

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecentriq 1200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 20 ml hætteglas med koncentrat indeholder 1200 mg atezolizumab*

Efter fortynding (se pkt. 6.6), indeholder én ml opløsning ca. 4,4 mg atezolizumab.

*Atezolizumab er et Fc-designet, humaniseret IgG1 anti-programmeret døds-ligand 1 (PD-L1) monoklonalt antistof fremstillet i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til let gullig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom:

- efter forudgående platinholdig kemoterapi eller
- hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet og hvor patientens tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 5\%$ (se pkt. 5.1).

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før end de får Tecentriq (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Tecentriq skal påbegyndes og superviseres af læge med erfaring i behandling af cancer.

PD-L1 test for patienter med urotelialt carcinom

Tidligere ubehandlede patienter med urotelialt carcinom, skal udvælges til behandling baseret på tumor ekspression af PD-L1, som skal bekræftes ved en valideret test (se pkt. 5.1).

Dosering

Anbefalet dosis af Tecentriq er 1200 mg administreret intravenøst hver tredje uge.

Varighed af behandling

Det anbefales, at patienterne behandles med TECENTRIQ indtil der ikke længere er klinisk gavn af behandlingen (se pkt. 5.1) eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles.

Forsinket eller manglende dosering

Hvis en planlagt dosis af Tecentriq ikke er givet, skal denne administreres så hurtigt som muligt. Det frarådes at vente til næste planlagte dosering. Planlægning af behandlingen kan herefter justeres for at opretholde et 3-ugers interval mellem doseringerne.

Dosisændringer under behandling

Dosisreduktion af Tecentriq frarådes.

Dosisforsinkelse eller seponering (se også pkt. 4.4 og 4.8)

Tabel 1: Anbefalinger vedrørende Tecentriq dosisændringer

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Ændringer i behandlingen
Pneumonitis	Grad 2	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 3 eller 4	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Hepatitis	Grad 2: (ALAT eller ASAT >3 til 5 gange øvre referencegrænse <i>eller</i> blod-bilirubin $>1,5$ til 3 gange øvre referencegrænse)	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grade 3 eller 4: (ALAT eller ASAT >5 gange øvre referencegrænse <i>eller</i> blod-bilirubin >3 gange øvre referencegrænse)	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Ændringer i behandlingen
Colitis	Grad 2 eller 3 diarré (≥ 4 gange så mange afføringer/dag i forhold til <i>baseline</i>) <i>eller</i> symptomatisk colitis	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 4 diarré eller colitis (livstruende; akut intervention indiceret)	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Hypothyroidisme eller hyperthyroidisme	Symptomatisk	Afbryd behandling med Tecentriq. <u>Hypothyroidisme:</u> Behandlingen kan genoptages, når symptomerne er under kontrol med thyroidsstitutionsbehandling og TSH-niveauerne falder. <u>Hyperthyroidisme:</u> Behandlingen kan genoptages, når symptomerne er under kontrol med antityroide midler, og thyroideafunktionen er i bedring.
		Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når symptomerne er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt, og patienten er stabil i substitutionsbehandling.
Binyrebarkinsufficiens	Symptomatisk	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når symptomerne er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt, og patienten er stabil i substitutionsbehandling.
Hypofysitis	Grad 2 eller 3	Afbryd behandling med Tecentriq Behandlingen kan genoptages, når symptomerne er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt, og patienten er stabil i substitutionsbehandling.
	Grad 4	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Ændringer i behandlingen
Type 1 diabetes mellitus	Grad 3 eller 4 hyperglykæmi (fastende glucose >250 mg/dl eller 13,9 mmol/l)	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når der er etableret metabolisk kontrol med insulinsubstitutionsbehandling.
Infusion-relaterede reaktioner	Grad 1 eller 2	Reducér infusionshastigheden eller afbryd infusionen. Behandlingen kan genoptages, når reaktionen er forvundet.
	Grad 3 eller 4	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Udslæt	Grad 3	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når udslættet er forsvundet og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 4	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Myastheni-syndrom/myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome og meningoencefalitis	Alle grader	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Ændringer i behandlingen
Pancreatitis	Grad 3 eller 4 stigninger i serumamylase- eller lipaseniveauer (>2 gange øvre referencegrænse) <i>eller</i> grad 2 eller 3 pancreatitis	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger, eller symptomer på pancreatitis er forsvundet, og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 4 eller enhver grad af recidiverende pancreatitis	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Myocarditis	Grad 2	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 3 eller 4	Behandling med Tecentriq seponeres permanent.
Andre immunrelaterede bivirkninger	Grad 2 eller 3	Afbryd behandlingen indtil bivirkningerne er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 4 eller gentagen grad 3	Behandling med Tecentriq seponeres permanent (bortset fra endokrinopati, der kan kontrolleres med hormonsubstitution).

NB: Toksicitetsgrader er angivet i overensstemmelse med NCI-CTCAE v.4. (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0)

Patienter i Tecentriq-behandling skal have udleveret patientkort og skal informeres om risici ved Tecentriq (se også indlægsseddel).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Tecentriqs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er dosisjustering af TECENTRIQ ikke nødvendig hos patienter i aldersgruppen ≥65 år.

Nedsat nyrefunktion

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Data fra patienter med svær nedsat nyrefunktion er for begrænsede til, at der kan drages konklusioner vedrørende denne population.

Nedsat leverfunktion

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Tecentriq er ikke undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

ECOG-performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2

Patienter med en ECOG-performancestatus ≥ 2 blev ekskluderet i kliniske studier af ikke-småcellet lungekræft og 2. linje urotelialt carcinom (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administration

Tecentriq anvendes intravenøst. Infusionerne må ikke gives intravenøst som stød- eller bolusdosis.

Startdosis af Tecentriq skal administreres over 60 minutter. Hvis første infusion er veltolereret, kan alle efterfølgende infusioner administreres over 30 minutter.

For instruktioner om fortynding og håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for atezolizumab eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, bør handelsnavn og batchnummer for det administrerede produkt altid registreres (eller angives) tydeligt i patientjournalen.

De fleste immunrelaterede bivirkninger opstået under behandling med atezolizumab var reversible når behandling med atezolizumab blev afbrudt og behandling med kortikosteroider og/eller understøttende behandling blev initieret. Der er set immunrelaterede bivirkninger, der påvirkede mere end ét kropssystem. Der kan opstå immunrelaterede bivirkninger med atezolizumab efter sidste dosis er givet.

Hvis der er formodning om immunrelaterede bivirkninger, skal der udføres grundig evaluering for at bekræfte ætiologi og udelukke andre årsager. Afhængigt af sværhedsgraden af bivirkningen, skal behandling med atezolizumab afbrydes og kortikosteroidbehandling initieres. Når bivirkningen forbedres til grad ≤ 1 , skal kortikosteroidbehandlingen nedtrappes over ≥ 1 måned. På baggrund af begrænsede data fra kliniske studier med patienter, hvis immunrelaterede bivirkninger ikke kunne kontrolleres med systemisk kortikosteroidbehandling, kan administration af andet systemisk immunsupprimerende middel overvejes.

Atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver grad 3 immunrelateret bivirkning, der recidiverer og enhver grad 4 immunrelateret bivirkning, bortset fra endokrinopati, der kan kontrolleres med hormonsubstitution (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunrelateret pneumonitis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret tilfælde af pneumonitis, også dødelige (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for symptomer på pneumonitis.

Behandling med atezolizumab bør afbrydes ved grad 2 pneumonitis, og behandling igangsættes med 1-2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Hvis symptomerne er forbedret til \leq grad 1, bør behandlingen med kortikosteroid nedtrappes over \geq 1 måned. Behandling med atezolizumab kan genoptages, hvis bivirkningen er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger, og behandling med kortikosteroid er reduceret til \leq 10 mg per dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller 4 pneumonitis.

Immunrelateret hepatitis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret tilfælde af hepatitis, nogle dødelige (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres for symptomer på hepatitis.

Aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) og bilirubin bør monitoreres inden behandlingen startes, periodisk under behandling med atezolizumab samt efter behov baseret på klinisk evaluering.

Behandling med atezolizumab bør afbrydes hvis grad 2 hændelse (ALAT eller ASAT $>$ 3-5 gange øvre referencegrænse eller blod-bilirubin $>$ 1,5 til 3 gange øvre referencegrænse) vedvarer i mere end 5 til 7 dage og behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt skal igangsættes. Hvis bivirkningen forbedres til \leq grad 1, skal behandlingen med kortikosteroid nedtrappes over \geq 1 måned.

Behandling med atezolizumab kan genoptages, hvis bivirkningen er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger og behandling med kortikosteroid er reduceret til \leq 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller grad 4 bivirkninger (ALAT eller ASAT $>$ 5,0 gange øvre referencegrænse eller blod-bilirubin $>$ 3 gange øvre referencegrænse).

Immunrelateret colitis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret tilfælde af diarré og colitis (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for symptomer på colitis.

Behandling med atezolizumab skal afbrydes ved grad 2 eller 3 diarré (\geq 4 gange så mange afføringer/dag i forhold til *baseline*) eller colitis (symptomatisk). Ved grad 2 diarré eller colitis påbegyndes behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt, hvis symptomerne vedvarer i $>$ 5 dage eller ved recidiv. Ved grad 3 diarré eller colitis igangsættes behandling med intravenøst kortikosteroid (1 til 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller ækvivalent produkt). Når symptomerne forbedres igangsættes behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison, eller ækvivalent produkt. Hvis symptomerne er forbedret til \leq grad 1, skal behandling med kortikosteroid nedtrappes over \geq 1 måned. Behandling med atezolizumab kan genoptages hvis bivirkningen er forbedret til \leq Grad 1 inden for 12 uger, og kortikosteroiddosis er reduceret til \leq 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 4 (livstruende; akut intervention indiceret) diarré eller colitis.

Immunrelaterede endokrinopatii

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret hypothyroidisme, hyperthyroidisme, binyrebarkinsufficiens, hypofysitis og type 1 diabetes mellitus, inklusiv diabetisk ketoacidose (se pkt. 4.8).

Patienterne bør monitoreres for kliniske symptomer på endokrinopatii. Thyroideafunktionen bør monitoreres inden og periodisk under behandling med atezolizumab. Relevant behandling af patienter med unormale thyroideaværdier ved *baseline* bør overvejes.

Asymptomatiske patienter med unormale thyroideaværdier kan behandles med atezolizumab. Ved symptomatisk hypothyroidisme bør behandling med atezolizumab afbrydes og thyroidea-hormonsubstitutionsbehandling initieres efter behov. Isoleret hypothyroidisme kan behandles med substitutionsbehandling og uden kortikosteroider. Ved symptomatisk hyperthyroidisme bør behandling med atezolizumab afbrydes og antityroide midler initieres efter behov. Behandling med atezolizumab kan genoptages, når symptomerne er under kontrol og thyroideafunktionen i bedring.

