

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 20 ml koncentrata sadrži 1200 mg atezolizumaba*.
Nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6) jedan ml otopine sadrži približno 4,4 mg atezolizumaba.

*Atezolizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo na ligand receptora programirane stanične smrti 1 (engl. *programmed death ligand 1*, PD-L1) proizvedeno Fc-inženjeringom u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma (UK) u odraslih osoba koje su prethodno primale kemoterapiju koja je sadržavala platinu ili koje se ne smatraju pogodnima za liječenje cisplatinom (vidjeti dio 5.1).

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) u odraslih osoba koje su prethodno primale kemoterapiju. Bolesnici s aktivirajućim EGFR mutacijama ili ALK-pozitivnim tumorskim mutacijama trebali su također primati ciljanu terapiju prije nego što prime Tecentriq (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Tecentriq moraju započeti i nadzirati liječnici koji imaju iskustva s liječenjem raka.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Tecentriq je 1200 mg primijenjena intravenski svaka tri tjedna.

Trajanje liječenja

Preporučuje se liječiti bolesnike lijekom Tecentriq do gubitka kliničke koristi (vidjeti dio 5.1) ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti.

Odgodene ili propuštene doze

Ako bolesnik propusti primiti planiranu dozu lijeka Tecentriq, treba je primijeniti što je prije moguće; preporučuje se ne čekati do sljedeće planirane doze. Raspored primjene mora se prilagoditi tako da se održi 3-tjedni interval između doza.

Prilagodbe doze tijekom liječenja

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka Tecentriq.

Odgoda primjene doze ili prekid liječenja (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.8)

Tablica 1: Savjeti za prilagođavanje doze kod određenih nuspojava

Nuspojava	Težina	Prilagodba liječenja
Pneumonitis	2. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan
	3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Hepatitis	2. stupnja: (ALT ili AST $> 3 - 5$ x iznad gornje granice normale [GGN] <i>ili</i> bilirubin u krvi $> 1,5 - 3$ x GGN)	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan
	3. ili 4. stupnja: (ALT ili AST > 5 x GGN <i>ili</i> bilirubin u krvi > 3 x GGN)	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Kolitis	Proljev 2. ili 3. stupnja (povećanje za ≥ 4 stolice/dan u odnosu na početnu vrijednost) <i>ili</i> Simptomatski kolitis	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg ekvivalenta prednizona na dan
	Proljev ili kolitis 4. stupnja (opasan po život; indicirana je hitna intervencija)	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq

Nuspojava	Težina	Prilagodba liječenja
Hipotireoza ili hipertireoza	Simptomatska	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq <u>Hipotireoza:</u> Liječenje se može nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače, a vrijednosti TSH-a počnu padati <u>Hipertireoza:</u> Liječenje se može nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu antitireoidnim lijekom, a funkcija štitnjače se poboljša
Insuficijencija nadbubrežne žlijezde	Simptomatska	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom
Hipofizitis	2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom
	4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Šećerna bolest tipa 1	Hiperglikemija 3. ili 4. stupnja (glukoza natašte > 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l)	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se uspostavi metabolička kontrola inzulinskom nadomjesnom terapijom
Reakcije na infuziju	1. ili 2. stupnja	Smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti njezinu primjenu. Liječenje se može nastaviti nakon što se reakcija povuče
	3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Osip	3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se osip povuče, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan
	4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq

Nuspojava	Težina	Prilagodba liječenja
Mijastenički sindrom/miastenija gravis, Guillain-Barréov sindrom i meningoencefalitis	Svi stupnjevi	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Pankreatitis	Povišenje serumskih vrijednosti amilaze ili lipaze (> 2 x GGN) 3. ili 4. stupnja ili pankreatitis 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se serumske vrijednosti amilaze i lipaze poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, ili kada se povuku simptomi pankreatitisa, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan
	4. stupnja ili rekurentni pankreatitis bilo kojeg stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq

Napomena: Stupnjevi toksičnosti u skladu su s verzijom 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4).

Liječenje lijekom Tecentriq potrebno je trajno prekinuti:

- u slučaju toksičnosti 4. stupnja, osim endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom
- u slučaju bilo kojeg rekurentnog događaja ≥ 3. stupnja težine
- ako se toksičnost povezana s liječenjem ne poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana od dana nastupa nuspojave
- ako je za liječenje toksičnosti povezane s liječenjem potrebno primjenjivati dozu kortikosteroida > 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan tijekom više od 12 tjedana od dana nastupa nuspojave.

Bolesnici koji se liječe lijekom Tecentriq moraju dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i mora ih se upoznati s rizicima liječenja lijekom Tecentriq (vidjeti i uputu o lijeku).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tecentriq u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Tecentriq u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije previše su ograničeni da bi se na temelju njih donijeli zaključci za tu populaciju.

Oštećenje funkcije jetre

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Tecentriq se nije ispitivao u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Funkcionalni ECOG status ≥ 2

Bolesnici s funkcionalnim ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom ≥ 2 nisu bili uključeni u klinička ispitivanja liječenja NSCLC-a i druge linije liječenja UK-a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Način primjene

Tecentriq je namijenjen za intravensku primjenu. Infuzije se ne smiju primijeniti kao brza ili bolusna intravenska injekcija.

Početna doza lijeka Tecentriq mora se primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, sve sljedeće infuzije mogu se primijeniti tijekom razdoblja od 30 minuta.

Za upute o razrjeđivanju i rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na atezolizumab ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Većina imunološki uzrokovanih nuspojava koje su se javile tijekom liječenja atezolizumabom povukla se uz privremeni prekid primjene atezolizumaba i uvođenje kortikosteroida i/ili potporne skrbi. Primijećene su imunološki uzrokovane nuspojave koje su zahvatile više od jednog tjelesnog sustava. Imunološki uzrokovane nuspojave povezane s primjenom atezolizumaba mogu se javiti i nakon primjene posljednje doze ovog lijeka.

Ako se sumnja na imunološki uzrokovane nuspojave, potrebno je provesti detaljnu procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i primijeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja do ≤ 1 . stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Temeljem ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika u kojih se imunološki uzrokovane nuspojave nisu mogle kontrolirati sistemskim kortikosteroidima, može se razmotriti i primjena drugih sistemskih imunosupresiva.

Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 3. stupnja koja se ponovno javi ili u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 4. stupnja, izuzev endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Imunološki uzrokovan pneumonitis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi pneumonitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa.

U slučaju pneumonitisa 2. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1 . stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1 . stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pneumonitisa 3. ili 4. stupnja.

Imunološki uzrokovan hepatitis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi hepatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa.

Vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i bilirubina treba kontrolirati prije početka liječenja atezolizumabom, povremeno tijekom liječenja i kada je indicirano na temelju kliničke procjene.

Ako događaj 2. stupnja (ALT ili AST > 3 – 5 x GGN ili bilirubin u krvi > 1,5 – 3 x GGN) potraje dulje od 5 – 7 dana, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta. Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca.

Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju događaja 3. ili 4. stupnja (ALT ili AST > 5,0 x GGN ili bilirubin u krvi > 3 x GGN).

Imunološki uzrokovan kolitis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi proljeva ili kolitisa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa.

Primjenu atezolizumaba treba odgoditi u slučaju proljeva 2. ili 3. stupnja (povećanje za ≥ 4 stolice/dan u odnosu na početnu vrijednost) ili kolitisa 2. ili 3. stupnja (simptomatskog). U slučaju proljeva ili kolitisa 2. stupnja, ako simptomi potraju > 5 dana ili se ponovno pojave, treba uvesti 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta. U slučaju proljeva ili kolitisa 3. stupnja treba započeti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju proljeva ili kolitisa 4. stupnja (opasnog po život, za koji je indicirana hitna intervencija).

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, hipofizitis i šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma endokrinopatija. Funkciju štitnjače treba provjeriti prije početka liječenja atezolizumabom i kontrolirati periodički tijekom liječenja. Treba razmotriti odgovarajuće liječenje bolesnika koji na početku liječenja imaju odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače.

Asimptomatski bolesnici s odstupanjima u nalazima testova funkcije štitnjače mogu primati atezolizumab. U slučaju simptomatske hipotireoze treba odgoditi primjenu atezolizumaba i po potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju. Izolirana hipotireoza može se liječiti nadomjesnom terapijom i bez kortikosteroida. U slučaju simptomatske hipertireoze treba odgoditi primjenu atezolizumaba i po potrebi uvesti lijek koji potiskuje funkciju štitnjače. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu, a funkcija štitnjače počne poboljšavati.

U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežne žlijezde treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalenta).

Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1 . stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje se može nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1 . stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom (ako je to potrebno).

U slučaju hipofizitisa 2. ili 3. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalenta), a po potrebi i hormonsko nadomjesno liječenje. Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1 . stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje se može nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1 . stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom (ako je to potrebno). Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju hipofizitisa 4. stupnja.

U slučaju šećerne bolesti tipa 1 treba uvesti liječenje inzulinom. U slučaju hiperglikemije ≥ 3 . stupnja (glukoza natašte > 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l) treba odgoditi primjenu atezolizumaba. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se uspostavi metabolička kontrola uz inzulinsku nadomjesnu terapiju.

Imunološki uzrokovan meningoencefalitis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je meningoencefalitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma meningitisa ili encefalitisa.

U slučaju meningitisa ili encefalitisa bilo kojeg stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Treba uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan.

Imunološki uzrokovane neuropatije

U bolesnika koji su primali atezolizumab primijećeni su mijastenički sindrom/miastenija gravis ili Guillain-Barréov sindrom, koji mogu biti opasni po život. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma motoričke i senzorne neuropatije.

U slučaju mijasteničkog sindroma/miastenije gravis ili Guillain-Barréova sindroma bilo kojeg stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Treba razmotriti uvođenje liječenja sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan prednizona ili ekvivalenta.

