyste si přečetl(a) i příbalové informace dalších přípravků k léčbě nádorového onemocnění, které můžete dostávat. Pokud máte nějaké otázky ohledně těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

Jak přípravek Tecentriq působí

Přípravek Tecentriq působí tak, že se naváže na konkrétní bílkovinu ve Vašem těle nazvanou “ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1)”. Tato bílkovina potlačuje činnost imunitního (obránného) systému v těle, tím chrání nádorové buňky před zabitím imunitními buňkami. Tím, že se přípravek Tecentriq naváže na tuto bílkovinu, pomáhá imunitnímu systému v boji s Vaším nádorovým onemocněním.

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

Přípravek Tecentriq Vám nesmí být podán

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

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

Upozornění a opatření

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

- máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá vlastní buňky)
- Vám bylo řečeno, že se Vaše nádorové onemocnění rozšířilo do mozku
- u Vás v minulosti došlo k zánětu plic (nazvanému pneumonitida)
- máte, nebo jste měl(a) chronický virový zánět jater včetně žloutenky (hepatitidy) typu B (HBV) nebo žloutenky typu C (HCV)
- máte infekci virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo syndrom získané lidské imunodeficiency (AIDS)
- jste měl(a) těžké nežádoucí účinky způsobené jinou léčbou protilátkami, které pomáhají Vašemu tělu bojovat s nádorovým onemocněním
- jste dostával(a) léky povzbuzující Váš imunitní systém
- jste dostával(a) léky tlumící Váš imunitní systém
- jste dostal(a) živou, oslabenou vakcínu
- jste dostával(a) v posledních 2 týdnech léky na léčbu infekcí (antibiotika)

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

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

- zánět plic (pneumonitida): příznaky mohou zahrnovat nový nebo zhoršující se kašel, dušnost a bolest na hrudi
- zánět jater (hepatitida): příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže nebo očí, pocit na zvracení, zvracení, krvácení nebo vznik modřin, tmavou moč a bolest břicha
- zánět střev (kolitida): příznaky mohou zahrnovat průjem (vodnatou, řídkou nebo měkkou stolici), krev ve stolici a bolest břicha
- zánět štítné žlázy, nadledvin a podvěšku mozku (zvýšená nebo snížená činnost štítné žlázy, nedostatečnost nadledvin nebo zánět podvěšku mozku): příznaky mohou zahrnovat únavu, úbytek tělesné hmotnosti, nárůst tělesné hmotnosti, změny nálad, vypadávání vlasů, zácpu, závratě, bolest hlavy, nadměrnou žízeň, nadměrné močení a poruchy zraku
- cukrovka (diabetes) 1. typu včetně kyselin v krvi vytvářených v důsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza): příznaky mohou zahrnovat větší hlad nebo žízeň než obvykle, potřebu častěji močit, úbytek tělesné hmotnosti a únavu

- zánět mozku (encefalitida) nebo zánět blan pokrývajících míchu a mozek (meningitida): příznaky mohou zahrnovat ztuhlost krku, bolest hlavy, horečku, zimnici, zvracení, přecitlivělost na světlo, zmatenost a ospalost
- zánět nebo onemocnění nervů (neuropatie): příznaky mohou zahrnovat svalovou slabost a necitlivost, mravenčení rukou a nohou
- zánět slinivky břišní (pankreatitida): příznaky mohou zahrnovat bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení
- zánět srdečního svalu (myokarditida): příznaky mohou zahrnovat dušnost (zkrácený dech), sníženou odolnost vůči tělesné zátěži, pocit únavy, bolest na hrudi, otoky kotníků nebo nohou, nepravidelný srdeční tep a mdloby
- zánět ledvin (nefritida): příznaky mohou zahrnovat změny ve výdeji a barvě moči, bolest v oblasti pánve, otoky na těle a mohou vést k selhání ledvin
- zánět svalů (myositida): příznaky mohou zahrnovat svalovou slabost, únavu po chůzi nebo stání, zakopávání nebo pády a obtíže s polykáním nebo dýcháním
- závažné reakce související s infuzí (reakce vyskytující se v průběhu podávání infuze nebo během jednoho dne po jejím podání): mohou zahrnovat horečku, zimnici, dušnost a zčervenání.