Ved symptomatisk binyrebarkinsufficiens bør behandling med atezolizumab afbrydes, og behandling med intravenøst kortikosteroid (1 til 2 mg/kg/dag methylprednisolon, eller ækvivalent produkt), igangsættes. Når symptomerne er forbedret, kan dette erstattes af behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Hvis symptomerne er forbedret til \leq grad 1, skal behandling med kortikosteroid nedtrappes over \geq 1 måned. Behandlingen kan genoptages hvis bivirkningen er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger, og kortikosteroiddosis er reduceret til \leq 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt, og patienten er stabil i substitutionsbehandling (hvis dette er nødvendigt).

Ved grad 2 eller grad 3 hypofysitis skal atezolizumab afbrydes og behandling med intravenøst kortikosteroid (1 til 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller ækvivalent produkt) samt hormonsubstitution efter behov påbegyndes. Når symptomerne forbedres, kan dette erstattes af behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Hvis symptomerne forbedres til \leq grad 1, skal kortikosteroidbehandlingen nedtrappes over \geq 1 måned. Behandlingen kan genoptages hvis bivirkningen forbedres til \leq grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til \leq 10 mg/dag prednison, eller ækvivalent produkt, og patienten er stabil på substitutionsbehandling (hvis dette er nødvendigt). Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 4 hypofysitis.

Ved type 1 diabetes mellitus initieres behandling med insulin. Ved \geq grad 3 hyperglykæmi (fastende glucose >250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) afbrydes behandling med atezolizumab. Behandling med atezolizumab kan genoptages, hvis der opnås metabolisk kontrol med insulinsubstitutionsbehandling.

Immunrelateret meningoencefalitis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret meningoencefalitis (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for kliniske symptomer på meningitis og encefalitis.

Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved enhver grad af meningitis eller encefalitis. Behandling igangsættes med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller ækvivalent produkt). Når symptomerne forbedres, ændres behandlingen til 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt.

Immunrelaterede neuropatii

Der er observeret myastenisk syndrom/myasthenia gravis og Guillain-Barré syndrom, som kan være livstruende, hos patienter behandlet med atezolizumab. Patienterne bør monitoreres for symptomer på motoriske og sensoriske neuropatii.

Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver grad af myastenisk syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barré syndrom. Igangsættelse af systemisk kortikosteroid (i doser på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt) bør overvejes.

Immunrelateret pancreatitis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret pancreatitis, inklusiv stigninger i serum-amylase og -lipase (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres omhyggeligt for symptomer tydende på akut pancreatitis.

Behandling med atezolizumab bør afbrydes ved \geq grad 3 stigning i serum-amylase eller -lipase (> 2 gange øvre referencegrænse) eller grad 2 eller 3 pancreatitis, og behandling igangsættes med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller ækvivalent produkt). Når symptomerne er forbedret, kan dette erstattes med 1-2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab kan genoptages hvis serum-amylase og -lipase er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger, eller symptomerne på pancreatitis er forsvundet, og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab bør afbrydes permanent ved grad 4 pancreatitis eller enhver grad af recidiverende pancreatitis.

Immunrelateret myocarditis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret myocarditis (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres omhyggeligt for symptomer tydende på myocarditis.

Behandling med atezolizumab bør afbrydes for grad 2 myocarditis og behandling igangsættes med systemiske kortikosteroider med dosis 1 til 2 mg/kg /dag af prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab kan genoptages hvis hændelsen er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 3 eller 4 myocarditis.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er observeret infusionsrelaterede reaktioner i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8).

Ved infusionsrelaterede reaktioner af grad 1 eller 2, skal infusionshastigheden nedsættes eller behandlingen afbrydes. Atezolizumab bør seponeres permanent hos patienter med infusionsrelaterede reaktioner af grad 3 eller 4. Patienter med infusionsrelaterede reaktioner af grad 1 eller 2 kan fortsætte behandling med atezolizumab under tæt overvågning. Præmedicinering med antipyretika og antihistaminer kan overvejes.

Patienter, der ikke kunne inkluderes i kliniske studier

Patienter med følgende tilstande kunne ikke inkluderes i kliniske studier: autoimmun sygdom i anamnesen, tidligere tilfælde af pneumonitis, aktive hjernemetastaser, HIV, hepatitis B eller C. Patienter, der havde modtaget levende, svækket vaccine inden for 28 dage inden rekruttering, systemiske immunstimulerende midler inden for 4 uger inden rekruttering eller systemisk immunsuppressiv behandling inden for 2 uger inden rekruttering til studiet kunne ikke inkluderes i kliniske studier.

Patienter med en performancestatus ≥ 2 ved *baseline* kunne ikke inkluderes (bortset fra i studie GO29293 [IMvigor210] kohorte 1, hvor der blev inkluderet patienter med urotelialt carcinom, der ikke kunne behandles med cisplatin og hvor en *baseline* performancestatus ≥ 2 var tilladt) (se pkt. 5.1).

På grund af manglende data, bør atezolizumab anvendes med forsigtighed til disse populationer og efter omhyggelig afvejning af fordele og risici for patienten.

Brug af atezolizumab til urotelialt carcinom hos tidligere ubehandlede patienter, hvor behandling med cisplatin ikke vurderes at være velegnet

Baseline- og prognostiske sygdoms karakteristika i IMvigor210 kohorte 1-populationen var overordnet sammenlignelige med patienter i klinikken, for hvem behandling med cisplatin ville blive vurderet uegnet, men behandling med carboplatinbaseret kombinations-kemoterapi ville være egnet. Data for subgruppen af patienter for hvem enhver form for kemoterapi ville være uegnet, er utilstrækkelige. Atezolizumab bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter og efter omhyggelig afvejning af fordele og risici for patienten.

Patientkort

Alle læger, der ordinerer Tecentriq bør være bekendt med «Information til lægen» og «Retningslinjer for behandling». Den ordinerende læge skal diskutere risici ved Tecentriq-behandling med patienten. Patienten vil få udleveret et patientkort og vil blive vejledt i altid at have kortet på sig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke gennemført formelle interaktionsstudier med atezolizumab. Da atezolizumab udskilles fra kredsløbet via katabolisme, forventes ingen metaboliske interaktioner med andre lægemidler.

Brug af systemiske kortikosteroider eller immunsupprimerende midler, inden behandlingen med atezolizumab påbegyndes, bør undgås på grund af potentiel påvirkning af farmakodynamisk aktivitet og virkning af atezolizumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsupprimerende midler kan dog anvendes til at behandle immunrelaterede bivirkninger efter påbegyndelse af atezolizumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal bruge sikker prævention under behandling og i 5 måneder efter behandling med atezolizumab.

Graviditet

Der foreligger ingen data vedrørende brug af atezolizumab til gravide kvinder. Der er ikke gennemført udviklings- og reproduktionsstudier med atezolizumab. Dyreforsøg har vist, at PD-L1/PD-1-hæmning i muse-graviditetsmodeller kan medføre immunrelateret afstødelse af fostret under udvikling og føtal død (se pkt. 5.3). Disse resultater indikerer en potentiel risiko for, at administration af atezolizumab under graviditet, på grund af virkningsmekanismen, kan forårsage fosterskader, inklusive øget frekvens af abort og dødfødsel.

Humane immunglobuliner G1 (IgG1) vides at passere placentabarrieren, og atezolizumab er et IgG1: Atezolizumab kan derfor potentielt overføres fra moderen til fostret.

Atezolizumab bør ikke anvendes under graviditet medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med atezolizumab.

Amning

Det vides ikke om atezolizumab udskilles i modermælk. Atezolizumab er et monoklonalt antistof og forventes at udskilles i den tidlige mælk samt i lave niveauer efterfølgende. Det kan ikke udelukkes, at dette indebærer en risiko for den nyfødte/spædbarnet. Barnets gavn af amning og kvindens gavn af behandling skal afvejes, og på den baggrund bør det besluttes om eventuel amning bør ophøre eller om behandling med Tecentriq skal seponeres.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige kliniske data om hvorvidt atezolizumab påvirker fertiliteten. Der er ikke gennemført reproduktions- og udviklingsstudier med atezolizumab. I et 26-ugers toksicitetsstudie med gentagne doser påvirkede atezolizumab dog menstruationscyklus ved et estimeret AUC ca. 6 gange højere end det AUC, der ses hos patienter behandlet med den anbefalede dosis. Denne påvirkning var reversibel (se pkt. 5.3). Der sås ingen påvirkning af de mandlige kønsorganer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tecentriq påvirker kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter der oplever træthed bør dog frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner indtil symptomerne forsvinder (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Tecentriqs sikkerhed er vurderet på baggrund af poolede data fra 2160 patienter med metastatisk urotelialt carcinom og metastatisk ikke-småcellet lungekræft. De mest almindelige bivirkninger var træthed (35,4%), nedsat appetit (25,5%), kvalme (22,9%), dyspnø (21,8%), diarré (18,6%), udslæt (18,6%) pyreksi (18,3%), opkastning (15,0%), arthralgi (14,2%), asteni (13,8%) og pruritus (11,3%).

Skema over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er angivet efter MedDRAs systemorganklasse (SOC) og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). Bivirkninger angives, inden for hver frekvensgruppe, efter alvorlighedsgrad, i faldende rækkefølge.

Tabel 2: Skema over indberettede bivirkninger hos patienter behandlet med Tecentriq i kliniske forsøg

Blod og lymfesystem	
Almindelig	Trombocytopeni
Immunsystemet	
Almindelig	Overfølsomhed
Det endokrine system	
Almindelig	Hypothyroidisme ^a , hyperthyroidisme ^b
Ikke almindelig	Diabetes mellitus ^c , binyrebarkinsufficiens ^d
Sjælden	Hypofysitis
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Nedsat appetit
Almindelig	Hypokaliæmi, hyponatriæmi
Nervesystemet	
Ikke almindelig	Guillain-Barré-syndrom ^e , ikke-infektøs meningitis ^f
Sjælden	Ikke-infektøs encefalitis ^g , myastenisk syndrom ^h
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hypotension

Hjertesygdomme	
Sjælden	Myocarditis ^h
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Dyspnø
Almindelig	Pneumonitis ⁱ , hypoksi, nasal congestion
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme, opkastning, diarré
Almindelig	Abdominalsmerter, colitis ^j , dysfagi,
Ikke almindelig	Pankreatitis ^k , lipase-stigninger
Sjælden	Amylase-stigninger
Lever og galdeveje	
Almindelig	ASAT-stigninger, ALAT-stigninger
Ikke almindelig	Hepatitis ^l
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt ^m , pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi
Almindelig	Smerter i bevægeapparatet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Pyreksi, træthed, asteni
Almindelig	Infusionsrelateret reaktion, influenzalignende sygdom, kulderystelser

^aInkluderer indberetninger om hypothyroidisme, stigninger i blod-thyroideastimulerende hormon, thyroiditis, fald i blod-thyroideastimulerende hormon, myxødem, unormal thyroideafunktionstest, akut thyroiditis, fald i thyroxin.