Imunološki uzrokovan pankreatitis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je pankreatitis, uključujući povišenja serumskih vrijednosti amilaze i lipaze (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma koji ukazuju na akutni pankreatitis.

U slučaju povišenja serumskih vrijednosti amilaze ili lipaze ≥ 3 . stupnja ($> 2 \times$ GGN) ili pankreatitisa 2. ili 3. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba te uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti kada se serumske vrijednosti amilaze i lipaze poboljšaju do ≤ 1 . stupnja unutar 12 tjedana, ili kada se povuku simptomi pankreatitisa, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pankreatitisa 4. stupnja ili rekurentnog pankreatitisa bilo kojeg stupnja.

Reakcije na infuziju

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećene su reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s reakcijama na infuziju 1. ili 2. stupnja potrebno je smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti primjenu. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u bolesnika s reakcijama na infuziju 3. ili 4. stupnja. Bolesnici s reakcijama na infuziju 1. ili 2. stupnja mogu nastaviti primati atezolizumab pod strogim nadzorom, a može se razmotriti i premedikacija antipiretikom i antihistaminicima.

Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koji su imali sljedeća stanja: autoimunu bolest u anamnezi, pneumonitis u anamnezi, aktivne moždane metastaze, infekciju virusom HIV, virusom hepatitisa B ili virusom hepatitisa C, kao ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije uključivanja u ispitivanje, sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna prije uključivanja u ispitivanje ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje.

U ispitivanja nisu bili uključeni ni bolesnici koji su imali početni funkcionalni status ≥ 2 (osim Kohorte 1 u ispitivanju GO29293 [IMvigor210], koja je uključivala bolesnike s urotelnim karcinomom koji nisu bili pogodni za liječenje cisplatinom, a imali su početni funkcionalni status ≥ 2) (vidjeti dio 5.1).

Zbog nedostatka podataka, atezolizumab u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za bolesnika.

Primjena atezolizumaba za liječenje urotelnog karcinoma u prethodno neliječenih bolesnika koji se smatraju pogodnima za liječenje cisplatinom

Početne i prognostičke značajke bolesti u populaciji iz Kohorte 1 ispitivanja IMvigor210 sveukupno su bile usporedive s onima u bolesnika iz kliničke prakse koje bi se smatralo nepogodnima za liječenje cisplatinom, ali pogodnima za liječenje kombiniranom kemoterapijom temeljenom na karboplatinu. Nema dovoljno podataka za podskupinu bolesnika koje bi se smatralo nepogodnima za bilo koji oblik kemoterapije, pa u tih bolesnika atezolizumab treba primjenjivati uz oprez, nakon pažljive procjene mogućeg omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Svi liječnici koji propisuju Tecentriq moraju biti upoznati s informacijama za liječnike i smjernicama za liječenje. Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima liječenja lijekom Tecentriq. Bolesnik će dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika, uz naputak da je uvijek mora nositi sa sobom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija između atezolizumaba i drugih lijekova. Budući da se atezolizumab eliminira iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima.

Treba izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije početka liječenja atezolizumabom jer ti lijekovi mogu utjecati na farmakodinamičku aktivnost i djelotvornost atezolizumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se primjenjivati za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava nakon uvođenja atezolizumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom i još 5 mjeseci nakon liječenja atezolizumabom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni atezolizumaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja učinaka atezolizumaba na razvoj i reprodukciju. Ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija puta PD-L1/PD-1 u mišjim modelima skotnosti može dovesti do imunološki uzrokovanog odbacivanja ploda u razvoju i tako dovesti do smrti ploda (vidjeti dio 5.3). Ovi rezultati upućuju na mogući rizik da bi zbog mehanizma djelovanja atezolizumaba njegova primjena u trudnoći mogla naškoditi plodu te tako dovesti do povećanih stopa pobačaja ili mrtvorodenja.

Poznato je da humani imunoglobulini G1 (IgG1) prolaze kroz placentalnu barijeru. Budući da je atezolizumab IgG1, može doći do njegova prijenosa s majke na plod u razvoju.

Atezolizumab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtijeva liječenje atezolizumabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se atezolizumab u majčino mlijeko. Budući da je atezolizumab monoklonsko protutijelo, očekuje se da će biti prisutan u prvom mlijeku, a u niskim koncentracijama i nakon toga. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje lijekom Tecentriq.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o mogućim učincima atezolizumaba na plodnost. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti atezolizumaba; međutim, u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza atezolizumab je pokazao reverzibilan učinak na menstruacijske cikluse pri procijenjenom AUC-u koji je bio približno 6 puta veći od AUC-a u bolesnika koji su primali preporučenu dozu (vidjeti dio 5.3). Nije bilo učinaka na reproduktivne organe mužjaka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tecentriq malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima koji osjećaju umor treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i da ne rade sa strojevima dok im se simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Tecentriq temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima u 2160 bolesnika s metastatskim UK-om i NSCLC-om. Najčešće nuspojave bile su umor (35,4%), smanjen tek (25,5%), mučnina (22,9%), dispneja (21,8%), proljev (18,6%), osip (18,6%), pireksija (18,3%), povraćanje (15,0%), artralgijska (14,2%), astenija (13,8%) i pruritus (11,3%).

Tablični prikaz nuspojava

U nastavku su nuspojave lijeka navedene prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Koriste se sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Sažetak nuspojave koje su se javile u bolesnika liječenih lijekom Tecentriq u kliničkim ispitivanjima

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	preosjetljivost
Endokrini poremećaji	
Često	hipotireoza ^a , hipertireoza ^b
Manje često	šećerna bolest ^c , insuficijencija nadbubrežne žlijezde ^d
Rijetko	hipofizitis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	smanjen tek
Često	hipokalijemija, hiponatrijemija
Poremećaji živčanog sustava	
Manje često	Guillain-Barréov sindrom ^e , neinfektivni meningitis ^f
Rijetko	neinfektivni encefalitis ^g , mijastenički sindrom ^h
Krvožilni poremećaji	
Često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	dispneja
Često	pneumonitis ⁱ , hipoksija, začepljen nos
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	mučnina, povraćanje, proljev
Često	bol u abdomenu, kolitis ^j , disfagija
Manje često	pankreatitis ^k , povišene vrijednosti lipaze,
Rijetko	povišene vrijednosti amilaze
Poremećaji jetre i žuči	
Često	povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti ALT-a
Manje često	hepatitis ^l
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip ^m , pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	artralgija
Često	mišićno-koštana bol

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija, umor, astenija
Često	reakcija na infuziju, bolest nalik gripi, zimica

^aUključuje prijavljene slučajeve hipotireoze, povišenih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, tireoiditisa, sniženih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, miksedema, odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače, akutnog tireoiditisa, sniženih vrijednosti tiroksina.

^bUključuje prijavljene slučajeve hipertireoze, povišenih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, tireoiditisa, sniženih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, endokrine oftalmopatije, egzoftalmusa, odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače, akutnog tireoiditisa, sniženih vrijednosti tiroksina.

^cUključuje prijavljene slučajeve šećerne bolesti i šećerne bolesti tipa 1.

^dUključuje prijavljene slučajeve insuficijencije nadbubrežne žlijezde, primarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde i Addisonove bolesti.

^eUključuje prijavljene slučajeve Guillain-Barréova sindroma i demijelinizirajuće polineuropatije.

^fUključuje prijavljene slučajeve meningitisa.

^gUključuje prijavljene slučajeve encefalitisa.

^hPrijavljeno u ispitivanjima koja nisu provedena u bolesnika s metastatskim UK-om i NSCLC-om. Učestalost se temelji na izloženosti 6000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima atezolizumaba.

ⁱUključuje prijavljene slučajeve pneumonitisa, plućnih infiltrata, bronhilitisa, intersticijske bolesti pluća, radijacijskog pneumonitisa.

^jUključuje prijavljene slučajeve kolitisa, autoimunog kolitisa, ishemijskog kolitisa, mikroskopskog kolitisa.

^kUključuje prijavljene slučajeve pankreatitisa i akutnog pankreatitisa.

^lUključuje prijavljene slučajeve autoimunog hepatitisa, hepatitisa, akutnog hepatitisa.

^mUključuje prijavljene slučajeve akni, ekcema, eritema, eritema vjeđe, multififormnog eritema, ekfolijacijskog osipa, osipa vjeđe, folikulitisa, furunkla, dermatitisa, akneiformnog dermatitisa, alergijskog dermatitisa, buloznog dermatitisa, ekfolijacijskog dermatitisa, kožne erupcije uzrokovane lijekom, sindroma palmarno-plantarne eritrodizestezije, osipa, eritemskog osipa, generaliziranog osipa, makularnog osipa, makulo-papularnog osipa, papularnog osipa, papuloskvamoznog osipa, pruritičkog osipa, gnojnog osipa, seboroičnog dermatitisa, ljuštenja kože, kožne toksičnosti, kožnih ulceracija, toksične kožne erupcije.

Opis odabranih nuspojava

Podaci u nastavku odražavaju izloženost atezolizumabu za klinički značajne nuspojave u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelovima 4.2 i 4.4.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

Pneumonitis se javio u 3,1% (68/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. U jednoga od tih 68 bolesnika zabilježen je smrtni ishod. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3,5 mjeseci (raspon od 3 dana do 20,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 1,5 mjeseci (raspon od 0 dana do 15,1+ mjeseca; '+' označava cenzuriranu vrijednost). Pneumonitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 10 (0,5%) bolesnika. Pneumonitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 1,6% (34/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab.

Imunološki uzrokovan hepatitis

Hepatitis se javio u 0,3% (7/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Medijan vremena do nastupa iznosio je 1,1 mjesec (raspon od 9 dana do 7,9 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 1 mjesec (raspon od 9 dana do 1,9+ mjeseci; '+' označava cenzuriranu vrijednost). Hepatitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 2 (< 0,1%) bolesnika. Hepatitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 0,2% (5/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab.