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

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

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

Testy a vyšetření

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

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá podávat dětem nebo dospívajícím do 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Tecentriq nebyla v této věkové skupině dosud stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Tecentriq

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

Těhotenství a antikoncepce

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

Kojení

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek Tecentriq používá

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

Jaká dávka přípravku Tecentriq se podává

Doporučená dávka přípravku je:

- 840 miligramů (mg) jednou za dva týdny nebo
- 1 680 miligramů (mg) jednou za čtyři týdny.

Jak se přípravek Tecentriq podává

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

Vaše první infuze bude podávána po dobu 60 minut.

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

Jak dlouho trvá léčba

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

Pokud vynecháte dávku přípravku Tecentriq

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

Pokud přestanete dostávat přípravek Tecentriq

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

Přípravek Tecentriq podávaný samostatně

V klinických studiích se samostatně podávaným přípravkem Tecentriq byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- horečka
- pocit na zvracení
- zvracení
- pocity velké únavy bez energie
- nedostatek energie
- svědění kůže
- průjem
- bolest kloubů
- vyrážka
- nechutenství
- dušnost
- infekce močových cest
- bolest zad
- kašel
- bolest ve svalech a kostech
- bolest hlavy

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- zánět plic (pneumonitida)
- nízké hladiny kyslíku, které mohou způsobit dušnost jako následek zánětu plic (hypoxie)
- bolest břicha
- zánět jater
- zvýšené jaterní enzymy (prokázané při testech), což může být známkou zánětu jater
- polykací potíže
- krevní testy prokazující nízké hladiny draslíku (hypokalemie) nebo sodíku (hyponatremie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza)
- alergická reakce (reakce související s infuzí, přecitlivělost nebo anafylaxe)
- onemocnění podobné chřipce
- zimnice
- zánět střev
- nízký počet krevních destiček, který může způsobit, že se Vám budou snadněji tvořit modřiny nebo budete krvácet
- ucpaní nosu (překrvení nosní sliznice)
- vysoká hladina cukru v krvi
- nachlazení
- bolest v ústech a hltanu
- suchá kůže
- abnormální výsledky ledvinových testů (možná porucha funkce ledvin)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- zánět slinivky břišní
- necitlivost nebo ochrnutí, což mohou být příznaky syndromu „Guillain Barré“
- zánět blan pokrývajících míchu a mozek
- nízké hladiny hormonů nadledvin
- zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza)
- cukrovka 1. typu
- zánětlivé onemocnění svalů (myozitida)

- červená, suchá, šupinatá ložiska ztlustělé kůže (lupénka)

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

- zánět srdečního svalu
- myastenia gravis – onemocnění, které může způsobit svalovou slabost
- zánět podvěsku mozkového, žlázy, která je umístěna na spodině mozku
- zánět ledvin
- zánět oka (zánět živnatky)

Přípravek Tecentriq podávaný v kombinaci s protinádorovými léky

V klinických studiích, kde byl přípravek Tecentriq podáván v kombinaci s protinádorovými léky, byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- nízký počet červených krvinek, který může způsobit únavu a dušnost
- nízký počet bílých krvinek s horečkou nebo bez horečky, což může zvýšit riziko infekce (neutropenie, leukopenie)
- nízký počet krevních destiček, což může zvyšovat náchylnost k tvoření modřin nebo krvácení (trombocytopenie)
- zácpa
- poškození nervů s možnou necitlivostí, bolestí a/nebo ztrátou motorických funkcí (periferní neuropatie)
- snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza)
- ztráta chuti k jídlu
- dušnost
- průjem
- pocit na zvracení
- svědění kůže
- vyrážka
- bolest kloubů
- pocit velké únavy
- horečka
- bolest hlavy
- kašel
- bolest ve svalech a kostech
- zvracení
- bolest zad
- nedostatek energie
- plicní infekce
- vypadávání vlasů
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- otoky horních a dolních končetin