^bInkluderer indberetninger om hyperthyroidisme, stigninger i blod-thyroideastimulerende hormon, thyroiditis, fald i blod-thyroideastimulerende hormon, endokrin oftalmopati, eksoftalmus, unormal thyroideafunktionstest, myxødem, akut thyroiditis, fald i thyroxin.

^cInkluderer indberetninger om diabetes mellitus og type 1 diabetes mellitus.

^dInkluderer indberetninger om binyrebarkinsufficiens, primær binyrebarkinsufficiens og Addisons sygdom.

^eInkluderer indberetninger om Guillain-Barré-syndrom og demyeliniserende polyneuropati.

^fInkluderer indberetninger om meningitis.

^gInkluderer indberetninger om encefalitis.

^hRapporteret i andre studier end dem med patienter med metastatisk urotelialt carcinom og metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Hyppigheden er baseret på eksponering hos 8000 patienter på tværs af alle kliniske forsøg med atezolizumab. Inkluderer indberetninger om pneumonitis, lungeinfiltration, bronchiolitis, interstitiel lungesygdom, strålingspneumonitis.

ⁱInkluderer indberetninger om colitis, autoimmun colitis, iskæmisk colitis, mikroskopisk colitis.

^jInkluderer indberetninger om pankreatitis og akut pankreatitis.

^kInkluderer indberetninger om autoimmun hepatitis, hepatitis, akut hepatitis.

^mInkluderer indberetninger om akne, eksem, erythem, øjenlågserythem, erythema multiforme, eksfoliativt udslæt, øjenlågsudslæt, follikulitis, furunkel, dermatitis, akneiform dermatitis, allergisk dermatitis, bulløs dermatitis, eksfoliativ dermatitis, lægemiddeleruption, palmar-plantar erytrodysæstetisk syndrom, udslæt, erythematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulo-papuløst udslæt, papuløst udslæt, papuløst skallet udslæt, pruritisk udslæt, pustuløst udslæt, seboroisk dermatitis, hudeksfoliering, hudtoksicitet, ulcerøs hud, toksisk huderuption.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedenstående data afspejler eksponering for atezolizumab i kliniske studier (se pkt. 5.1) i forhold til klinisk signifikante bivirkninger. Behandlingsretningslinjer for disse bivirkninger beskrives i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunrelateret pneumonitis

Der er konstateret pneumonitis hos 3,1% (68/2160) af de patienter, der har fået atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Hos én ud af de 68 patienter var bivirkningen dødelig. Mediantid til hændelse var 3,5 måneder (interval: 3 dage til 20,5 måneder). Medianvarighed var 1,5 måneder (interval: 0 dage til 15,1+ måneder; + angiver censureret værdi). Hos 10 patienter (0,5%) medførte pneumonitis seponering af atezolizumab. Pneumonitis med behov for brug af kortikosteroider sås hos 1,6% (34/2160) af de patienter, der fik atezolizumab.

Immunrelateret hepatitis

Der er konstateret hepatitis hos 0,3% (7/2160) af de patienter, der har fået atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Mediantid til hændelse var 1,1 måned (interval: 9 dage til 7,9 måneder). Medianvarighed var 1 måned (interval: 9 dage til 1,9+ måneder; + angiver en censureret værdi). Hepatitis medførte seponering af atezolizumab hos 2 (<0,1%) af patienterne. Hepatitis med behov for brug af kortikosteroider sås hos 0,2% (5/2160) af de patienter, der fik atezolizumab.

Immunrelateret colitis

Der er konstateret colitis hos 1,1% (23/2160) af de patienter, der har fået atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Mediantid til hændelse var 4 måneder (interval: 15 dage til 15,2 måneder). Medianvarighed var 1,4 måneder (interval: 3 dage til 17,8+ måneder; + angiver censureret værdi). Hos 5 (0,2%) patienter medførte colitis seponering af atezolizumab. Colitis med behov for brug af kortikosteroider sås hos 0,5% (10/2160) af de patienter, der fik atezolizumab.

Immunrelaterede endokrinopater

Der er konstateret hypothyroidisme hos 4,7% (101/2160) af de patienter, der har fået atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Mediantid til hændelse var 5,5 måneder (interval: 15 dage til 31,3 måneder). Der er set hyperthyroidisme hos 1,7% (36/2160) af de patienter, der har fået atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Mediantid til hændelse var 3,5 måneder (interval: 21 dage til 31,3 måneder).

Der er set binyrebarkinsufficiens hos 0,3% (7/2160) af patienterne behandlet med atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Mediantid til hændelse var 5,7 måneder (interval: 3 dage til 19 måneder). Binyrebarkinsufficiens med behov for kortikosteroid sås hos 0,3% (6/2160) af patienterne behandlet med atezolizumab.

Der er set hypofysitis hos <0,1% (1/2160) af patienterne behandlet med atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Tid til hændelse for denne patient var 13,7 måneder.

Der er konstateret diabetes mellitus hos 0,3% (6/2160) af de patienter, der har fået atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Tid til hændelse varierede fra 3 dage til 6,5 måneder. Hos 1 patient (<0,1%) medførte diabetes mellitus seponering af atezolizumab.

Immunrelateret meningoencefalitis

Der er set meningitis hos 0,1% (3/2160) af patienterne behandlet med atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Tid til hændelsen varierede fra 15 til 16 dage. Alle tre patienter havde behov for kortikosteroidbehandling og fik seponeret behandlingen med atezolizumab.

Der er set encefalitis hos <0,1% (2/2160) af patienterne, som fik atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Tid til hændelse var 14 og 16 dage. Encefalitten indebar seponering af atezolizumab hos 1 (< 0,1%) patient. Encefalitis med behov for kortikosteroidbehandling sås hos <0,1% (1/2160) af patienterne behandlet med atezolizumab.

Immunrelaterede neuropatier

Guillain-Barré-syndrom og demyeliniserende polyneuropati sås hos 0,2% (5/2160) af patienterne behandlet med atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Mediantid til hændelsen var 7 måneder (interval: 18 dage til 8,1 måned). Medianvarighed var 4,6 måneder (0+ dage til 8,3+ måneder; + angiver en censureret værdi). Guillain-Barré-syndrom indebar seponering af atezolizumab hos 1 patient (<0,1%). Guillain-Barré-syndrom med behov for kortikosteroidbehandling sås hos <0,1% (2/2160) af patienterne behandlet med atezolizumab.

Myastenisk syndrom

Der er set myasthenia gravis hos <0,1% (4/6000) af patienterne på tværs af alle kliniske studier med atezolizumab og i forbindelse med flere forskellige tumortyper. Tid til hændelse varierede fra 20 dage til 4 måneder. Alle 4 patienter fik seponeret atezolizumab. Myastenisk syndrom/myasthenia gravis med behov for kortikosteroid sås hos <0,1% (3/6000) af patienterne behandlet med atezolizumab.

Immunrelateret pancreatitis

Der er set pancreatitis, inklusiv stigning i amylase og lipase, hos 0,5% (10/2160) af de patienter, der har fået atezolizumab for metastatisk urotelialt carcinom eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft. Mediantid til hændelse var 5,5 måneder (interval: 9 dage til 16,9 måneder). Medianvarighed var 19 dage (interval: 3 dage til 11,2+ måneder; + angiver en censureret værdi). Pankreatitis med behov for kortikosteroidbehandling sås hos <0,1% (2/2160) af patienterne behandlet med atezolizumab.

Immunrelateret myocarditis

Der er set myocarditis hos < 0,1% (2/8.000) af patienterne på tværs af alle kliniske studier med atezolizumab og i forbindelse med flere forskellige tumortyper. Tiden til hændelsen var 18 og 33 dage. Begge patienter havde behov for kortikosteroider og fik seponeret behandlingen med atezolizumab.

Immungenicitet

I studiet IMvigor 210 blev 43,9% af patienterne testet positive for anti-atezolizumab-antistoffer ved én eller flere test efter dosering. I OAK-studiet (GO28915) var frekvensen af anti-atezolizumab-antistoffer opstået i forbindelse med behandling på 30,4%. Overordnet syntes anti-atezolizumab-antistoffer -positivitet ikke at have klinisk relevant betydning for farmakokinetik, virkning eller sikkerhed.

Der er ingen data, der gør det muligt at drage en konklusion vedrørende eventuel effekt af neutraliserende antistoffer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen information vedrørende overdosering med atezolizumab.

I tilfælde af overdosis skal patienten monitoreres tæt for symptomer på bivirkninger og relevant symptombehandling påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer. ATC-kode: endnu ikke tildelt.

Virkningsmekanisme

Programmeret celledød-ligand 1 (PD-L1) kan være udtrykt på tumorceller (TC) og/eller tumorinfiltrerende immunceller (IC) og kan bidrage til hæmningen af antitumor-immunresponsen i tumormikromiljøet. Binding af PD-L1 til PD-1- og B7.1-receptorer på T-celler og antigen-præsenterende celler hæmmer cytotoxisk T-celleaktivitet, T-celleproliferation og cytokinproduktion.

Atezolizumab er et Fc-designet, humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, der direkte binder sig til PD-L1 og blokerer både PD-1- og B7.1-receptorer, hvilket frigør PD-L1/PD-1-medieret hæmning af immunresponsen, inklusiv reaktivering af antitumor-immunresponsen uden at inducere antistofafhængig cellulær cytotoxicitet. Atezolizumab bevarer PD-L2/PD-1-interaktion og muliggør fortsat PD-L2/PD-1-medieret hæmning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Varighed af behandling

Hos tidligere ubehandlede patienter var behandling med Tecentriq tilladt indtil sygdomsprogression. Hos tidligere behandlede patienter var behandling med Tecentriq i hovedstudierne tilladt indtil ophør af klinisk effekt, defineret ved følgende kriterier:

- Ingen symptomer (inklusiv forværring af laboratorieværdier [f.eks. ny eller forværret hypercalcæmi]) på utvetydig tegn på sygdom
- Ingen forværring af ECOG-performancestatus
- Ingen tumorprogression ved kritiske anatomiske placeringer (fx leptomeningeal sygdom), der ikke umiddelbart kan behandles og stabiliseres ved hjælp af protokolltilladte medicinske interventioner inden dosering gentages
- Evidens for klinisk effekt, efter investigators vurdering

Urotelialt carcinom

IMvigor211 (GO29294): Randomiseret studie med patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom, tidligere behandlet med kemoterapi

Der er gennemført et åbent, internationalt, randomiseret, fase III-multicenter-studie (IMvigor211) med henblik på at evaluere effekt og sikkerhed af atezolizumab sammenlignet med kemoterapi (investigators valg mellem vinflunin, docetaxel eller paclitaxel) hos patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom, der havde oplevet progression under eller efter platinbaseret regime. I studiet kunne ikke inkluderes patienter med autoimmun sygdom i anamnesen, patienter med aktive eller kortikosteroidafhængige hjernemetastaser, patienter der havde fået levende, svækket vaccine inden for 28 dage inden inklusion eller systemisk immunstimulerende middel inden for 4 uger eller systemisk immunosupprimerende middel inden for 2 uger inden inklusion. Der blev udført tumorvurdering hver 9. uge i de første 54 uger og herefter hver 12. uge. Tumorprøver blev evalueret prospektivt for PD-L1-ekspression i tumorinfiltrerende immunceller (IC), og resultaterne blev brugt til at definere de PD-L1-ekspressionssubgrupper, der er anvendt i nedenfor beskrevne analyser.