Imunološki uzrokovan kolitis

Kolitis se javio u 1,1% (23/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4 mjeseca (raspon od 15 dana do 15,2 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 1,4 mjeseca (raspon od 3 dana do 17,8+ mjeseci; '+' označava cenzuriranu vrijednost). Kolitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 5 (0,2%) bolesnika. Kolitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 0,5% (10/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Hipotireoza se javila u 4,7% (101/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,5 mjeseci (raspon od 15 dana do 31,3 mjeseca). Hipertireoza se javila u 1,7% (36/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3,5 mjeseci (raspon od 21 dana do 31,3 mjeseca).

Insuficijencija nadbubrežne žlijezde javila se u 0,3% (7/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,7 mjeseci (raspon od 3 dana do 19 mjeseci). Insuficijencija nadbubrežne žlijezde koja je zahtijevala primjenu kortikosteroida zabilježena je u 0,3% (6/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab.

Hipofizitis se javio u < 0,1% (1/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Vrijeme do nastupa u tog bolesnika iznosilo je 13,7 mjeseci.

Šećerna bolest javila se u 0,3% (6/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Vrijeme do nastupa kretalo se u rasponu od 3 dana do 6,5 mjeseci. Šećerna bolest dovela je do prekida liječenja atezolizumabom u 1 (< 0,1%) bolesnika.

Imunološki uzrokovan meningoencefalitis

Meningitis se javio u 0,1% (3/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Vrijeme do nastupa kretalo se u rasponu od 15 do 16 dana. U sva tri bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida i prekid liječenja atezolizumabom.

Encefalitis se javio u < 0,1% (2/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Vrijeme do nastupa iznosilo je 14 odnosno 16 dana. Encefalitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 1 (< 0,1%) bolesnika. Encefalitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida nastupio je u < 0,1% (1/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab.

Imunološki uzrokovane neuropatije

Guillain-Barréov sindrom i demijelinizirajuća polineuropatija javili su se u 0,2% (5/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Medijan vremena do nastupa iznosio je 7 mjeseci (raspon od 18 dana do 8,1 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 4,6 mjeseci (od 0 + dana do 8,3+ mjeseca; '+' označava cenzuriranu vrijednost). Guillain-Barréov sindrom doveo je do prekida liječenja atezolizumabom u 1 (< 0,1%) bolesnika. Guillain-Barréov sindrom koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u < 0,1% (2/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab.

Mijastenički sindrom

Miastenija gravis javila se u < 0,1% (4/6000) bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima atezolizumaba s različitim vrstama tumora. Vrijeme do nastupa kretalo se u rasponu od 20 dana do 4 mjeseca. Sva četiri bolesnika prekinula su liječenje atezolizumabom. Mijastenički sindrom/miastenija gravis koji su zahtijevali primjenu kortikosteroida javili se u < 0,1% (3/6000) bolesnika koji su primali atezolizumab.

Imunološki uzrokovan pankreatitis

Pankreatitis, uključujući povišene vrijednosti amilaze i lipaze, javio se u 0,5% (10/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab za metastatski UK i NSCLC. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,5 mjeseci (raspon od 9 dana do 16,9 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 19 dana (raspon od 3 dana do 11,2+ mjeseca; '+' označava cenzuriranu vrijednost). Pankreatitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u < 0,1% (2/2160) bolesnika koji su primali atezolizumab.

Imunogenost

U ispitivanju IMvigor210, 43,9% bolesnika imalo je pozitivan nalaz na protutijela na atezolizumab u jednoj ili više vremenskih točaka nakon primjene doze. U ispitivanju OAK (GO28915) stopa protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja iznosila je 30,4%. Sveukupno se čini da pozitivan nalaz na protutijela na lijek nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku, djelotvornost ni sigurnost.

Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se mogli donijeti zaključci o mogućem učinku neutralizirajućih protutijela.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju atezolizumabom.

U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela. ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Ligand receptora programirane stanične smrti 1 (PD-L1) može se eksprimirati na tumorskim stanicama i/ili imunskim stanicama koje infiltriraju tumor te može pridonijeti inhibiciji imunog odgovora na tumor u tumorskom mikrookruženju. Vezivanje PD-L1 za receptore PD-1 i B7.1 na T-stanicama i antigen-prezentirajućim stanicama potiskuje aktivnost citotoksičnih T-stanica, proliferaciju T-stanica i proizvodnju citokina.

Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo imunoglobulin G1 (IgG1) proizvedeno Fc-inženjeringom, koje se vezuje izravno za PD-L1 i ostvaruje dvojni blokadu receptora PD-1 i B7.1 te tako prekida inhibiciju imunog odgovora posredovanu kompleksom PD-L1/PD-1, što uključuje reaktivaciju imunog odgovora na tumor bez indukcije stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Atezolizumab ne utječe na interakciju PD-L2/PD-1 te tako omogućuje da se i dalje prenose inhibicijski signali posredovani kompleksom PD-L2/PD-1.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Trajanje liječenja

Za prethodno neliječene bolesnike liječenje lijekom Tecentriq bilo je dopušteno do progresije bolesti. Za prethodno liječene bolesnike u pivotalnim ispitivanjima liječenje lijekom Tecentriq bilo je dopušteno do gubitka kliničke koristi, koju definiraju sljedeći kriteriji:

- izostanak simptoma i znakova (uključujući pogoršanje laboratorijskih vrijednosti [npr. razvoj ili pogoršanje hiperkalcijemije]) koji ukazuju na neupitnu progresiju bolesti
- nema smanjenja ECOG funkcionalnog statusa
- izostanak tumorske progresije na kritičnim anatomskim mjestima (npr. leptomeningealna bolest) koja se ne može jednostavno zbrinuti i stabilizirati medicinskim intervencijama dopuštenima prema protokolu prije ponovljenog doziranja
- dokazi kliničke koristi prema ocjeni ispitivača

Urotelni karcinom

IMvigor211 (GO29294): Randomizirano ispitivanje u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom prethodno liječenih kemoterapijom

Otvoreno, multicentrično, međunarodno, randomizirano ispitivanje faze III (IMvigor211) provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u odnosu na kemoterapiju (vinflunin, docetaksel ili paklitaksel, prema izboru ispitivača) u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom (UK) kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu. U ovo ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su imali aktivne ili o kortikosteroidima ovisne moždane metastaze, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije uključivanja u ispitivanje te oni koji su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje. Procjene statusa tumora (tumorskog odgovora) provodile su se svakih 9 tjedana tijekom prva 54 tjedna, a zatim svakih 12 tjedana. Uzorci tumora prospektivno su se ocjenjivali kako bi se utvrdila ekspresija PD-L1 na imunostimulirajućim stanicama koje infiltriraju tumor, a dobiveni rezultati koristili su se za definiranje podskupina prema ekspresiji PD-L1 radi provedbe analiza opisanih u nastavku.

U ispitivanje je bio uključen ukupno 931 bolesnik. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje atezolizumaba ili kemoterapije. Randomizacija je bila stratificirana prema kemoterapiji (vinflunin ili taksan), statusu ekspresije PD-L1 na imunostimulirajućim stanicama koje infiltriraju tumor (< 5% ili ≥ 5%), broju prognostičkih faktora rizika (0 ili 1 – 3) i jetrenim metastazama (da ili ne). Prognostički faktori rizika uključivali su vrijeme od prethodne kemoterapije < 3 mjeseca, funkcionalni ECOG status > 0 te vrijednost hemoglobina < 10 g/dl.

Atezolizumab se primjenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna. Nije bilo dopušteno smanjivati dozu atezolizumaba. Bolesnici su se liječili do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Vinflunin se primjenjivao u dozi od 320 mg/m² intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Paklitaksel se primjenjivao u dozi od 175 mg/m² intravenskom infuzijom u trajanju od 3 sata 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Docetaksel se primjenjivao u dozi od 75 mg/m² intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Medijan trajanja liječenja među svim liječenim bolesnicima iznosio je 2,8 mjeseci u skupini liječenoj atezolizumabom, 2,1 mjesec u skupinama liječenima vinfluninom i paklitakselom te 1,6 mjeseci u skupini liječenoj docetakselom.

Demografske značajke i početne značajke bolesti u populaciji za primarnu analizu bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 67 godina (raspon: 31 – 88), a 77,1% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bila je bijele rase (72,1%), 53,9% bolesnika u skupini liječenoj kemoterapijom primalo je vinflunin, 71,4% bolesnika imalo je najmanje jedan faktor rizika za lošu prognozu, a njih 28,8% imalo je jetrene metastaze na početku ispitivanja. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (45,6%) ili 1 (54,4%). Mokraćni mjehur bio je primarno sjelo tumora u 71,1% bolesnika, dok je njih 25,4% imalo karcinom urotela gornjih mokraćnih putova. Bilo je 24,2% bolesnika koji su prethodno primali samo adjuvantnu ili neoadjuvantnu terapiju koja je sadržavala platinu i doživjeli progresiju unutar 12 mjeseci.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju IMvigor211 bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost, koje je ocjenjivao ispitivač na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST), bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR) Usporedbe OS-a između liječene i kontrolne skupine unutar populacije s najvišim stupnjem ekspresije PD-L1 (populacija IC2/3), populacije s bilo kojim stupnjem ekspresije PD-L1 (populacija IC1/2/3) te populacije predviđene za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT; svi uključeni bolesnici) testirale su se hijerarhijskim postupkom s fiksnim redoslijedom utemeljenim na stratificiranom log-rang testu pri dvostranoj razini od 5% kako slijedi: 1. korak: populacija IC2/3;

2. korak: populacija IC1/2/3; 3. korak: populacija svih uključenih bolesnika. Statistička značajnost rezultata za OS u 2. koraku i 3. koraku mogla se formalno ispitati samo ako su rezultati u prethodnom koraku bili statistički značajni.