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- krevní testy ukazující nízké hodnoty draslíku (hypokalemie) nebo sodíku (hyponatremie)
- zánět ústní dutiny nebo rtů
- chrapot (dysfonie)
- nízké hladiny hořčíku (hypomagnezemie), které mohou způsobit slabost a svalové křeče, necitlivost a bolest v rukou a nohou
- bílkovina v moči (proteinurie)
- mdloba
- zvýšené jaterní enzymy (prokázané při testech), což může být známkou zánětu jater
- změna ve vnímání chuti (dysgeuzie)

- abnormální výsledky ledvinových testů (možná porucha funkce ledvin)
- zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza)
- závratě
- reakce související s podáním infuze
- těžká infekce v krvi (sepsy)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- červená, suchá, šupinatá ložiska ztlustělé kůže (lupénka)

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Tecentriq uchovávat

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

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku lahvičky za „Použitelné do:“ nebo „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Naředěný roztok nesmí být uchováván po dobu delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě (≤ 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud je zakalený, zabarvený nebo obsahuje částice.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tecentriq obsahuje

- Léčivou látkou je atezolizumabum. Jeden ml obsahuje atezolizumabum 60 mg. Jedna 14ml injekční lahvička obsahuje atezolizumabum 840 mg.
- Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou histidin, ledová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak přípravek Tecentriq vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tecentriq je koncentrát pro infuzní roztok. Je to čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

Přípravek Tecentriq je dodáván v balení obsahujícím 1 skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Česká republika

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v říjnu 2020.

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické odborníky:

Pokyny pro naředění

Pro doporučenou dávku 840 mg: z injekční lahvičky je třeba odebrat čtrnáct ml koncentráту přípravku Tecentriq a naředit do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Pro doporučenou dávku 1 680 mg: ze dvou injekčních lahviček je třeba odebrat dvacet osm ml koncentráту přípravku Tecentriq 840 mg a naředit do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

Vak má být jemně převrácen, aby se roztok promíchal a zabránilo se napěnění. Jakmile je infuze připravena, má být podána okamžitě.

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

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

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána až na dobu 24 hodin při teplotě $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a až na dobu 30 dnů při $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ od doby přípravy.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo 8 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Způsob podání

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

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

Nepodávejte jiné léčivé přípravky současně pomocí stejné infuzní linky.

Likvidace

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

Příbalová informace: informace pro uživatele
Tecentriq 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumabum

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

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je přípravek Tecentriq a k čemu se používá

Co je přípravek Tecentriq

Přípravek Tecentriq je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku atezolizumab.

- Patří do skupiny léků nazvaných „monoklonální protilátky“.
- Monoklonální protilátky jsou typem bílkovin vytvořených tak, aby rozpoznávaly konkrétní cíle v těle a navázaly se na ně.
- Tato protilátka může pomoci Vašemu imunitnímu systému bojovat s nádorovým onemocněním.

K čemu se přípravek Tecentriq používá

Přípravek Tecentriq se používá k léčbě dospělých s:

- určitým druhem nádorového onemocnění močového měchýře nazvaným uroteliální karcinom
- určitým druhem plicního nádorového onemocnění nazvaným nemalobuněčný karcinom plic
- určitým druhem plicního nádorového onemocnění nazvaným malobuněčný karcinom plic
- určitým druhem nádorového onemocnění jater nazvaným hepatocelulární karcinom

Přípravek Tecentriq se podává pacientům, kterým se nádorové onemocnění rozšířilo do dalších částí těla nebo se vrátilo zpět po předchozí léčbě.

Přípravek Tecentriq může být podáván s dalšími protinádorovými léky. Je důležité, abyste si přečetl(a) i příbalové informace dalších přípravků k léčbě nádorového onemocnění, které můžete dostávat. Pokud máte nějaké otázky ohledně těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

Jak přípravek Tecentriq působí

Přípravek Tecentriq působí tak, že se naváže na konkrétní bílkovinu ve Vašem těle nazvanou “ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1)”. Tato bílkovina potlačuje činnost imunitního (obránného) systému v těle, tím chrání nádorové buňky před zabitím imunitními buňkami. Tím, že se přípravek Tecentriq naváže na tuto bílkovinu, pomáhá imunitnímu systému v boji s Vaším nádorovým onemocněním.