I alt deltog 931 patienter. Patienterne blev randomiseret (1:1) til atezolizumab eller kemoterapi. Randomiseringen var stratificeret efter kemoterapi (vinflunin vs. taxan), PD-L1-ekspressionsstatus i tumorinfiltrerende immunceller (IC) (<5% vs. ≥5%), antal prognostiske risikofaktorer (0 vs. 1-3) samt levermetastaser (ja vs. nej). Prognostiske risikofaktorer inkluderede tid siden tidligere kemobehandling <3 måneder, ECOG-performancestatus >0 og hæmoglobin <10 g/dl.

Atezolizumab blev administreret i en fast dosis på 1200 mg ved intravenøs infusion hver 3. uge. Dosisreduktion af atezolizumab var ikke tilladt. Patienterne blev behandlet indtil investigator vurderede, at der ikke længere var klinisk gavn af behandlingen eller uacceptabel toksicitet. Vinflunin blev administreret i en dosis på 320 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1 af hver 3-ugers cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Paclitaxel blev administreret i en dosis på

175 mg/m² ved intravenøs infusion over 3 timer på dag 1 af hver 3-ugers cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Docetaxel blev administreret i en dosis på 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1 af hver 3-ugers cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. For alle behandlede patienter var medianvarighed af behandling 2,8 måneder i atezolizumabarmen, 2,1 måneder i vinflunin- og paclitaxelarmen og 1,6 måneder i docetaxelarmen.

Demografi og sygdomskaraktetika ved *baseline* i den primære analyse-population var velbalanceret behandlingsarmene imellem. Medianalder var 67 år (interval: 31 til 88), og 77,1% af patienterne var mænd. Størstedelen af patienterne var af kaukasisk etnicitet (72,1%), 53,9% af patienterne i kemoterapiarmen fik vinflunin, 71,4% af patienterne havde mindst én prognostisk risikofaktor og 28,8% havde levermetastaser ved *baseline*. ECOG-performancestatus ved *baseline* var 0 (45,6%) eller 1 (54,4%). Blæren var primær tumorplacering for 71,1% patienterne; og 25,4% af patienterne havde urotelialt carcinom i øvre urinveje. 24,2% af patienterne fik kun forudgående platinholdig adjuverende eller neoadjuverende behandling og oplevede progression inden for 12 måneder.

Det primære effekt-endepunkt for IMvigor211 er samlet overlevelse. Sekundære effekt-endepunkter evalueret af investigator på baggrund af RECIST v.1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) er objektiv responsrate, progressionsfri overlevelse samt varighed af respons. Sammenligning af samlet overlevelse mellem behandlingsarmen og med kontrolarmen inden for IC2/3-, IC1/2/3- og ITT-populationen (*intention-to-treat*, dvs. alle grupper) blev testet ved hjælp af en hierarkisk procedure i en fastsat rækkefølge, baseret på en stratificeret log-rank-test ved et 2-sidet niveau på 5%: trin 1) IC2/3-population; trin 2) IC1/2/3-population; trin 3) alle grupper. Samlet overlevelsesresultater for trin 2 og 3 kunne kun testes formelt for statistisk signifikans, hvis resultatet i det foregående trin var statistisk signifikant.

Medianoverlevelsesopfølgning er 17 måneder. Den primære analyse af Studie IMvigor211 opfyldte ikke det primære samlet overlevelse endepunkt. Der blev ikke vist statistisk signifikant overlevelse med atezolizumab sammenlignet med kemoterapi hos patienter med tidligere behandlet, lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom. I den præspecificerede hierarkiske test-rækkefølge, blev IC2/3-populationen testet først med en samlet overlevelse *hazardratio* på 0,87 (95% konfidensinterval : 0,63; 1,21; median samlet overlevelse på 11,1 versus 10,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og kemoterapi). Den stratificerede log-rank p-værdi var 0,41, og resultaterne kan derfor ikke betragtes som statistisk signifikante i denne population. Der kunne derfor ikke gennemføres formelle test med statistisk signifikans for samlet overlevelse i IC1/2/3- eller ITT-populationerne, og resultatet af disse analyser vil blive betragtet som eksploratoriske. Nøgleresultaterne i helepopulationen opsummeres i tabel 3. Kaplan-Meier-kurven for samlet overlevelse i hele populationen præsenteres i figur 1.

Tabel 3: Opsummering af effekt hos alle grupper (IMvigor211)

Effekt-endepunkt	Atezolizumab (n=467)	Kemoterapi (n=464)
Primært effekt-endepunkt		
Samlet overlevelse		
Antal dødsfald (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediantid til hændelser (måneder)	8,6	8,0
95% konfidensinterval	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratificeret [‡] <i>hazardratio</i> (95% konfidensinterval)	0,85 (0,73; 0,99)	
p-værdi**	0,0378	
Samlet overlevelse ved 12 måneder (%)*	39,2%	32,4%
Sekundære og eksploratoriske endepunkter		
Investigatorvurderet progressionfri overlevelse (RECIST v1.1)		
Antal hændelser (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Medianvarighed af progressionfri overlevelse (måneder)	2,1	4,0
95% konfidensinterval	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratificeret <i>hazardratio</i> (95% konfidensinterval)	1,10 (0,95; 1,26)	
Investigatorvurderet objektiv responsrate (RECIST v1.1)	n=462	n=461
Antal bekræftede respondere (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% konfidensinterval	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Antal med fuldstændigt respons (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Antal med delvist respons (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Antal med stabil sygdom (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
Investigatorvurderet varighed af respons (RECIST v1.1)	n=62	n=62
Median i måneder***	21,7	7,4
95% konfidensinterval	13,0; 21,7	6,1; 10,3

RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

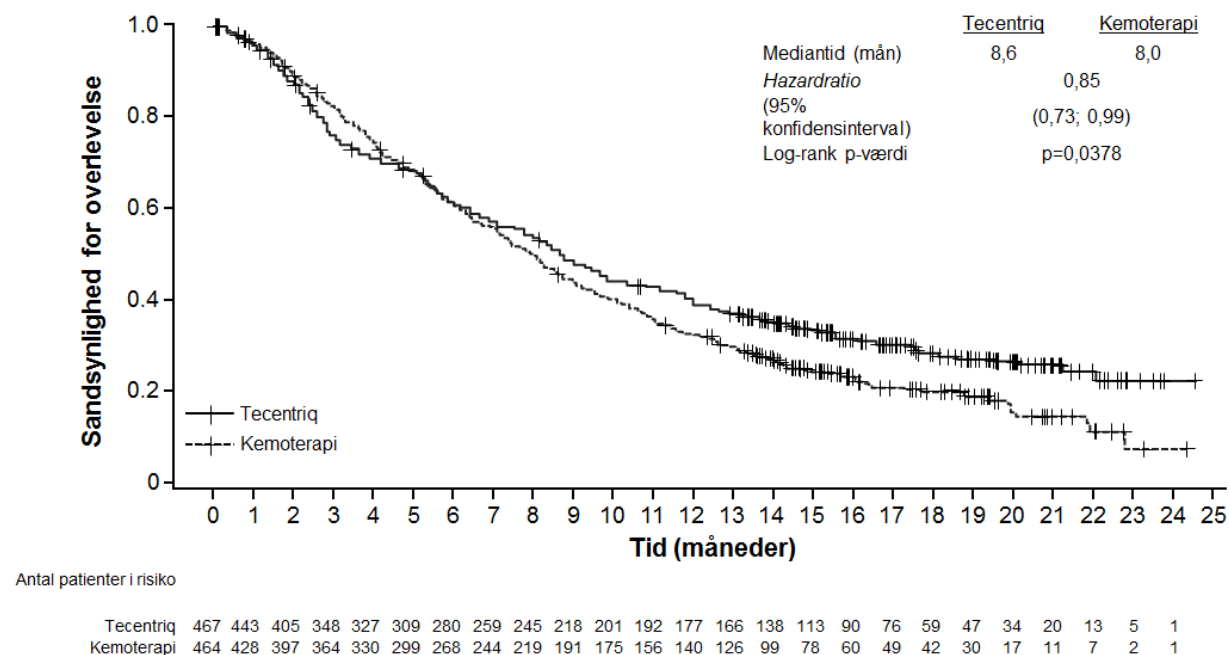
* Baseret på Kaplan-Meier-estimat

‡Stratificeret efter kemoterapi (vinflunin vs. taxan), IC-status (<5% vs. ≥5%), antal prognostiske risikofaktorer (0 vs. 1-3) og levermetastaser (ja vs. nej).

**Baseret på den stratificerede log-rank-test; kun til deskriptive formål; i overensstemmelse med det præ-specificerede analysehierarki, kan p-værdien for samlet overlevelsesanalysen i ITT-populationen ikke betragtes som statistisk signifikant.

***Respons var opretholdt hos 63% af respondere i atezolizumabarmen og hos 21% af respondere i kemoterapiarmen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Enkeltarmet studie med patienter med tidligere ubehandlet urotelialt carcinom, hvor behandling med cisplatin ikke er egnet samt med urotelialt carcinom-patienter tidligere behandlet med kemoterapi

Der er gennemført et fase II, internationalt, enkeltarmet multicenterstudie med 2 kohorter (IMvigor210) med patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom (også kaldet blærekræft).

Studiet omfattede i alt 438 patienter og bestod af 2 patientkohorter. Kohorte 1 inkluderede tidligere ubehandlede patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialt carcinom, der ikke var egnede til cisplatinbaseret kemoterapiregime eller havde sygdomsprogression mindst 12 måneders efter neoadjuverende behandling med platinholdigt lægemiddel eller adjuverende kemoterapiregime. Kohorte 2 inkluderede patienter, der havde modtaget mindst én platinbaseret kemoterapi for lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom eller havde oplevet sygdomsprogression inden for 12 måneder efter behandling med platinholdigt neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi.

I kohorte 1 blev 119 patienter behandlet med atezolizumab 1200 mg ved intravenøs infusion hver 3. uge indtil sygdomsprogression. Medianalder var 73 år. De fleste patienter var mænd (81%), og størstedelen af patienterne var af kaukasisk etnicitet (91%).