Medijan praćenja preživljenja iznosio je 17 mjeseci. Primarna analiza ispitivanja IMvigor211 nije postigla primarnu mjeru ishoda – OS. Atezolizumab nije pokazao statistički značajan koristan učinak na preživljenje u odnosu na kemoterapiju u bolesnika s prethodno liječenim lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom. Prema unaprijed specificiranom redoslijedu za hijerarhijsko testiranje, najprije se testirala populacija IC2/3, uz HR za OS od 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21; medijan OS-a iznosio je 11,1 mjesec uz atezolizumab naspram 10,6 mjeseci uz kemoterapiju). Stratificirana log-rang p-vrijednost iznosila je 0,41, pa se rezultati u toj populaciji ne smatraju statistički značajnima. Zbog toga se nisu mogli provesti formalni testovi statističke značajnosti za OS u populaciji IC1/2/3 ni u populaciji svih uključenih bolesnika, a rezultati tih analiza smatrali bi se eksploracijskima. Ključni rezultati u populaciji svih uključenih bolesnika sažeto su prikazani u Tablici 3. Kaplan-Meierova krivulja za OS u populaciji svih uključenih bolesnika prikazana je na Slici 1.

Tablica 3: Sažetak rezultata za djelotvornost u populaciji svih uključenih bolesnika (IMvigor211)

Mjera ishoda za djelotvornost	Atezolizumab (n = 467)	Kemoterapija (n = 464)
Primarna mjera ishoda za djelotvornost		
OS		
Broj smrtnih slučajeva (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Medijan vremena do događaja (mjeseci)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratificiran [‡] omjer hazarda (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
p-vrijednost**	0,0378	
12-mjesečni OS (%)*	39,2%	32,4%
Sekundarne i eksploracijske mjere ishoda		
PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)		
Broj događaja (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Medijan trajanja PFS-a (mjeseci)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratificiran omjer hazarda (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Broj bolesnika sa stabilnom bolešću (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Medijan u mjesecima ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora.

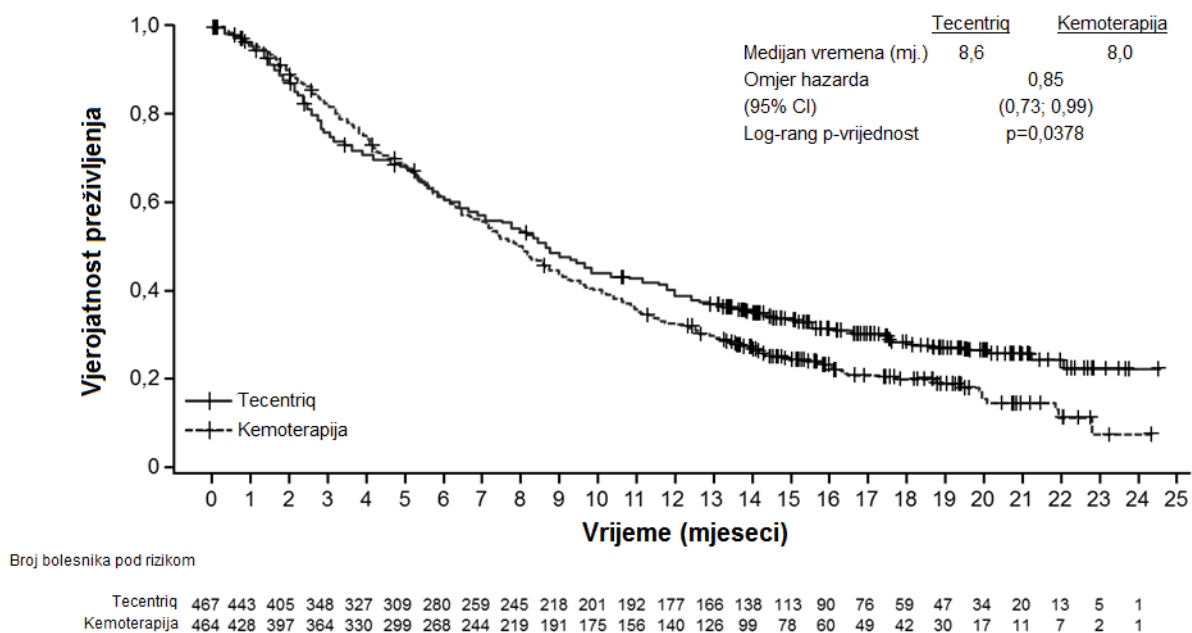
* Na temelju procjene prema Kaplan-Meierovoj metodi

‡ Stratifikacija prema kemoterapiji (vinflunin ili taksan), statusu ekspresije PD-L1 na imunskim stanicama koje infiltriraju tumor (< 5% ili ≥ 5%), broju prognostičkih faktora rizika (0 ili 1 - 3) i jetrenim metastazama (da ili ne).

** Na temelju stratificiranog log-rang testa; navodi se samo za ilustraciju; prema unaprijed specificiranoj hijerarhijskoj analizi, p-vrijednost za analizu OS-a u populaciji svih uključenih bolesnika ne može se smatrati statistički značajnom.

*** Odgovor je i dalje imalo 63% bolesnika koji su ostvarili odgovor u skupini liječenoj atezolizumabom te 21% bolesnika koji su ostvarili odgovor u skupini liječenoj kemoterapijom.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Neusporedno ispitivanje u prethodno neliječenih bolesnika s urotelnim karcinomom koji nisu pogodni za liječenje cisplatinom te u bolesnika s urotelnim karcinomom prethodno liječenih kemoterapijom

Multicentrično, međunarodno, neusporedno kliničko ispitivanje faze II s dvije kohorte (IMvigor210) provedeno je u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim UK-om (koji se još naziva i urotelnim rakom mokraćnog mjehura).

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 438 bolesnika, a imalo je dvije kohorte. Kohorta 1 uključivala je prethodno neliječene bolesnike s lokalno uznapredovalim ili metastatskim UK-om koji nisu bili pogodni ili sposobni za kemoterapiju utemeljenu na cisplatinu ili koji su doživjeli progresiju bolesti najmanje 12 mjeseci nakon liječenja neoadjuvantnim ili adjuvantnim kemoterapijskim protokolom koji je sadržavao platinu. Kohorta 2 uključivala je bolesnike koji su primili najmanje jedan kemoterapijski protokol utemeljen na platini za lokalno uznapredovali ili metastatski UK ili koji su doživjeli progresiju bolesti unutar 12 mjeseci od liječenja neoadjuvantnim ili adjuvantnim kemoterapijskim protokolom koji je sadržavao platinu.

U Kohorti 1 119 bolesnika liječeno je atezolizumabom u dozi od 1200 mg koji se primjenjivao intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do progresije bolesti. Medijan dobi iznosio je 73 godine. Većina bolesnika bili su muškarci (81%) i većina je bolesnika bila bijele rase (91%).

Kohorta 1 uključivala je 45 bolesnika (38%) s funkcionalnim ECOG statusom 0, 50 bolesnika (42%) s funkcionalnim ECOG statusom 1 i 24 bolesnika (20%) s funkcionalnim ECOG statusom 2, 35 bolesnika (29%) bez Bajorinovih faktora rizika (funkcionalni ECOG status ≥ 2 i visceralne metastaze), 66 bolesnika (56%) s jednim Bajorinovim faktorom rizika i 18 bolesnika (15%) s dva Bajorinova faktora rizika, 84 bolesnika (71%) s oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 60 ml/min) i 25 bolesnika (21%) s jetrenim metastazama.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u Kohorti 1 bila je potvrđena stopa objektivnog odgovora (ORR) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

Primarna analiza provedena je kada su svi bolesnici imali najmanje 24 tjedna praćenja. Medijan trajanja liječenja iznosio je 15,0 tjedana, dok je medijan praćenja preživljenja iznosio 8,5 mjeseci u svih uključenih bolesnika. Zabilježene su klinički relevantne stope ORR-a prema ocjeni neovisnog

ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija; međutim, kada se one usporede s unaprijed specificiranim kontrolnom stopom odgovora iz prethodnih ispitivanja od 10%, vidljivo je da nije postignuta statistička značajnost za primarnu mjeru ishoda. Potvrđen ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija iznosio je 21,9% (95% CI: 9,3; 40,0) u bolesnika s ekspresijom PD-L1 \geq 5%, 18,8% (95% CI: 10,9; 29,0) u bolesnika s ekspresijom PD-L1 \geq 1% te 19,3% (95% CI: 12,7; 27,6) u svih uključenih bolesnika. Medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj od podskupina prema ekspresiji PD-L1 niti u skupini svih uključenih bolesnika. Podaci za OS nisu bili zreli, a omjer događaja i bolesnika iznosio je približno 40%. Medijan OS-a za sve podskupine bolesnika (ekspresija PD-L1 \geq 5% i \geq 1%) i za sve uključene bolesnike iznosio je 10,6 mjeseci.

Provedena je analiza ažuriranih podataka, uz medijan praćenja preživljenja za Kohortu 1 od 17,2 mjeseca, a rezultati su sažeto prikazani u Tablici 4. Medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj od podskupina prema ekspresiji PD-L1 niti u skupini svih uključenih bolesnika.