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

Přípravek Tecentriq Vám nesmí být podán

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

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

Upozornění a opatření

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

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

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

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

- zánět plic (pneumonitida): příznaky mohou zahrnovat nový nebo zhoršující se kašel, dušnost a bolest na hrudi
- zánět jater (hepatitida): příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže nebo očí, pocit na zvracení, zvracení, krvácení nebo vznik modřin, tmavou moč a bolest břicha
- zánět střev (kolitida): příznaky mohou zahrnovat průjem (vodnatou, řídkou nebo měkkou stolici), krev ve stolici a bolest břicha
- zánět štítné žlázy, nadledvin a podvěšku mozku (zvýšená nebo snížená činnost štítné žlázy, nedostatečnost nadledvin nebo zánět podvěšku mozku): příznaky mohou zahrnovat únavu, úbytek tělesné hmotnosti, nárůst tělesné hmotnosti, změny nálad, vypadávání vlasů, zácpu, závratě, bolest hlavy, nadměrnou žízeň, nadměrné močení a poruchy zraku
- cukrovka (diabetes) 1. typu včetně kyselin v krvi vytvářených v důsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza): příznaky mohou zahrnovat větší hlad nebo žízeň než obvykle, potřebu častěji močit, úbytek tělesné hmotnosti a únavu

- zánět mozku (encefalitida) nebo zánět blan pokrývajících míchu a mozek (meningitida): příznaky mohou zahrnovat ztuhlost krku, bolest hlavy, horečku, zimnici, zvracení, precitlivělost na světlo, zmatenost a ospalost
- zánět nebo onemocnění nervů (neuropatie): příznaky mohou zahrnovat svalovou slabost a necitlivost, mravenčení rukou a nohou
- zánět slinivky břišní (pankreatitida): příznaky mohou zahrnovat bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení
- zánět srdečního svalu (myokarditida): příznaky mohou zahrnovat dušnost (zkrácený dech), sníženou odolnost vůči tělesné zátěži, pocit únavy, bolest na hrudi, otoky kotníků nebo nohou, nepravidelný srdeční tep a mdloby
- zánět ledvin (nefritida): příznaky mohou zahrnovat změny ve výdeji a barvě moči, bolest v oblasti pánve, otoky na těle a mohou vést k selhání ledvin
- zánět svalů (myositida), příznaky mohou zahrnovat svalovou slabost, únavu po chůzi nebo stání, zakopávání nebo pády a obtíže s polykáním nebo dýcháním
- závažné reakce související s infuzí (reakce vyskytující se v průběhu podávání infuze nebo během jednoho dne po jejím podání) mohou zahrnovat horečku, zimnici, dušnost a zčervenání.

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

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

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

Testy a vyšetření

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

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá podávat dětem nebo dospívajícím do 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Tecentriq nebyla v této věkové skupině dosud stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Tecentriq

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

Těhotenství a antikoncepce

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

Kojení

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek Tecentriq používá

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

Jaká dávka přípravku Tecentriq se podává

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

Jak se přípravek Tecentriq podává

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

Vaše první infuze bude podávána po dobu 60 minut.

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

Jak dlouho trvá léčba

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

Pokud vynecháte dávku přípravku Tecentriq

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

Pokud přestanete dostávat přípravek Tecentriq

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

Přípravek Tecentriq podávaný samostatně

V klinických studiích se samostatně podávaným přípravkem Tecentriq byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- horečka
- pocit na zvracení
- zvracení
- pocity velké únavy bez energie
- nedostatek energie
- svědění kůže
- průjem
- bolest kloubů
- vyrážka
- nechutenství
- dušnost
- infekce močových cest
- bolest zad
- kašel
- bolest ve svalech a kostech
- bolest hlavy