Kohorte 1 omfattede 45 patienter (38%) med en ECOG-performancestatus på 0, 50 patienter (42%) med en ECOG-performancestatus på 1 og 24 patienter (20%) med en ECOG-performancestatus på 2, 35 patienter (29%) uden Bajorin-risikofaktorer (ECOG-performancestatus ≥ 2 og viskerale metastaser), 66 patienter (56%) med 1 Bajorin-risikofaktor og 18 patienter (15%) med 2 Bajorin-risikofaktorer, 84 patienter (71%) med nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed [GFR] < 60 ml/min) og 25 patienter (21%) med levermetastaser.

Det primære effekt-endepunkt for kohorte 1 var bekræftet objektiv responsrate vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1.

Den primære analyse blev udført da alle patienter havde mindst 24 ugers opfølgning. Medianvarighed af behandling var 15,0 uger og medianvarighed af overlevelsesopfølgning var i alle grupper 8,5 måneder. Der sås klinisk relevant objektive respons vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1; men når det blev sammenlignet med en præspecificeret historisk kontrol-responsfrekvens på 10% var der dog ikke statistisk signifikans for det primære endepunkt. Den bekræftede objektive responsrate, vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1, var 21,9% (95% konfidensinterval: 9,3; 40,0) hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 5\%$, 18,8% (95% konfidensinterval: 10,9; 29,0) hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og 19,3% (95% konfidensinterval: 12,7; 27,6) i alle grupper. Medianvarighed af respons blev ikke nået i nogen af PD-L1-ekspressions-subgrupperne eller i hele gruppen. Det er endnu ikke muligt at beregne den samlede overlevelse med en hændelsesfrekvens på ca. 40%. Median samlet overlevelse for alle patient-subgrupper (PD-L1-ekspression $\geq 5\%$ og $\geq 1\%$) samt for hele gruppen var 10,6 måneder.

Der er gennemført en opdateret analyse med en median varighed af overlevelsesopfølgning på 17,2 måneder for kohorte 1. Analysen vises i tabel 4. Den mediane varighed af respons blev ikke nået i nogen af PD-L1-ekspressions-subgrupperne eller i hele gruppen.

Tabel 4: Opdateret opsummering af effekt (IMvigor210 kohorte 1)

Effekt-endepunkt	PD-L1-ekspression $\geq 5\%$ i IC	PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ i IC	Alle patienter
<i>Objektiv responsrate (ved uafhængigt panel; RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Antal responderende patienter (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% konfidensinterval	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Antal med fuldstændigt respons (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% konfidensinterval	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Antal med delvist respons (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% konfidensinterval	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
<i>Varighed af objektive respons (ved uafhængigt panel; RECIST v1.1)</i>	n = 9	n = 19	n = 27
Antal patienter med hændelser (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Median (måneder) (95% konfidensinterval)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE(14,1;NE)
<i>Progressionsfri overlevelse (ved uafhængigt panel; RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Antal patienter med hændelser (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Median (måneder) (95% konfidensinterval)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
<i>Samlet overlevelse</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Antal patienter med hændelser (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Median (måneder) (95% konfidensinterval)	12,3 (6,0 ; NE)	14,1 (9,2 ; NE)	15,9 (10,4 ; NE)
Samlet overlevelses-rate ved 1 år (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IC=tumorinfiltrerende immunceller; NE=kan ikke estimeres; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

I kohorte 2 var de co-primære effekt-endepunkter bekræftet objektiv responsrate, vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1 og investigatorvurderet objektiv responsrate i overensstemmelse med mRECIST-kriterierne (Modificeret RECIST). 310 patienter blev behandlet med atezolizumab 1200 mg ved intravenøs infusion hver 3. uge og indtil der ikke længere var klinisk

effekt. Den primære analyse af kohorte 2 blev udført da alle patienter havde mindst 24 ugers opfølgning. Studiet opfyldte de co-primære endepunkter i kohorte 2 og viste statistisk signifikant objektiv responsrate, vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1 og investigatorvurderet mRECIST, sammenlignet med en præspecificeret historisk kontrol-responsrate på 10%.

Der blev også gennemført en analyse af kohorte 2 med en medianvarighed af overlevelsesopfølgning på 21,1 måneder. Den bekræftede objektiv responsrate, vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1, var 28,0% (95% konfidensinterval: 19,5; 37,9) hos patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 5\%$, 19,3% (95% konfidensinterval: 14,2; 25,4) hos patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og 15,8% (95% konfidensinterval: 11,9; 20,4) i ITT-populationen. Bekræftet objektiv responsrate var ifølge investigatorvurderet mRECIST 29,0% (95% konfidensinterval: 20,4; 38,9) hos patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 5\%$, 23,7% (95% konfidensinterval: 18,1; 30,1) hos patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og 19,7% (95% konfidensinterval: 15,4; 24,6) i ITT-populationen. Forekomst af fuldstændigt respons, vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1, var 6,1% (95% konfidensinterval: 3,7; 9,4) i ITT-populationen. Medianvarighed af respons blev ikke nået i kohorte 2 for nogen af PD-L1-ekspresionssubgrupperne eller i ITT-populationen, men blev dog nået blandt patienter med PD-L1-ekspresion $< 1\%$ (13,3 måneder; 95% konfidensinterval 4,2; NE).

Den samlede overlevelsesrate ved 12 måneder var 37% i hele gruppen.

IMvigor 130 (WO30070): Randomiseret, placebo-kontrolleret, fase III multicenter-studie med atezolizumab som monoterapi og i kombination med platinholdig kemoterapi hos patienter med ubehandlet lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom

Baseret på en anbefaling fra en uafhængig dataovervågningskomité (iDMC), som følge af en tidlig gennemgang af overlevelsesdata, blev rekruttering af patienter i atezolizumab-monoterapibehandlingsarmen, hvis tumorer har en lav PD-L1-ekspresion (mindre end 5% af immunceller var farvet positive for PD-L1 ved immunhistokemi), stoppet efter observeret nedsat samlet overlevelse for denne subgruppe. Den uafhængige dataovervågningskomité (iDMC) anbefalede ikke nogen ændring i behandlingen til patienter, der allerede var randomiseret til og fik behandling i monoterapiarmen. Ingen andre ændringer blev anbefalet.

Ikke-småcellet lungekræft

OAK (GO28915): Randomiseret fase III-studie med patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, tidligere behandlet med kemoterapi

Et åbent, internationalt, randomiseret, fase III multicenter-studie, OAK, blev gennemført for at evaluere virkning og sikkerhed af atezolizumab sammenlignet med docetaxel hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, som oplever progression under eller efter en platinholdig behandling. I dette studie ekskluderedes patienter med autoimmun sygdom i anamnesen, aktive eller kortikosteroidafhængige hjernemetastaser, administration af levende, svækket vaccine inden for 28 dage inden inklusion, administration af systemiske immunstimulerende midler inden for 4 uger eller systemisk immunsupprimerende lægemiddel inden for 2 uger inden inklusion. Der blev gennemført tumorvurderinger hver 6. uge i de første 36 uger og herefter hver 9. uge. Tumorbiopsier blev evalueret prospektivt for PD-L1-ekspresion på tumorceller(TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC). Der blev i alt inkluderet 1225 patienter, hvoraf de første 850 randomiserede patienter blev inkluderet i den primære effektanalyse jævnfør analyseplanen. Randomiseringen blev stratificeret efter PD-L1-ekspresionsstatus i tumorinfiltrerende immunceller (IC), efter antallet af tidligere kemoterapibehandlinger samt efter histologi. Patienterne randomiseredes (1:1) til atezolizumab eller docetaxel.

Atezolizumab blev administreret i en fast dosis på 1200 mg ved intravenøs infusion hver 3. uge. Dosisreduktion var ikke tilladt. Patienterne blev behandlet indtil investigator vurderede, at der ikke længere var klinisk gavn af behandlingen. Docetaxel blev administreret i en dosis på 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1 i hver 3 ugers-cyklus indtil sygdomsprogression. For alle behandlede

patienter var medianvarighed af behandling 2,1 måneder i docetaxel-armen og 3,4 måneder i atezolizumab-armen.

Demografi og *baseline* karakteristika for sygdommen i den primære analysepopulation var velbalanceret behandlingsarmene imellem. Medianalderen var 64 år (interval: 33 til 85), og 61% af patienterne var mænd. Størstedelen af patienterne var af kaukasisk etnicitet (70%). Ca. $\frac{3}{4}$ af patienterne havde ikke-planocellulær histologi (74%), 10% havde kendt EGFR-mutation, 0,2% havde kendte ALK-forandringer, 10% havde CNS-metastaser ved *baseline*, og de fleste patienter var aktive rygere eller tidligere rygere (82%). ECOG-status ved *baseline* var 0 (37%) eller 1 (63%). 75% af patienterne havde kun haft ét tidligere platinholdig regime.

Det primære effekt-endepunkt var samlet overlevelse. Nøgleresultaterne i dette studie med en median overlevelsesopfølgning på 21 måneder vises i Tabel 5. Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i ITT-populationen vises i Figur 2. I Figur 3 vises resultaterne af den samlede overlevelse i ITT-populationen samt i PD-L1-subgrupperne, der viser, at atezolizumab har en positiv betydning for den samlede overlevelse i alle subgrupper, inklusive gruppen med PD-L1-ekspression <1% i tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC).