Tablica 4: Sažetak ažuriranih rezultata za djelotvornost (Kohorta 1 iz ispitivanja IMvigor210)

	Ekspresija PD-L1 na imunskim stanicama koje infiltriraju tumor \geq 5%	Ekspresija PD-L1 na imunskim stanicama koje infiltriraju tumor \geq 1%	Svi uključeni bolesnici
Mjera ishoda za djelotvornost			
ORR (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Broj bolesnika s odgovorom (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% CI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
Trajanje odgovora (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Bolesnici s događajem (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Medijan (mjeseci) (95% CI)	NP (11,1; NP)	NP (NP)	NP (14,1; NP)
PFS (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Bolesnici s događajem (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Medijan (mjeseci) (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
Bolesnici s događajem (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Medijan (mjeseci) (95% CI)	12,3 (6,0; NP)	14,1 (9,2; NP)	15,9 (10,4; NP)
Stopa 1-godišnjeg OS-a (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora

Primarne mjere ishoda za djelotvornost u Kohorti 2 bile su potvrđen ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija te ORR prema ocjeni ispitiivača na temelju modificiranih RECIST kriterija (mRECIST). Kohorta 2 uključivala je 310 bolesnika koji su liječeni atezolizumabom u dozi od 1200 mg primijenjenim intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do gubitka kliničke koristi. Primarna analiza Kohorte 2 provedena je kada su svi bolesnici imali najmanje

24 tjedna praćenja. Ispitivanje je postiglo obje primarne mjere ishoda u Kohorti 2, pokazujući statistički značajne stope ORR-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija i prema ocjeni ispitivača na temelju modificiranih RECIST kriterija u usporedbi s unaprijed specificiranom kontrolnom stopom odgovora iz prethodnih ispitivanja od 10%.

Za Kohortu 2 provedena je i analiza uz medijan praćenja preživljenja od 21,1 mjeseca. Potvrđen ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija iznosio je 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) u bolesnika s ekspresijom PD-L1 \geq 5%, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) u bolesnika s ekspresijom PD-L1 \geq 1% te 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) u svih uključenih bolesnika. Potvrđen ORR prema ocjeni ispitivača na temelju modificiranih RECIST kriterija iznosio je 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) u bolesnika s ekspresijom PD-L1 \geq 5%, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) u bolesnika s ekspresijom PD-L1 \geq 1% te 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) u svih uključenih bolesnika. Stopa potpunog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija u populaciji svih uključenih bolesnika iznosila je 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4). U Kohorti 2 medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj od podskupina prema ekspresiji PD-L1 niti u populaciji svih uključenih bolesnika, ali je dosegnut u bolesnika s ekspresijom PD-L1 $<$ 1% (13,3 mjeseca; 95% CI: 4,2; NP). Stopa OS-a u 12 mjeseci u populaciji svih uključenih bolesnika iznosila je 37%.

Rak pluća nemalih stanica

OAK (GO28915): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om prethodno liječenih kemoterapijom

Radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u usporedbi s docetakselom u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji su doživjeli progresiju tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu, provedeno je otvoreno, multicentrično, međunarodno, randomizirano ispitivanje faze III –(OAK). U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su imali aktivne ili o kortikosteroidima ovisne moždane metastaze, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije uključivanja u ispitivanje te oni koji su primili systemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili systemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 36 tjedana, a zatim svakih 9 tjedana. Uzorci tumora prospektivno su se ocjenjivali kako bi se utvrdila ekspresija PD-L1 na tumorskim stanicama i imunskim stanicama koje infiltriraju tumor.

Ukupno je bilo uključeno 1225 bolesnika, a prvih 850 randomiziranih bolesnika uključeno je u primarnu analizu djelotvornosti, prema planu analiza. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu ekspresije PD-L1 na imunskim stanicama koje infiltriraju tumor, broju prethodnih kemoterapijskih protokola i histološkom tipu. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje atezolizumaba ili docetaksela.

Atezolizumab se primjenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna. Nije bilo dopušteno smanjivati dozu. Bolesnici su se liječili do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača. Docetaksel se primjenjivao u dozi od 75 mg/m² intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa do progresije bolesti. Medijan trajanja liječenja među svim liječenim bolesnicima iznosio je 2,1 mjesec u skupini liječenoj docetakselom te 3,4 mjeseca u skupini liječenoj atezolizumabom.

Demografske i početne značajke bolesti u populaciji za primarnu analizu bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 33 – 85), a 61% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bila je bijele rase (70%). Približno tri četvrtine bolesnika imalo je histološki nalaz neplanocelularnog karcinoma (74%), 10% bolesnika imalo je poznatu EGFR mutaciju, 0,2% imalo je poznate izmjene u redosljedu baza u genu ALK, 10% bolesnika imalo je metastaze u SŽS-u na početku ispitivanja, a većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (82%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (37%) ili 1 (63%). Sedamdeset i pet posto (75%) bolesnika prethodno je primilo samo jedan protokol temeljen na platini.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Ključni rezultati ovog ispitivanja, uz medijan praćenja preživljenja od 21 mjeseca, sažeto su prikazani u Tablici 5. Kaplan-Meierove krivulje OS-a za populaciju predviđenu za liječenje (ITT) prikazane su na Slici 2. Slika 3 sažeto prikazuje rezultate za OS u ITT populaciji i podskupinama prema ekspresiji PD-L1, pokazujući korisne učinke atezolizumaba na OS u svim podskupinama, uključujući one s ekspresijom PD-L1 < 1% na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

Tablica 5: Sažetak rezultata za djelotvornost u populaciji za primarnu analizu (svi uključeni bolesnici)* (OAK)

Mjera ishoda za djelotvornost	Atezolizumab (n = 425)	Docetaksel (n = 425)
Primarna mjera ishoda za djelotvornost		
OS		
Broj smrtnih slučajeva (%)	271 (64%)	298 (70%)
Medijan vremena do događaja (mjeseci)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratificiran ⁺ omjer hazarda (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-vrijednost ^{**}	0,0003	
12-mjesečni OS (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18-mjesečni OS (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Sekundarne mjere ishoda		
PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)		
Broj događaja (%)	380 (89%)	375 (88%)
Medijan trajanja PFS-a (mjeseci)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratificiran omjer hazarda (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)		
Broj bolesnika s odgovorom (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Medijan u mjesecima	16,3	6,2
95% CI	(10,0; NP)	(4,9; 7,6)

CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora

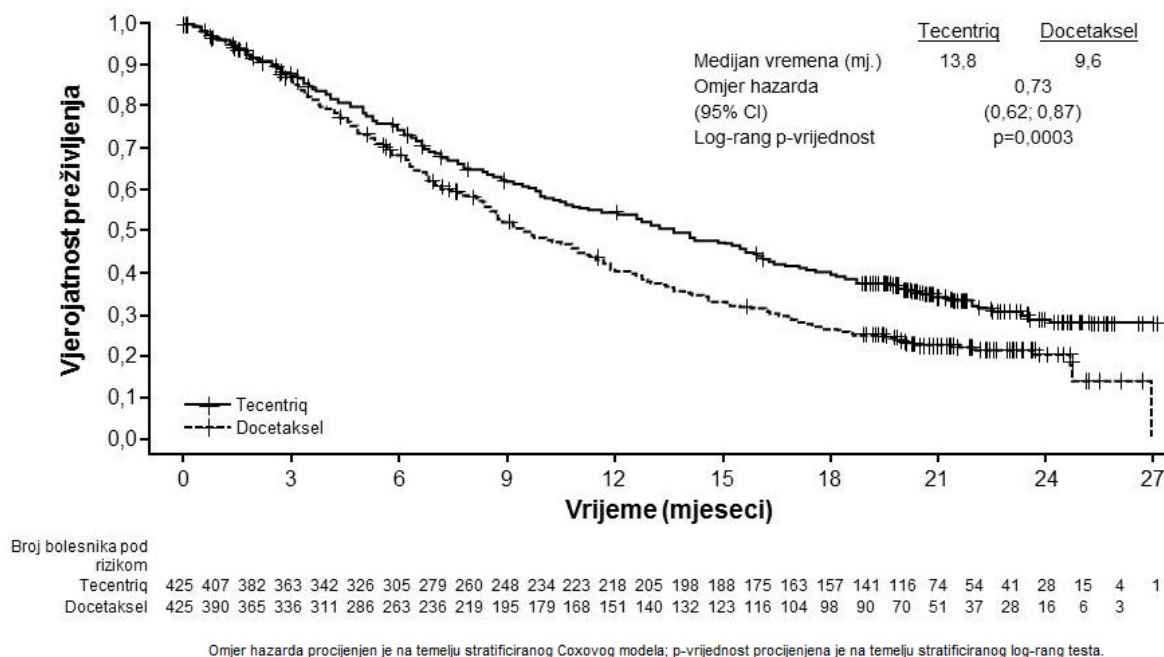
*Populaciju za primarnu analizu čini prvih 850 randomiziranih bolesnika

⁺Stratifikacija prema ekspresiji PD-L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, broju prethodnih kemoterapijskih protokola i histološkom nalazu