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- zánět plic (pneumonitida)
- nízké hladiny kyslíku, které mohou způsobit dušnost jako následek zánětu plic (hypoxie)
- bolest břicha
- zánět jater
- zvýšené jaterní enzymy (prokázané při testech), což může být známkou zánětu jater
- polykací potíže
- krevní testy prokazující nízké hladiny draslíku (hypokalemie) nebo sodíku (hyponatremie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza)
- alergická reakce (reakce související s infuzí, přecitlivělost nebo anafylaxe)
- onemocnění podobné chřipce
- zimnice
- zánět střev
- nízký počet krevních destiček, který může způsobit, že se Vám budou snadněji tvořit modřiny nebo budete krvácet
- ucpaní nosu (překrvení nosní sliznice)
- vysoká hladina cukru v krvi
- nachlazení
- bolest v ústech a hltanu
- suchá kůže
- abnormální výsledky ledvinových testů (možná porucha funkce ledvin)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- zánět slinivky břišní
- necitlivost nebo ochrnutí, což mohou být příznaky syndromu „Guillain Barré“
- zánět blan pokrývajících míchu a mozek
- nízké hladiny hormonů nadledvin
- zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza)
- cukrovka 1. typu
- zánětlivé onemocnění svalů (myozitida)

- červená, suchá, šupinatá ložiska ztlustělé kůže (lupénka)

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

- zánět srdečního svalu
- myastenia gravis – onemocnění, které může způsobit svalovou slabost
- zánět podvěsku mozkového, žlázy, která je umístěna na spodině mozku
- zánět ledvin
- zánět oka (zánět živnatky)

Přípravek Tecentriq podávaný v kombinaci s protinádorovými léky

V klinických studiích, kde byl přípravek Tecentriq podáván v kombinaci s protinádorovými léky, byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- nízký počet červených krvinek, který může způsobit únavu a dušnost
- nízký počet bílých krvinek s horečkou nebo bez horečky, což může zvýšit riziko infekce (neutropenie, leukopenie)
- nízký počet krevních destiček, což může zvyšovat náchylnost k tvoření modřin nebo krvácení (trombocytopenie)
- zácpa
- poškození nervů s možnou necitlivostí, bolestí a/nebo ztrátou motorických funkcí (periferní neuropatie)
- snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza)
- ztráta chuti k jídlu
- dušnost
- průjem
- pocit na zvracení
- svědění kůže
- vyrážka
- bolest kloubů
- pocit velké únavy
- horečka
- bolest hlavy
- kašel
- bolest ve svalech a kostech
- zvracení
- bolest zad
- nedostatek energie
- plicní infekce
- vypadávání vlasů
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- otoky horních a dolních končetin

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- krevní testy ukazující nízké hodnoty draslíku (hypokalemie) nebo sodíku (hyponatremie)
- zánět ústní dutiny nebo rtů
- chrapot (dysfonie)
- nízké hladiny hořčíku (hypomagnezemie), které mohou způsobit slabost a svalové křeče, necitlivost a bolest v rukou a nohou
- bílkovina v moči (proteinurie)
- mdloba
- zvýšené jaterní enzymy (prokázané při testech), což může být známkou zánětu jater
- změna ve vnímání chuti (dysgeuzie)

- abnormální výsledky ledvinových testů (možná porucha funkce ledvin)
- zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza)
- závratě
- reakce související s podáním infuze
- těžká infekce v krvi (sepsy)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- červená, suchá, šupinatá ložiska ztlustělé kůže (lupénka)

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Tecentriq uchovávat

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

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky za „Použitelné do:“ nebo „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Naředěný roztok nesmí být uchováván po dobu delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě (≤ 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud je zakalený, zabarvený nebo obsahuje částice.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tecentriq obsahuje

- Léčivou látkou je atezolizumabum. Jeden ml obsahuje atezolizumabum 60 mg. Injekční lahvička obsahuje atezolizumabum 1200 mg (ve 20 ml).
- Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou histidin, ledová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak přípravek Tecentriq vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tecentriq je koncentrát pro infuzní roztok. Je to čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

Přípravek Tecentriq je dodáván v balení obsahujícím 1 skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Česká republika

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v říjnu 2020.

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické odborníky:

Pokyny pro naředění

Z injekční lahvičky je třeba odebrat dvacet ml koncentráту přípravku Tecentriq a naředit do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml. Vak má být jemně převrácen, aby se roztok promíchal a zabránilo se napěnění. Jakmile je infuze připravena, má být podána okamžitě.

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

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

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána až na dobu 24 hodin při teplotě $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a až na dobu 30 dnů při $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ od doby přípravy.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo 8 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Způsob podání

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

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

Nepodávejte jiné léčivé přípravky současně pomocí stejné infuzní linky.

Likvidace

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