Tabel 5: Opsummering af effekt i den primære analysepopulation (alle grupper)* (OAK)

Effekt-endepunkt	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)
Primært effekt-endepunkt		
Samlet overlevelse		
Antal dødsfald (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediantid til hændelser (måneder)	13,8	9,6
95% konfidensinterval	(11,8 ; 15,7)	(8,6 ; 11,2)
Stratificeret [#] <i>hazardratio</i> (95% konfidensinterval)	0,73 (0,62 ; 0,87)	
p-værdi**	0,0003	
Samlet overlevelse ved 12 måneder (%)***	218 (55%)	151 (41%)
Samlet overlevelse ved 18 måneder (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Sekundære endepunkter		
Investigator-vurderet progressionsfri overlevelse (RECIST v1.1)		
Antal hændelser (%)	380 (89%)	375 (88%)
Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder)	2,8	4,0
95% konfidensinterval	(2,6 ; 3,0)	(3,3 ; 4,2)
Stratificeret <i>hazardratio</i> (95% konfidensinterval)	0,95 (0,82 ; 1,10)	
Investigator-vurderet samlet responsrate (RECIST v1.1)		
Antal responderende patienter (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% konfidensinterval	(10,5 ; 17,3)	(10,3 ; 17,0)

Effekt-endepunkt	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)
<i>Investigator-vurderet varighed af respons (RECIST v1.1)</i>		
Alle patienter	n=58	n=57
Median i måneder	16,3	6,2
95% konfidensinterval	(10,0 ; NE)	(4,9 ; 7,6)

IC= tumorinfiltrerende immunceller; NE= kan ikke estimeres; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

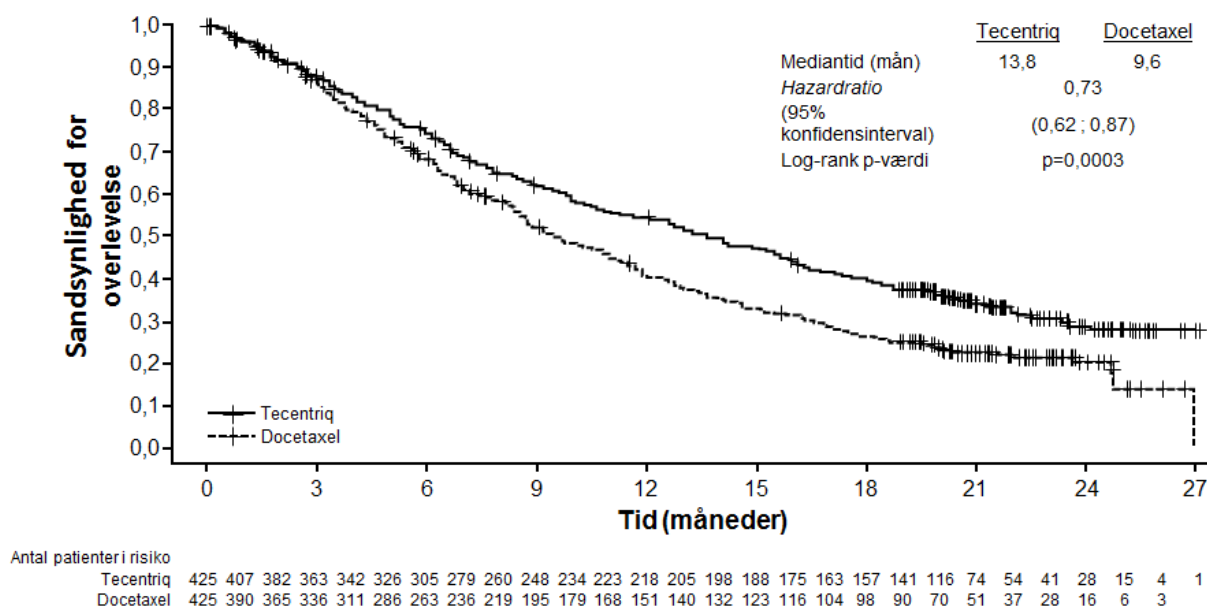
*Den primære analysepopulation består af de første 850 randomiserede patienter

‡Stratificeret efter PD-L1-ekspression i tumorinfiltrerende immunceller (IC), antal tidligere kemoterapi-regimer samt histologi.

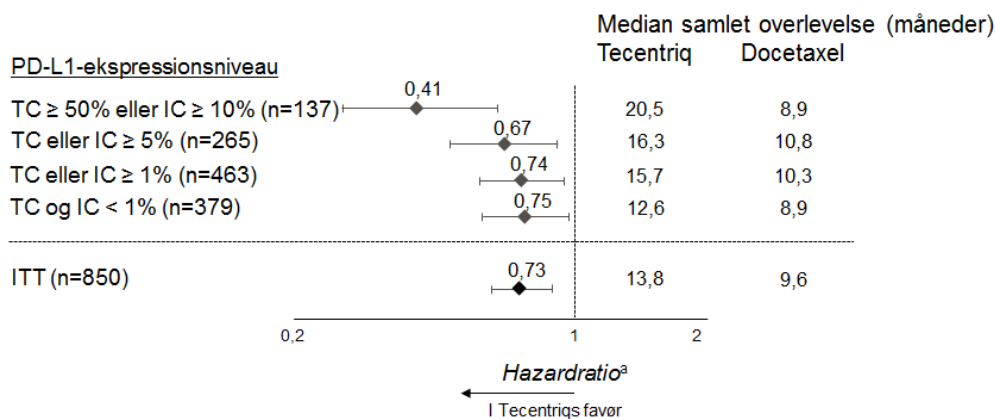
** Baseret på den stratificerede log-rank-test

*** Baseret på Kaplan-Meier estimer

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse i den primære analysepopulation (alle patienter) (OAK)^a



Figur 3: Forest-plot over samlet overlevelse fordelt på PD-L1-ekspression i den primære analysepopulation (OAK)^a



^a Statificeret *hazardratio* for ITT og TC eller IC ≥ 1%. Ikke-stratificeret *hazardratio* for andre subgrupper.

Der sås en forbedring i samlet overlevelse i atezolizumab-gruppen sammenlignet med docetaxel, både hos patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (*hazardratio* 0,73; 95% konfidensinterval: 0,60; 0,89; median samlet overlevelse 15,6 versus 11,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel) og patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft (*hazardratio* 0,73; 95% konfidensinterval: 0,54; 0,98; median samlet overlevelse 8,9 versus 7,7 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel). Den observerede forbedring i samlet overlevelse blev påvist på tværs af subgrupper, inklusive patienter med hjernemetastaser ved *baseline* (*hazardratio* 0,54; 95%

konfidensinterval: 0,31; 0,94; median samlet overlevelse på 20,1 versus 11,9 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel) og patienter, som aldrig havde røget (*hazardratio* 0,71; 95% konfidensinterval: 0,47; 1,08; median samlet overlevelse på 16,3 versus 12,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel). Patienter med EGFR-mutationer havde dog ikke forbedret samlet overlevelse med atezolizumab sammenlignet med docetaxel (*hazardratio* 1,24; 95% konfidensinterval: 0,71; 2,18; median samlet overlevelse på 10,5 versus 16,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel).

Der sås forlænget tid til forværring i patientindberettede brystmerter målt ved EORTC QLQ-LC13 med atezolizumab sammenlignet med docetaxel (*hazardratio* 0,71; 95% konfidensinterval: 0,49; 1,05; median blev ikke nået i nogen af behandlingsarmene). Tid til forværring af andre lungekræftsymptomer (dvs. hoste, dyspnø og arm-/skuldersmerter) målt ved EORTC QLQ-LC13 var ens for atezolizumab og docetaxel. Disse resultater skal vurderes med forsigtighed på grund af at studiet er åbent.

POPLAR (GO28753): Randomiseret fase II-studie med patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, tidligere behandlet med kemoterapi

Der er gennemført et fase II, internationalt, randomiseret, ublindt, kontrolleret multicenterstudie, POPLAR, med patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, der havde oplevet progression under eller efter platinholdig behandling, uanset PD-L1-ekspression. Det primære effektresultat var samlet overlevelse. I alt 287 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til atezolizumab (1200 mg ved intravenøs infusion hver 3. uge indtil der ikke længere var klinisk gavn) eller docetaxel (75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1 i hver 3-ugers cyklus indtil sygdomsprogression). Randomiseringen blev stratificeret efter PD-L1-ekspressionsstatus i IC, efter antal tidligere kemoterapi-regimer samt histologi. En opdateret analyse med i alt 200 dødsfald og en median overlevelsesopfølgning på 22 måneder viste en median samlet overlevelse på 12,6 måneder hos patienter behandlet med atezolizumab versus 9,7 måneder hos patienter behandlet med docetaxel (*hazardratio* på 0,69; 95% konfidensinterval: 0,52; 0,92). Den objektive responsrate var 15,3% versus 14,7% og medianvarighed af respons var 18,6 versus 7,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Tecentriq i alle subgrupper af den pædiatriske population til behandling af maligne neoplasier (bortset fra tumorer i centralnervesystemet samt neoplasier i hæmatopoietisk og lymfoidt væv) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eksponeringen af atezolizumab øgedes proportionelt over dosisintervallet 1 mg/kg til 20 mg/kg, herunder ved den faste dosis på 1200 mg, administreret hver 3. uge. En populationsanalyse af 472 patienter beskriver atezolizumabs farmakokinetik for dosisintervallet: 1 til 20 mg/kg med en lineær 2-kompartiment dispositionsmodel med førsteordenselimination. En farmakokinetisk populationsanalyse har vist, at steady-state opnås efter gentagen dosering efter 6-9 uger (2-3 serier). Den systemiske akkumulering i arealet under kurven, maksimal koncentration og dal-koncentration var henholdsvis 1,91; 1,46 og 2,75 gange.

Absorption

Atezolizumab administreres som intravenøs infusion. Andre administrationsveje er ikke undersøgt.

Fordeling

En farmakokinetisk populationsanalyse har vist, at det centrale, kompartmentale fordelingsvolumen hos den typiske patient er 3,28 l, og at volumen ved steady-state er 6,91.

Biotransformation

Atezolizumabs metabolisme er ikke direkte undersøgt. Antistoffer udskilles principielt ved katabolisme.

Elimination

En farmakokinetisk populationsanalyse har vist, at clearance af atezolizumab er 0,200 l/dag og, at den typiske halveringstid er 27 dage.

Særlige populationer

Baseret på en responsanalyse af populationsfarmakokinetik og eksponering, påvirkede alder (21-89 år), region, etnicitet, nedsat nyrefunktion, let nedsat leverfunktion, niveau af PD-L1-ekspression eller ECOG-performancestatus ikke atezolizumabs farmakokinetik. Kropsvægt, køn, positiv ATA-status, albuminniveauer og tumorbyrde har en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant effekt på atezolizumabs farmakokinetik. Dosisjusteringer frarådes.

Ældre

Der er ikke gennemført studier med atezolizumab specifikt hos ældre patienter. Alderens betydning for atezolizumabs farmakokinetik er vurderet i en farmakokinetisk populationsanalyse. På baggrund af data fra patienter i aldersgruppen 21-89 år (n=472), og en median på 62 år, kunne alder ikke identificeres som et signifikant kovariat, der påvirkede atezolizumabs farmakokinetik. Der er ikke observeret klinisk betydningsfuld forskel i atezolizumabs farmakokinetik blandt patienter <65 år (n=274), patienter i aldersgruppen 65- 75 år (n=152) og patienter >75 år (n=46) (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier med henblik på at undersøge farmakokinetik for atezolizumab hos børn eller unge.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført studier med henblik på at undersøge atezolizumab specifikt hos patienter med nedsat nyrefunktion. I den farmakokinetiske populationsanalyse fandtes ingen klinisk betydelige forskelle i clearance af atezolizumab hos patienter med let (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; n=208) eller moderat svær (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²; n=116) nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med normal nyrefunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Kun få patienter havde svær nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) 15-29 ml/min/1,73 m²; n=8) (se pkt. 4.2). Det vides ikke om svært nedsat nyrefunktion påvirker atezolizumabs farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført studier med atezolizumab specifikt hos patienter med nedsat leverfunktion. I den farmakokinetiske populationsanalyse fandtes ingen klinisk betydelige forskelle i clearance af atezolizumab hos patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin \leq øvre referencegrænse og ASAT $>$ øvre referencegrænse eller bilirubin $>1,0$ til $1,5$ gange øvre referencegrænse og enhver ASAT, n= 71) i forhold patienter med normal leverfunktion (bilirubin og ASAT \leq øvre referencegrænse, n= 401). Der foreligger ingen data vedrørende patienter med moderat svær eller svær nedsat leverfunktion. Nedsat leverfunktion er defineret ud fra NCI's (National Cancer Institute) kriterier for nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Det vides ikke om moderat eller svært nedsat leverfunktion (bilirubin $>1,5$ til 3 gange øvre referencegrænse, enhver ændring i ASAT eller bilirubin >3 gange øvre referencegrænse samt enhver ændring i ASAT) påvirker atezolizumabs farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Carcinogenicitet

Der er ikke gennemført carcinogenicitetsstudier med henblik på at vurdere atezolizumabs carcinogene potentiale.