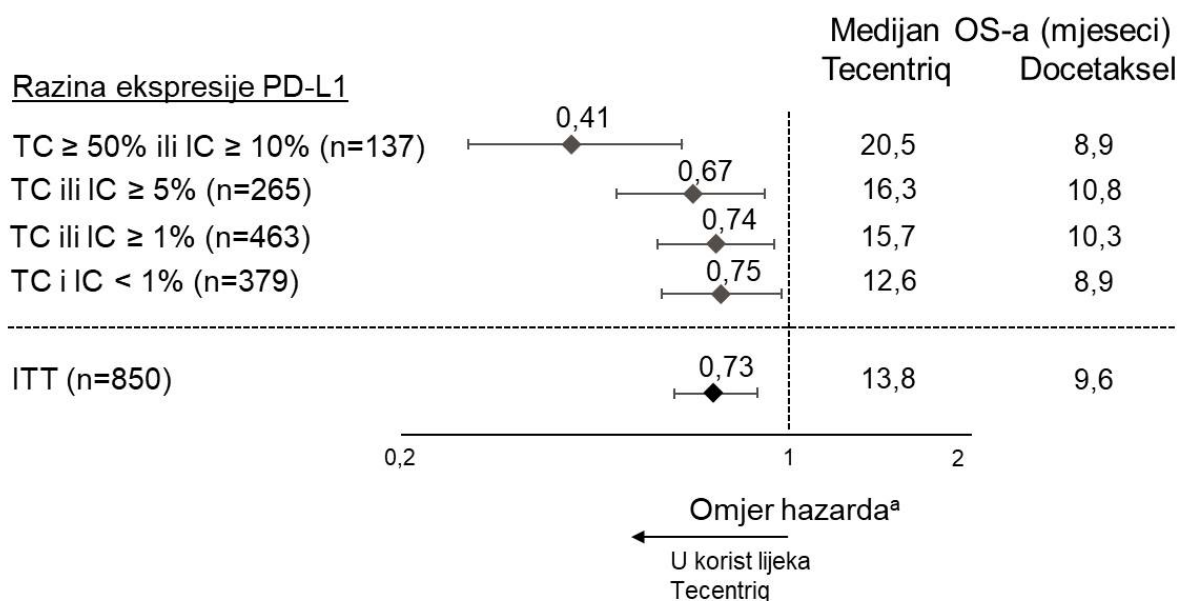
^{**}Na temelju stratificiranog log-rang testa

^{***}Na temelju procjene prema Kaplan-Meierovoj metodi

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u populaciji za primarnu analizu (svi uključeni bolesnici) (OAK)



Slika 3: Grafikon raspona pouzdanosti (engl. forest plot) za ukupno preživljenje prema ekspresiji PD-L1 u populaciji za primarnu analizu (OAK)



^a Stratificirani HR za ITT i bolesnike s ekspresijom PD-L1 na tumorskim stanicama (TC) ili imunskim stanicama koje infiltriraju tumor (IC) ≥ 1%. Nestratificirani HR za druge eksploracijske podskupine.

Poboljšanje OS-a uz atezolizumab u odnosu na docetaxel primijećeno je i u bolesnika s neplanocelularnim NSCLC-om (omjer hazarda [HR]: 0,73; 95% CI: 0,60 – 0,89; medijan OS-a: 15,6 mjeseci uz atezolizumab naspram 11,2 mjeseca uz docetaxel) i u onih s planocelularnim NSCLC-om (HR: 0,73; 95% CI: 0,54 – 0,98; medijan OS-a: 8,9 mjeseci uz atezolizumab naspram 7,7 mjeseci uz docetaxel). Primijećeno poboljšanje OS-a dosljedno se opažalo u svim podskupinama bolesnika, uključujući one koji su na početku ispitivanja imali moždane metastaze (HR: 0,54; 95% CI: 0,31 – 0,94; medijan OS-a: 20,1 mjesec uz atezolizumab naspram 11,9 mjeseci uz docetaxel) i bolesnike koji nikad nisu pušili (HR: 0,71; 95% CI: 0,47 – 1,08; medijan OS-a: 16,3 mjeseca uz atezolizumab naspram 12,6 mjeseci uz docetaxel). Međutim, u bolesnika s EGFR mutacijama nije

primijećeno poboljšanje OS-a uz atezolizumab u odnosu na docetaksel (HR: 1,24; 95% CI: 0,71 - 2,18; medijan OS-a: 10,5 mjeseci uz atezolizumab naspram 16,2 mjeseca uz docetaksel).

U usporedbi s docetakselom, uz atezolizumab je opaženo produljeno vrijeme do pogoršanja boli u prsištu koju su prijavili bolesnici, mjereno upitnikom o kvaliteti života kod raka pluća Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer*, EORTC QLQ-LC13) (HR: 0,71; 95% CI: 0,49; 1,05; medijan nije dosegnut ni u jednoj skupini). Vrijeme do pogoršanja drugih simptoma raka pluća (tj. kašlja, dispneje i/ili boli u ruci/ramenu) prema upitniku EORTC QLQ-LC13 bilo je slično uz atezolizumab i uz docetaksel. Zbog otvorenog dizajna ispitivanja, te rezultate treba tumačiti uz oprez.

POPLAR (GO28753): Randomizirano ispitivanje faze II u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om prethodno liječenih kemoterapijom

Provedeno je multicentrično, međunarodno, randomizirano, otvoreno, kontrolirano ispitivanje faze II (POPLAR) u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji su doživjeli progresiju tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu, neovisno o ekspresiji PD-L1. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje. Ukupno je 287 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje atezolizumaba (1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do gubitka kliničke koristi) ili docetaksela (75 mg/m² intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa do progresije bolesti). Randomizacija je bila stratificirana prema statusu ekspresije PD-L1 na imunskim stanicama koje infiltriraju tumor, broju prethodnih kemoterapijskih protokola i histološkom nalazu. Analiza ažuriranih podataka nakon ukupno 200 zabilježenih smrtnih ishoda i medijana praćenja preživljenja od 22 mjeseca pokazala je da je medijan OS-a u bolesnika liječenih atezolizumabom iznosio 12,6 mjeseci, a u onih koji su primali docetaksel 9,7 mjeseci (HR: 0,69; 95% CI: 0,52 – 0,92). ORR je iznosio 15,3% uz atezolizumab i 14,7% uz docetaksel, dok je medijan trajanja odgovora iznosio 18,6 mjeseci odnosno 7,2 mjeseca.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tecentriq u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje zloćudnih novotvorina (osim tumora u središnjem živčanom sustavu te novotvorina u hematopoetskom i limfoidnom tkivu) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost atezolizumabu povećavala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 1 mg/kg do 20 mg/kg, uključujući fiksnu dozu od 1200 mg svaka 3 tjedna. Populacijska analiza koja je obuhvatila 472 bolesnika opisala je farmakokinetiku atezolizumaba u rasponu doza od 1 do 20 mg/kg linearnim modelom dispozicije s dva odjeljka i eliminacijom prvog reda. Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da se stanje dinamičke ravnoteže postiže nakon 6 – 9 tjedana (2 – 3 ciklusa) ponovljenog doziranja. Sistemska akumulacija u području ispod krivulje, maksimalna koncentracija i najniža koncentracija povećale su se 1,91, 1,46 odnosno 2,75 puta.

Apsorpcija

Atezolizumab se primjenjuje u obliku intravenske infuzije. Nisu provedena ispitivanja drugih putova primjene.

Distribucija

Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da u tipičnog bolesnika volumen distribucije u središnji odjeljak iznosi 3,28 l, a volumen u stanju dinamičke ravnoteže 6,91 l.

Biotransformacija

Nisu provedena izravna ispitivanja metabolizma atezolizumaba. Protutijela se iz tijela uklanjaju prvenstveno katabolizmom.

Eliminacija

Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da klirens atezolizumaba iznosi 0,200 l/dan, a tipično terminalno poluvrijeme eliminacije je 27 dana.

Posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i analizi podataka o odgovoru na izloženost, dob (21 - 89 godina), regija, etnička pripadnost, oštećenje bubrežne funkcije, blago oštećenje jetrene funkcije, razina ekspresije PD-L1 i funkcionalni ECOG status ne utječu na farmakokinetiku atezolizumaba. Tjelesna težina, spol, pozitivan nalaz na protutijela na lijek, vrijednosti albumina i tumorsko opterećenje imaju statistički značajan, ali ne i klinički važan učinak na farmakokinetiku atezolizumaba. Ne preporučuje se prilagodba doze.

Starije osobe

Nisu provedena specifična ispitivanja atezolizumaba u starijih bolesnika. Učinak dobi na farmakokinetiku atezolizumaba ocjenjivao se u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Prema podacima za bolesnike u dobi od 21 do 89 godina (n=472), čiji je medijan dobi iznosio 62 godine, dob nije utvrđena kao značajna kovarijanta koja utječe na farmakokinetiku atezolizumaba. Nije primijećena klinički značajna razlika u farmakokinetici atezolizumaba među bolesnicima u dobi od < 65 godina (n=274), bolesnicima u dobi od 65 – 75 godina (n=152) ni bolesnicima u dobi od > 75 godina (n=46) (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se istražila farmakokinetika atezolizumaba u djece ili adolescenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena specifična ispitivanja atezolizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu pronađene klinički važne razlike u klirensu atezolizumaba u bolesnika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] 60 – 89 ml/min/1,73 m²; n=208) ili umjerenim (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²; n=116) oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Svega je nekoliko bolesnika imalo teško oštećenje bubrežne funkcije (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m²; n=8) (vidjeti dio 4.2). Učinak teškog oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku atezolizumaba nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena specifična ispitivanja atezolizumaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu pronađene klinički važne razlike u klirensu atezolizumaba između bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin ≤ GGN i AST > GGN ili bilirubin × > 1,0 – 1,5 × GGN i bilo koja vrijednost AST-a, n= 71) i onih s normalnom jetrenom funkcijom (bilirubin i AST ≤ GGN, n= 401). Nema dostupnih podataka o bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije. Oštećenje jetrene funkcije definiralo se prema kriterijima za ocjenu jetrene disfunkcije Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI) (vidjeti dio 4.2). Učinak umjerenog ili teškog oštećenja jetrene funkcije (bilirubin > 1,5 – 3 x GGN i bilo koja

vrijednost AST-a ili bilirubin > 3 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a) na farmakokinetiku atezolizumaba nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal atezolizumaba.

Mutagenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio mutageni potencijal atezolizumaba. Međutim, ne očekuje se da će monoklonska protutijela izmijeniti DNK ili kromosome.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka atezolizumaba na plodnost; međutim, ispitivanje kronične toksičnosti uključivalo je ocjenu reproduktivnih organa mužjaka i ženki makaki majmuna. Primjena atezolizumaba jedanput na tjedan ženkama majmuna, u dozi kojom je postignut procijenjeni AUC približno 6 puta veći od onoga koji se postiže u bolesnika liječenih preporučenom dozom, uzrokovala je neredovite menstruacijske cikluse i izostanak nastanka novih žutih tijela u jajnicima, ali ti su učinci bili reverzibilni. Nije bilo učinka na reproduktivne organe mužjaka.

Teratogenost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivnih ili teratogenih učinaka atezolizumaba na životinjama. Ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija puta PD-L1/PD-1 može dovesti do imunološki uzrokovanog odbacivanja ploda u razvoju i tako dovesti do smrti ploda. Primjena atezolizumaba mogla bi naškoditi plodu, uzrokujući smrt zametka/ploda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
ledena acetatna kiselina
saharoza
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine.

Razrijeđena otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom najviše 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili tijekom 8 sati na sobnoj temperaturi ($\leq 30^\circ\text{C}$) od trenutka pripreme.

S mikrobiološkog stanovišta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tipa I) s butilnim gumenim čepom, koja sadrži 20 ml otopine.

Pakiranje od jedne bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tecentriq ne sadrži antimikrobne konzervanse i treba ga pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptičke tehnike.

Ne tresti.

Upute za razrjeđivanje

Potrebno je izvući 20 ml koncentrata lijeka Tecentriq iz bočice i razrijediti ga ubrizgavanjem u PVC, polietilensku (PE) ili poliolefinску infuzijsku vrećicu volumena 250 ml koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/dl (0,9%). Nakon razrjeđivanja, jedan ml otopine trebao bi sadržavati približno 4,4 mg lijeka Tecentriq (1200 mg/270 ml). Vrećicu treba nježno preokrenuti kako bi se otopina pomiješala, a izbjeglo pjenjenje. Infuziju treba primijeniti odmah nakon pripreme (vidjeti dio 6.3).

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li čestice i jesu li promijenili boju. Otopina se ne smije upotrijebiti ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Tecentriq i intravenskih vrećica čije su površine koje dolaze u kontakt s lijekom izrađene od polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) ili poliolefina (PO). Osim toga, nisu primijećene inkompatibilnosti s ugrađenim (*in-line*) filtarskim membranama načinjenima od polietersulfona ili polisulfona ni infuzijskim setovima i drugim infuzijskim pomagalicama izrađenima od PVC-a, PE-a, polibutadiena ili poliuretana. Uporaba ugrađenih filtarskih membrana nije obavezna.

Zbrinjavanje

Odlaganje lijeka Tecentriq u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1220/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prija stavljanja lijeka Tecentriq u promet u svakoj zemlji članici nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijski medij, način distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski program namijenjen je povećanju razine svijesti i pružanju informacija o znakovima i simptomima nekih važnih utvrđenih rizika kod primjene atezolizumaba, uključujući imunološki uzrokovan pneumonitis, hepatitis, kolitis, hipotireozu, hipertireozu, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, hipofizitis, šećernu bolest tipa 1, neuropatije, meningoencefalitis, pankreatitis i reakcije na infuziju, te o tome kako liječiti te nuspojave.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj zemlji članici gdje je Tecentriq stavljen u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/skrbnici za koje se očekuje da će propisivati i primjenjivati Tecentriq imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Edukacijski materijal za liječnika
- Karticu s upozorenjima za bolesnika

Edukacijski materijal za liječnika mora sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike
- **Vodič za zdravstvene radnike** sadržavat će sljedeće ključne elemente:
 - Relevantne informacije (npr. ozbiljnost, težina, učestalost, vrijeme do nastupa, reverzibilnost, ako je primjenjivo) o sljedećim sigurnosnim problemima povezanim s primjenom lijeka Tecentriq:
 - imunološki uzrokovanom hepatitisu
 - imunološki uzrokovanom pneumonitisu
 - imunološki uzrokovanom kolitisu
 - imunološki uzrokovanom pankreatitisu
 - imunološki uzrokovanim endokrinopatijama (šećerna bolest tipa 1, hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde i hipofizitis)
 - imunološki uzrokovanim neuropatijama (Guillain-Barréov sindrom, mijastenički sindrom / miastenija gravis)
 - imunološki uzrokovanom meningoencefalitisu
 - reakcijama na infuziju
 - Opis znakova i simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava.
 - Informacije o tome kako minimizirati sigurnosne probleme odgovarajućim praćenjem i liječenjem.
 - Podsjetnik da svim bolesnicima koji primaju Tecentriq treba dati Karticu s upozorenjima za bolesnika i savjetovati im da je pokažu svim zdravstvenim radnicima koji će ih možda liječiti.
 - Podsjetnik da bolesnike/skrbnike treba educirati o simptomima imunološki uzrokovanih nuspojava i upozoriti ih da sve takve nuspojave moraju odmah prijaviti liječniku.

Kartica s upozorenjima za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Kratak uvod u atezolizumab (indikacija za primjenu i svrha kartice)
- Informacije o tome da atezolizumab može uzrokovati ozbiljne nuspojave tijekom ili nakon liječenja, koje treba odmah liječiti
- Opis glavnih znakova i simptoma sljedećih sigurnosnih problema te podsjetnik o važnosti da se odmah obavijesti nadležnog liječnika ako se takvi simptomi pojave, ako potraju ili ako se pogoršaju:
 - imunološki uzrokovan hepatitis
 - imunološki uzrokovan pneumonitis
 - imunološki uzrokovan kolitis
 - imunološki uzrokovan pankreatitis
 - imunološki uzrokovane endokrinopatije (šećerna bolest tipa 1, hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde i hipofizitis)

- imunološki uzrokovane neuropatije (Guillain-Barréov sindrom, mijastenički sindrom / miastenija gravis)
- imunološki uzrokovan meningoencefalitis
- reakcije na infuziju
- Poruku upozorenja za bolesnike o tome koliko je važno da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako se pojavi bilo koji od navedenih znakova ili simptoma i o tome koliko je važno da se ne pokušavaju sami liječiti.
- Podsjetnik za bolesnike da uvijek sa sobom moraju nositi Karticu s upozorenjima za bolesnika i da je moraju pokazati svim zdravstvenim radnicima koji će ih možda liječiti.
- Na kartici treba istaknuti i da treba navesti kontaktne podatke liječnika, a kartica mora uključivati i upozorenje za zdravstvene radnike koji će u bilo kojem trenutku liječiti bolesnika (uključujući u hitnim slučajevima) da se kod bolesnika primjenjuje Tecentriq.
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Radi dodatne ocjene djelotvornosti atezolizumaba u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom, nositelj odobrenja mora dostaviti završne rezultate za OS u ispitivanju IMvigor210.	Podnošenje rezultata ispitivanja: 30. lipnja 2019.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Radi dodatne ocjene djelotvornosti atezolizumaba u odnosu na kemoterapiju u drugoj/trećoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom, nositelj odobrenja mora dostaviti završno izvješće o kliničkom ispitivanju za ispitivanje IMvigor211.	Podnošenje rezultata ispitivanja: 31. svibnja 2019.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Radi ocjene djelotvornosti monoterapije atezolizumabom u odnosu na atezolizumab plus karboplatin/gemcitabin i u odnosu na placebo plus cisplatin/gemcitabin u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom koji nisu pogodni za liječenje platinom i onih koji jesu pogodni za liječenje platinom, nositelj odobrenja mora dostaviti završno izvješće o kliničkom ispitivanju za ispitivanje IMvigor130.	Podnošenje rezultata ispitivanja: 31. srpnja 2021.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju
atezolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s 20 ml koncentrata sadrži 1200 mg atezolizumaba.
Nakon razrjeđivanja, 1 ml otopine sadrži približno 4,4 mg atezolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: l-histidin, ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbat 20, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1200 mg/20 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu u venu nakon razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Bočica se ne smije tresti

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1220/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju
atezolizumab
Primjena u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1200 mg/20 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju atezolizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tecentriq i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Tecentriq
3. Kako se Tecentriq primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tecentriq
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tecentriq i za što se koristi

Što je Tecentriq

Tecentriq je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar atezolizumab. Pripada skupini lijekova pod nazivom monoklonska protutijela. Monoklonska protutijela su vrsta proteina oblikovana tako da prepoznaju specifičnu ciljnu tvar u tijelu i pričvrste se za nju.

Za što se Tecentriq koristi

Tecentriq se koristi za liječenje odraslih bolesnika koji imaju:

- rak koji zahvaća mokraćni mjehur i mokraćni sustav, a zove se urotelni karcinom. Tecentriq se koristi kada se taj rak:
 - proširio u druge dijelove tijela
 - vratio nakon prethodnog liječenja
 - ili ako ne možete primati liječenje cisplatinom
- rak koji zahvaća pluća, a zove se 'rak pluća nemalih stanica'. Tecentriq se koristi kada se taj rak:
 - proširio u druge dijelove tijela
 - vratio nakon prethodnog liječenja

Kako Tecentriq djeluje

Tecentriq djeluje tako da se pričvrsti za specifičan protein u Vašem tijelu, koji se zove ligand receptora programirane stanične smrti 1 (engl. *programmed death ligand 1*, PD-L1). Taj protein potiskuje imunski (obrambeni) sustav tijela i tako štiti stanice raka od napada imunskih stanica. Pričvršćivanjem za taj protein Tecentriq pomaže imunskom sustavu da se bori protiv raka.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tecentriq

Ne smijete primiti Tecentriq:

- ako ste alergični na atezolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tecentriq.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tecentriq:

- ako imate autoimunu bolest (bolest kod koje tijelo napada vlastite stanice)
- ako Vam je rečeno da se rak proširio na mozak
- ako ste ikada imali upalu pluća (koja se zove pneumonitis)
- ako imate ili ste nekada imali kroničnu virusnu infekciju jetre, uključujući hepatitis B (HBV) ili hepatitis C (HCV)
- ako imate infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS)
- ako ste nekada imali ozbiljne nuspojave uzrokovane liječenjem drugim protutijelima koja pomažu imunosnom sustavu u borbi protiv raka
- ako ste primili lijekove koji stimuliraju imunosni sustav
- ako ste primili lijekove koji potiskuju imunosni sustav
- ako ste primili živo atenuirano (oslabljeno) cjepivo

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego primite Tecentriq.