Mutagenicitet

Der er ikke gennemført mutagenicitetsstudier med henblik på at vurdere atezolizumabs mutagene potentiale. Monoklonale antistoffer forventes dog ikke at ændre DNA eller kromosomer.

Fertilitet

Der er ikke gennemført fertilitetsstudier med atezolizumab; dog har studiet vedrørende kronisk toksicitet omfattet en vurdering af han- og huncynomolgusabers reproduktive organer. Ugentlig administration af atezolizumab til hun-aber, til et AUC ca. 6 gange højere end det hos mennesker behandlet med anbefalet dosis, forårsagede uregelmæssig menstruationscyklus og manglende nydannelse af corpora lutea i ovarierne, som var reversible. Der sås ingen påvirkning af mandlige reproduktionsorganer.

Teratogenicitet

Der er ikke gennemført reproduktionsstudier eller teratogenicitetsstudier med dyr med atezolizumab. Dyrestudier har vist, at hæmning af PD-L1/PD-1-vejen kan medføre immunrelateret afstødning af fostret og føtal død. Administration af atezolizumab kan skade fostret og forårsage embryoletalitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
Eddikesyre, koncentreret
Saccharose
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Fortyndet opløsning

Der er påvist kemisk og fysisk brugsholdbarhed i maksimalt 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller i 24 timer ved ≤30°C efter tilberedning.

Af mikrobiologiske hensyn bør den tilberedte opløsning til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og –forhold brugerens ansvar og ville normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller i 8 timer ved stuetemperatur (≤25°C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke fryses.

Opbevar hætteglas i æsken for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas med butylgummiprop indeholdende 20 ml opløsning.

Pakninger med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Tecentriq indeholder ikke antimikrobiologisk konserveringsmiddel og bør tilberedes af sundhedspersonale ved hjælp af aseptisk teknik.

Må ikke rystes.

Fortyndingsvejledning

Træk 20 ml Tecentriq koncentrat fra hætteglasset, som tilsættes en 250 ml PVC, polyethylen- (PE) eller polyolefin-infusionspose indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning. Efter fortynding, vil 1 ml opløsning indeholde ca. 4,4 mg Tecentriq (1200 mg/270 ml). For at blande opløsningen, vendes posen forsigtigt for at undgå skumdannelse. Infusionen anvendes straks efter tilberedning (se pkt. 6.3).

Parenterale lægemidler skal efterses for partikler og misfarvning inden administration. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, må opløsningen ikke anvendes.

Der er ikke set uforlidelighed mellem Tecentriq og infusionsposer med kontaktoverflader af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE) eller polyolefin (PO). Derudover er der ikke set uforlidelighed med *in-line* filtermembraner bestående af polyethersulfon eller polysulfon samt infusionsæt og andre infusionshjælpemidler bestående af PVC, PE, polybutadien eller polyetherurethan. Brug af *in-line* filtermembraner er valgfri.

Bortskaffelse

Udledning af Tecentriq i miljøet bør begrænses.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1220/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

· **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

· **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelse skal aftale med de nationale myndigheder om indholdet og formatet af uddannelsesmateriale, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter for materialet, før lancering af Tecentriq i hvert medlemsland.

Uddannelsesmaterialeets formål er, at øge bevidstheden om, samt at give information om symptomer af bestemte vigtige risici ved atezolizumab, som er blevet identificeret, herunder immunrelateret pneumonitis, hepatitis, colitis, hypothyroidisme, hyperthyroidisme, type 1 diabetes mellitus, neuropatier, meningoencefalitis, pancreatitis og infusionsrelaterede reaktioner, samt håndtering af disse.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at i alle medlemslande hvor Tecentriq er markedsført, at alle sundhedspersoner, som forventes at udskrive Tecentriq, har adgang til eller modtager følgende uddannelsesmateriale:

- Uddannelsesmateriale for sundhedspersonalet
- Patientkort

Uddannelsesmateriale for sundhedspersonalet skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning for sundhedspersonalet
- **Vejledning for sundhedspersonalet** skal indeholde følgende hovedelementer:
 - Relevant information (såsom alvorligheden, sværhedsgraden, hyppigheden, tiden til fremkomst, reversibiliteten, hvis relevant) af de efterfølgende sikkerhedsmæssige aspekter som er associeret ved anvendelse af Tecentriq:
 - Immunrelateret hepatitis
 - Immunrelateret pneumonitis
 - Immunrelateret colitis
 - Immunrelateret pancreatitis
 - Immunrelaterede endokrinopatis (type 1 diabetes mellitus, hypothyroidisme, hyperthyroidisme, binyrebarkinsufficiens og hypofysitis))
 - Immunrelaterede neuropatier (Guillain-Barre syndrom, myasthenisk syndrom/myasthenia gravis)
 - Immunrelateret meningoencefalitis
 - Immunrelateret myocarditis
 - Infusionsrelaterede reaktioner
 - Beskrivelse af symptomer af immunrelaterede bivirkninger.
 - Detaljer om minimering af sikkerhedsmæssige aspekter med passende overvågning og håndtering.
 - Påmindelse om at aflevere patientkortet til alle patienter, som får Tecentriq-behandling og vejlede dem i, at vise kortet til alle sundhedspersoner, som behandler dem.
 - Påmindelse om at uddanne patienter/omsorgspersoner om symptomerne for immunrelaterede bivirkninger og nødvendigheden af at rapportere bivirkninger omgående til lægen.
- **Patientkortet** skal indeholde følgende hovedbudskaber:
 - Kort introduktion af atezolizumab (indikation og formålet med kortet)
 - Information om, at atezolizumab kan forårsage alvorlige bivirkninger under og efter behandling, som skal behandles omgående
 - Beskrivelse af hovedsymptomerne af de efterfølgende sikkerhedsmæssige aspekter og påmindelse om, at kontakte den behandlende læge omgående hvis symptomerne fremkommer, er vedvarende eller forværres:
 - Immunrelateret hepatitis
 - Immunrelateret pneumonitis
 - Immunrelateret colitis
 - Immunrelateret pancreatitis

- Immunrelaterede endokrinopatii (type 1 diabetes mellitus, hypothyroidisme, hyperthyroidisme, binyrebarkinsufficiens og hypofysitis)
- Immunrelaterede neuropatii (Guillain-Barre syndrom, myasthenisk syndrom/myasthenia gravis)
- Immunrelateret meningoencefalitis
- Immunrelateret myocarditis
- Infusionsrelaterede reaktioner
- Advarsel til patienter om vigtigheden af at kontakte lægen omgående, hvis de udvikler de ovennævnte symptomer og vigtigheden af ikke at prøve at behandle dem selv.
- Påmindelse om at have patientkortet på sig altid og at vise det til alle sundhedspersoner, som behandler dem.
 - Kortet skal også anmode om, at kontaktinformation til lægen er indført og det bør indeholde en advarsel om at patienten er i behandling med Tencentriq, til alle sundhedspersoner, som kan behandle patienten, herunder også i nødstilfælde.

· **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Effektstudie efter godkendelse (PAES): Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende de endelige resultater for den samlede overlevelse i studiet IMvigor 210, for at yderligere vurdere effekten af atezolizumab til behandling af patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom.	Indsendelse af studieresultater: 30. juni 2019
Effektstudie efter godkendelse (PAES): Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende den endelige kliniske studierapport for studiet IMvigor 211, for at yderligere vurdere effekten af atezolizumab sammenlignet med kemoterapi for anden/tredje-linje behandling af patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom.	Indsendelse af studieresultater: 31. maj 2019
Effektstudie efter godkendelse (PAES): Indehaveren af markedsføringstilladelse skal indsende den endelige kliniske studierapport for studiet IMvigor 130, for at vurdere effekten af atezolizumab monoterapi versus atezolizumab plus carboplatin/gemcitabin versus placebo plus cisplatin/gemcitabin hos patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom, som ikke er egnet til platinholdig behandling, samt dem som er egnet til platinholdig behandling.	Indsendelse af studieresultater: 31. juli 2021

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecentriq 1200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Atezolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 1200 mg atezolizumab
Efter fortynding indeholder 1 ml opløsning ca. 4,4 mg atezolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: L-histidin,
eddikesyre, koncentreret,
saccharose,
polysorbat 20,
vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1200 mg/20 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Til intravenøst brug efter fortynding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Hætteglasset må ikke rystes

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevar hætteglasset i æsken for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1220/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget for krav om braille-skrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tecentriq 1200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
atezolizumab
Til intravenøst brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til intravenøst brug efter fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1200 mg/20 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tecentriq 1200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning atezolizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tecentriq
3. Sådan skal du bruge Tecentriq
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Om Tecentriq

Tecentriq er kræftmedicin, der indeholder det aktive stof atezolizumab. Det tilhører den gruppe af lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer. Monoklonale antistoffer er en type protein, der er designet til at genkende og binde sig til helt bestemte mål i kroppen.

Anvendelse

Tecentriq anvendes til at behandle voksne med:

- en kræftform, urotelialt carcinom, der påvirker blæren og urinvejene. Det anvendes til denne kræftform:
 - når kræften har spredt sig til andre dele af kroppen
 - når kræften er vendt tilbage efter tidligere behandling
 - hvis du ikke kan behandles med cisplatin og din læge har undersøgt din kræft og fundet høje niveauer af et bestemt protein, som kaldes programmeret døds-ligand 1 (PD-L1), i din krop.
- en kræftform, ikke-småcellet lungekræft, der rammer lungerne. Det anvendes til denne kræftform:
 - når kræften har spredt sig til andre dele af kroppen
 - når kræften er vendt tilbage efter tidligere behandling

Virkning

Tecentriq virker ved at hæfte sig fast på et bestemt protein, programmeret døds-ligand 1 (PD-L1), i kroppen. Dette protein hæmmer kroppens immunforsvar og beskytter dermed kræftcellerne mod at

blive angrebet af immuncellerne. Ved at binde sig til proteinet, hjælper Tecentriq immunforsvaret med at bekæmpe kræften.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tecentriq

Brug ikke Tecentriq:

- hvis du er allergisk over for atezolizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).

Hvis du ikke er sikker, skal du kontakte lægen eller sygeplejersken inden du får Tecentriq.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du bruger Tecentriq, hvis du:

- har en autoimmun sygdom (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler)
- har fået at vide, at kræften har spredt sig til hjernen
- tidligere har haft lungebetændelse
- har eller tidligere har haft en kronisk virusinfektion i leveren, inklusive hepatitis B (HBV) eller hepatitis C (HCV)
- er smittet med hiv eller har AIDS
- har haft alvorlige bivirkninger ved brug af andre antistofbehandlinger, der hjælper immunforsvaret med at bekæmpe kræft
- fået medicin, der stimulerer immunforsvaret
- fået medicin, der hæmmer immunsystemet
- har fået en levende, svækket vaccine

Hvis ovenstående er tilfældet (eller du er i tvivl), skal du kontakte lægen eller sygeplejersken inden du får Tecentriq.

Tecentriq kan give nogle bivirkninger, som du straks skal informere lægen om. De kan opstå uger eller måneder efter sidste dosis. Kontakt straks lægen, hvis du oplever følgende symptomer:

- lungebetændelse (pneumonitis): symptomer kan omfatte ny eller forværret hoste, åndenød og brystmerter
- leverbetændelse (hepatitis): symptomer kan omfatte gulfarvning af hud eller øjne, kvalme, opkastning, blødning eller blå mærker, mørkfarvet urin og mavesmerter
- tarmbetændelse (colitis): symptomer kan omfatte diarré (tynd, løs eller blød afføring), blod i afføringen og mavesmerter
- inflammation i skjoldbruskkirtlen, binyrernes eller hypofysens funktion (for lidt aktiv skjoldbruskkirtel, for aktiv skjoldbruskkirtel, forringet binyrefunktion eller hypofysitis): symptomer kan omfatte træthed, vægttab, vægtøgning, humørsvingninger, hårtab, forstoppelse, svimmelhed, hovedpine, øget tørst, øget vandladningstrang og ændret syn
- type 1 diabetes, inklusive syre i blodet på grund af diabetes (diabetisk ketoacidose): symptomer kan omfatte større sult og tørst end sædvanligt, øget vandladningstrang, vægttab og træthed
- hjernebetændelse (encefalitis) eller betændelse i hinden rundt om rygmarven og hjernen (meningitis): symptomer kan omfatte nakkestivhed, hovedpine, feber, kulderystelser, opkastning, lysfølsomhed i øjnene, forvirring og søvnighed
- nervebetændelse eller nerveproblemer (neuropati): symptomer kan omfatte muskelsvaghed og -følelsesløshed, prikken og stikken i hænder og fødder
- betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis): symptomer kan omfatte mavesmerter, kvalme og opkastning
- Hjertemuskelbetændelse (myocarditis): symptomer kan omfatte stakåndethed, nedsat træningstolerance, træthedsfølelse, brystmerter, hævelse af ankler eller ben, uregelmæssig hjerterytme og besvimelse

- svære reaktioner på infusionen (kan opstå under infusionen eller inden for 1 dag efter infusionen): symptomer kan omfatte feber, kulderystelser, åndenød og hedeture.

Hvis du oplever et eller flere af ovennævnte symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Du skal ikke behandle dig selv med anden medicin. Lægen vil måske:

- give dig anden medicin for at forhindre komplikationer og mindske symptomerne
- udskyde næste dosis Tecentriq
- stoppe din behandling med Tecentriq.

Test og kontroller

Inden du starter behandling vil lægen kontrollere dit generelle helbred. Du vil også få taget blodprøver i løbet af behandlingen.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn eller unge under 18 år. Det er fordi, det ikke vides hvordan Tecentriq virker hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Tecentriq

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, der ikke er receptpligtigt og naturmedicin.

Graviditet og prævention

- Hvis du er gravid, har en formodning om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du kontakte lægen.
- Du må ikke få Tecentriq, hvis du er gravid, medmindre lægen skønner det er nødvendigt. Det er fordi det ikke vides hvordan Tecentriq virker hos gravide kvinder. Der er en risiko for, at det kan skade det ufødte barn.
- Hvis du er i stand til at blive gravid, skal du bruge sikker prævention
 - mens du er i behandling med Tecentriq og
 - i 5 måneder efter sidste dosis.
- Hvis du bliver gravid mens du er i behandling med Tecentriq, skal du kontakte lægen.

Amning

Det vides ikke om Tecentriq udskilles i brystmælken. Spørg lægen om du skal holde op med at amme, eller om du skal holde op med at få Tecentriq.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tecentriq påvirker i beskeden grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du føler dig træt, bør du ikke føre motorkøretøj eller bruge maskiner, før du har det bedre.

3. Sådan skal du bruge Tecentriq

Tecentriq vil blive givet på et hospital eller på en klinik, af en læge med erfaring i behandling af kræftsygdomme.

Hvad er dosis af Tecentriq?

Den anbefalede dosis er 1200 milligram (mg) hver 3. uge.

Hvordan gives Tecentriq?

Tecentriq gives i et drop i en vene (intravenøs infusion).

Din første infusion vil tage 60 minutter.

- Lægen vil holde godt øje med dig under den første infusion.
- Hvis du ikke oplever reaktioner på den første infusion, vil de næste infusioner tage 30 minutter.

Hvor længe gives det?

Lægen vil blive ved med at give dig Tecentriq indtil du ikke længere har gavn af det. Hvis du får for mange bivirkninger, kan behandlingen dog blive stoppet.

Hvis du har sprunget en dosis Tecentriq over

Hvis du er nødt til at aflyse en aftale, skal du straks lave en ny. For at behandlingen kan være så effektiv som muligt, er det meget vigtigt at blive ved med at få infusionerne.

Hvis du holder op med at bruge Tecentriq

Fortsæt behandlingen med Tecentriq medmindre du har aftalt noget andet med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan det påvirke virkningen af medicinen.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nedenstående bivirkninger eller hvis de forværres. De kan opstå uger eller måneder efter din sidste dosis. Lad være med at behandle dig selv med anden medicin: Følgende bivirkninger er indberettet i kliniske studier med Tecentriq:

Meget almindelig: Kan påvirke mere end 1 ud af 10 patienter

- feber
- kvalme
- opkastning
- træthed og udmattelse
- manglende energi
- hudkløe
- diarré
- ledsmerter
- udslæt
- manglende appetit
- åndenød

Almindelig: Kan påvirke 1 ud af 10 patienter

- betændelse i lungerne
- lavt iltniveau, som kan give åndenød, på grund af lungebetændelse (pneumonitis)
- mavesmerter
- forhøjede antal leverenzymmer (målt ved blodprøve) – kan være tegn på betændelse i leveren
- synkebesvær
- blodprøver, der viser lavt niveau af kalium (hypokaliæmi) eller natrium (hyponatriæmi) i blodet
- lavt blodtryk

- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- allergisk reaktion (i forbindelse med infusionen eller på grund af overfølsomhed)
- influenza-lignende sygdom
- smerter i muskler og knogler
- kulderystelser
- forhøjet funktion af skjoldbruskkirtlen
- betændelse i tarmene
- lavt niveau af blodplader, så du lettere får blåmærker og bløder mere
- forstoppet næse

Ikke almindelig: Kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

- leverbetændelse
- betændelse i bugspytkirtlen
- følelsesløshed eller lammelse – kan være tegn på Guillain Barré-syndrom
- betændelse i hinden rundt om rygmarven og hjernen
- lavt niveau af binyrebarkhormon
- type 1 diabetes
- højt niveau af lipase – kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (målt ved blodprøve)

Sjælden: Kan påvirke op til 1 ud af 1000 patienter

- Hjertemuskelbetændelse
- hjernebetændelse
- myasthenia gravis - sygdom, der kan give muskelsvaghed
- inflammation af hypofysen, som sidder i hjernen
- højt niveau af amylase – kan være et tegn på betændelse i bugspytkirtlen (målt ved blodprøve)

Hvis du oplever én eller flere af ovenstående bivirkninger eller de forværres, skal du straks kontakte lægen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Tecentriq bliver opbevaret af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken. Retningslinjer for opbevaring:

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2°C til 8°C). Må ikke fryses.
- Opbevar hætteglasset i æsken for at beskytte mod lys.
- Den fortyndede opløsning må ikke opbevares længere end 24 timer ved 2°C til 8°C eller 8 timer ved stuetemperatur.
- Brug ikke lægemidlet, hvis det er uklart, misfarvet eller indeholder partikler

Af hensyn til miljøet må medicinrester ikke smides i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Sundhedspersonalet vil bortskaffe eventuelle medicinrester. Disse tiltag medvirker til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tecentriq indeholder:

- Det aktive indholdsstof er atezolizumab. Æn ml indeholder 60 mg atezolizumab. Hvert hætteglas indeholder 1200 mg atezolizumab (i 20 ml).
- Øvrige indholdsstoffer er L-histidin; eddikesyre, koncentreret; saccharose; polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Tecentriq er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Det er en klar, farveløs til let gullig væske. Tecentriq fås i pakker med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Fortyndingsvejledning

Træk 20 ml Tecentriq koncentrat fra hætteglasset, som tilsættes en 250 ml PVC, polyethylen- (PE) eller polyolefin-infusionspose indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning. Efter fortynding, vil 1 ml opløsning indeholde ca. 4,4 mg Tecentriq (1200 mg/270 ml). For at blande opløsningen, vendes posen forsigtigt for at undgå skumdannelse. Infusionen anvendes straks efter tilberedning.

Parenterale lægemidler skal efterses for partikler og misfarvning inden administration. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, må opløsningen ikke anvendes.

Der er ikke set uforlidelighed mellem Tecentriq og infusionsposer med kontaktoverflader af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE) eller polyolefin (PO). Derudover er der ikke set uforlidelighed med *in-line* filtermembraner bestående af polyethersulfon eller polysulfon samt infusionsæt og andre infusionshjælpemidler bestående af PVC, PE, polybutadien eller polyetherurethan. Brug af *in-line* filtermembraner er valgfri.

Fortyndet opløsning

Der er påvist kemisk og fysisk brugsholdbarhed i maksimalt 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller i 24 timer ved ≤30°C efter tilberedning.

Af mikrobiologiske hensyn bør den tilberedte opløsning til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og –forhold brugerens ansvar og ville normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller i 8 timer ved stuetemperatur (≤25°C).

Administration

Tecentriq anvendes intravenøst. Tecentriq-infusioner må ikke gives intravenøst som stød- eller bolusdosis.

Første dosis Tecentriq skal administreres over 60 minutter. Hvis første infusion tåles, kan alle efterfølgende infusioner administreres over 30 minutter.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.