Tecentriq može uzrokovati neke nuspojave o kojima odmah morate obavijestiti svog liječnika. One mogu nastupiti tjednima ili mjesecima nakon primjene posljednje doze. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- upalu pluća (pneumonitis): simptomi mogu uključivati pojavu ili pogoršanje kašlja, nedostatak zraka i bol u prsnom košu
- upalu jetre (hepatitis): simptomi mogu uključivati žutu boju kože ili očiju, mučninu, povraćanje, krvarenje ili nastanak modrica, tamnu mokraću i bol u trbuhu
- upalu crijeva (kolitis): simptomi mogu uključivati proljev (vodenaste ili meke stolice), krv u stolici i bol u trbuhu
- upalu štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i hipofize (hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde ili hipofizitis): simptomi mogu uključivati umor, gubitak tjelesne težine, porast tjelesne težine, promjene raspoloženja, opadanje kose, zatvor, omaglicu, glavobolje, pojačanu žeđ, učestalije mokrenje i promjene vida
- šećernu bolest tipa 1, uključujući kiselinu u krvi koja nastaje zbog šećerne bolesti (dijabetička ketoacidoza): simptomi mogu uključivati pojačan osjećaj gladi ili žeđi, češću potrebu za mokrenjem, gubitak tjelesne težine i umor
- upalu mozga (encefalitis) ili upalu membrane oko kralježnične moždine i mozga (meningitis): simptomi mogu uključivati ukočenost vrata, glavobolju, vrućicu, zimicu, povraćanje, osjetljivost očiju na svjetlost, smetenost i pospanost
- upalu živaca ili tegobe sa živcima (neuropatiju): simptomi mogu uključivati slabost i utrnulost mišića, trnce u šakama i stopalima
- upalu gušterače (pankreatitis): simptomi mogu uključivati bol u trbuhu, mučninu i povraćanje
- teške reakcije na infuziju (dogadaje koji nastupaju tijekom infuzije ili unutar jednog dana nakon nje): mogu uključivati vrućicu, zimicu, nedostatak zraka i navale crvenila

Ako primijetite bilo koji od gore navedenih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.

Nemojte se pokušavati sami liječiti drugim lijekovima. Liječnik će Vam možda:

- dati druge lijekove koji će spriječiti komplikacije i ublažiti simptome
- odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka Tecentriq
- prekinuti liječenje lijekom Tecentriq

Pretrage i kontrole

Liječnik će prije liječenja provjeriti Vaše opće zdravstveno stanje. Osim toga, tijekom liječenja će se provoditi i krvne pretrage.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina. Naime, nisu poznati učinci lijeka Tecentriq u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tecentriq

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta, uključujući biljne lijekove.

Trudnoća i kontracepcija

- Obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću.
- Nećete primiti Tecentriq ako ste trudni, osim ako liječnik ne zaključi da je to neophodno. Naime, nije poznato kako Tecentriq utječe na trudnice – moguće je da bi mogao naškoditi Vašem nerođenom djetetu.
- Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju:
 - dok se liječite lijekom Tecentriq i
 - još 5 mjeseci nakon posljednje doze.
- Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Tecentriq, obavijestite o tome svog liječnika.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Tecentriq u majčino mlijeko. Pitajte svog liječnika trebate li prestati dojiti ili prekinuti liječenje lijekom Tecentriq.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tecentriq malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjećate umor, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima sve dok se ne budete osjećali bolje.

3. Kako se Tecentriq primjenjuje

Tecentriq će Vam dati Vam liječnik koji ima iskustva s liječenjem raka, u bolnici ili klinici.

Koliko lijeka Tecentriq ćete primiti

Preporučena doza je 1200 miligrama (mg) svaka tri tjedna.

Kako se Tecentriq primjenjuje

Tecentriq se primjenjuje ukapavanjem u venu (intravenska infuzija).

Prvu ćete infuziju primati tijekom 60 minuta.

- Liječnik će Vas pažljivo nadzirati tijekom prve infuzije.
- Ako tijekom prve infuzije ne doživite reakciju na infuziju, sljedeće ćete infuzije primati tijekom razdoblja od 30 minuta.

Koliko dugo traje liječenje

Liječnik će Vam nastaviti davati Tecentriq do trenutka kad od njega više ne budete imali koristi. Međutim, njegova će se primjena možda prekinuti ako nuspojave postanu prevelik problem.

Ako ste propustili dozu lijeka Tecentriq

Ako propustite doći na termin, odmah dogovorite novi. Da bi liječenje bilo potpuno učinkovito, vrlo je važno da nastavite primati infuzije.

Ako prestanete primati Tecentriq

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Tecentriq ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Naime, prekid liječenja mogao bi zaustaviti učinak ovog lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi ili pogorša bilo koja od nuspojava navedenih u nastavku. To se može dogoditi tjednima ili mjesecima nakon posljednje doze. Nemojte se pokušavati sami liječiti drugim lijekovima.

U kliničkim ispitivanjima lijeka Tecentriq prijavljene su sljedeće nuspojave:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- vrućica
- mučnina
- povraćanje
- izrazit umor i nedostatak energije (iscrpljenost)
- nedostatak energije
- svrbež kože
- proljev
- bol u zglobovima
- osip
- gubitak teka
- nedostatak zraka

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala pluća
- niske razine kisika koje mogu uzrokovati nedostatak zraka, a koje su posljedica upale pluća (pneumonitisa)
- bol u truhu
- povišene vrijednosti jetrenih enzima (vide se u nalazima pretraga) – mogu biti znak upale jetre
- otežano gutanje
- niske vrijednosti kalija (hipokalijemija) ili natrija (hiponatrijemija) u nalazima krvnih pretraga
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- nedovoljno aktivna štitnjača (hipotireoza)
- alergijska reakcija (reakcija na infuziju ili preosjetljivost)

- bolest nalik gripi
- bol u mišićima i kostima
- zimica
- prekomjerno aktivna štitnjača (hipertireoza)
- upala crijeva
- nizak broj trombocita, zbog čega možete biti skloniji nastanku modrica ili krvarenju
- začepljen nos (kongestija nosa)

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- upala jetre
- upala gušterače
- utrnulost ili paraliza – to mogu biti znakovi ‘Guillain-Barréova sindroma’
- upala membrane oko kraljeznične moždine i mozga
- niske vrijednosti hormona nadbubrežne žlijezde
- šećerna bolest tipa 1
- visoke vrijednosti lipaze – mogu biti znak upale gušterače (vide se u nalazima krvnih pretraga)

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- upala mozga
- miastenija gravis – bolest koja može uzrokovati slabost mišića
- upala hipofize (žlijezde smještene na bazi mozga)
- visoke vrijednosti amilaze – mogu biti znak upale gušterače (vidi se u nalazima krvnih pretraga)

Ako se pojavi ili pogorša bilo koja od gore navedenih nuspojava, odmah se obratite svom liječniku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tecentriq

Tecentriq će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici. Uvjeti čuvanja su sljedeći:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake ‘Rok valjanosti’ ili ‘EXP’. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.
- Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Razrijeđena otopina ne smije se čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili 8 sati na sobnoj temperaturi.
- Lijek se ne smije primijeniti ako je mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš će zdravstveni radnik baciti sve lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tecentriq sadrži

- Djelatna tvar je atezolizumab. Jedan ml sadrži 60 mg atezolizumaba. Jedna bočica sadrži 1200 mg atezolizumaba (u 20 ml).
- Drugi sastojci su L-histidin, ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 20 i voda za injekcije.

Kako Tecentriq izgleda i sadržaj pakiranja

Tecentriq je koncentrat za otopinu za infuziju. To je bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina.

Tecentriq je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ujedinjeno Kraljevstvo

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(ara Renju Unit)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

Francuska

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za razrjeđivanje

Potrebno je izvući 20 ml koncentrata lijeka Tecentriq iz bočice i razrijediti ga ubrizgavanjem u PVC, polietilensku (PE) ili poliolefinску infuzijsku vrećicu volumena 250 ml koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/dl (0,9%). Nakon razrjeđivanja, jedan ml otopine trebao bi sadržavati približno 4,4 mg lijeka Tecentriq (1200 mg/270 ml). Vrećicu treba nježno preokrenuti kako bi se otopina pomiješala, a izbjeglo pjenjenje. Infuziju treba primijeniti odmah nakon pripreme.

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li čestice i jesu li promijenili boju. Otopina se ne smije upotrijebiti ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Tecentriq i intravenskih vrećica čije su površine koje dolaze u kontakt s lijekom izrađene od polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) ili poliolefina (PO). Osim toga, nisu primijećene inkompatibilnosti s ugrađenim (*in-line*) filtarskim membranama načinjenima od polietersulfona ili polisulfona ni infuzijskim setovima i drugim infuzijskim pomagalicama izrađenima od PVC-a, PE-a, polibutadiena ili poliuretana. Uporaba ugrađenih filtarskih membrana nije obavezna.

Razrijeđena otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom najviše 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili tijekom 8 sati na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) od trenutka pripreme.

S mikrobiološkog stanovišta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

Način primjene

Tecentriq je namijenjen za intravensku primjenu. Infuzije lijeka Tecentriq ne smiju se primijeniti brзом ili bolusnom intravenskom injekcijom.

Početna doza lijeka Tecentriq mora se primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, sve iduće infuzije mogu se primijeniti tijekom razdoblja od 30 minuta.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.