

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecentriq 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1.200 mg Atezolizumab*.

Nach Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) enthält 1 ml der Lösung ca. 4,4 mg Atezolizumab.

*Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler IgG1 anti-PD-L1(programmed death ligand 1)-Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)

- nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder
- die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tecentriq darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

PD-L1-Testung bei Patienten mit UC

Patienten mit nicht vorbehandeltem UC sollten für eine Behandlung anhand einer, mittels eines validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression ausgewählt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1) oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Tecentriq versäumt wurde, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Es wird empfohlen, nicht bis zur nächsten geplanten Dosis zu warten. Das Anwendungsschema muss so angepasst werden, dass ein 3-wöchiges Intervall zwischen den Dosen eingehalten wird.

Dosisanpassung während der Behandlung

Eine Dosisreduktion von Tecentriq wird nicht empfohlen.

Dosisverzögerung oder Absetzen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8)

Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hepatitis	Grad 2: (ALT oder AST > 3 bis 5 x obere Grenze des Normalwerts [ULN]) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut > 1,5 bis 3 x ULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4: (ALT oder AST > 5 x ULN) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut > 3 x ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Kolitis	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hypothyreose oder Hyperthyreose	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen <i>Hypothyreose:</i> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch eine Thyroxin-Ersatztherapie unter Kontrolle gebracht wurden und die TSH-Spiegel abnehmen <i>Hyperthyreose:</i> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch ein Thyreostatikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert
Nebenniereninsuffizienz	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Hypophysitis	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Typ-1-Diabetes mellitus	Grad 3 oder 4 Hyperglykämie (Nüchtern-glucose von > 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald durch eine Insulin-Ersatztherapie eine Kontrolle des Stoffwechsels erreicht wurde
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hautausschlag	Grad 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hautausschlag abgeklungen ist und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und Meningoenzephalitis	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Pankreatitis	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel (> 2 x ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind, und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myokarditis	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 und 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 oder 3	Behandlung unterbrechen bis sich die Nebenwirkungen innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 - 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder wiederkehrende Grad 3	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen (außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können)

Anmerkung: Nebenwirkungsgrade entsprechen den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4) des National Cancer Instituts.

Mit Tecentriq behandelte Patienten müssen den Patientenpass erhalten und über die Risiken von Tecentriq aufgeklärt werden (siehe auch Packungsbeilage).

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecentriq bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren keine Dosisanpassung von Tecentriq erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.

Leberfunktionsstörung

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Tecentriq wurde bisher nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

ECOG-Performance-Status ≥ 2 (Eastern Cooperative Oncology Group)

Patienten mit einem ECOG-Performance-Status ≥ 2 waren aus den klinischen Studien zu NSCLC und Zweitlinien-UC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Tecentriq wird intravenös angewendet. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden.

Die Initialdosis von Tecentriq muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

Hinweise zur Verdünnung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert (oder angegeben) werden.

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Atezolizumab waren mit Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab und Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung und/oder unterstützender Therapie reversibel. Es wurden immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet, die mehr als ein Körpersystem betrafen. Immunvermittelte Nebenwirkungen durch Atezolizumab können auch nach der letzten Dosis Atezolizumab auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und

Kortikosteroide sind zu verabreichen. Nach Besserung auf \leq Grad 1 sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \geq 1 Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien von Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit einer systemischen Kortikosteroidanwendung unter Kontrolle gebracht werden konnten, kann die Gabe anderer systemischer Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Atezolizumab muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 erneut auftritt sowie bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung Grad 4, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Immunvermittelte Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Pneumonitis von Grad 2 zu unterbrechen und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \geq 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Auftreten einer Pneumonitis von Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Fälle von Hepatitis, einige mit tödlichem Ausgang, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis zu überwachen.

Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT) und Bilirubin sind vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung mit Atezolizumab in regelmäßigen Abständen und wenn klinisch indiziert zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist zu unterbrechen, wenn Grad 2-Ereignisse (ALT oder AST $>$ 3 bis 5 x ULN oder Bilirubin im Blut $>$ 1,5 bis 3 x ULN) länger als 5 bis 7 Tage anhalten, und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das unerwünschte Ereignis auf \leq Grad 1 verbessert, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \geq 1 Monat auszuschleichen.

Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Ereignissen von Grad 3 oder Grad 4 dauerhaft abzusetzen (ALT oder AST $>$ 5,0 x ULN oder Bilirubin im Blut $>$ 3 x ULN).

Immunvermittelte Kolitis

Fälle von Diarrhoe oder Kolitis wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Kolitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um \geq 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) oder Kolitis (symptomatisch) zu unterbrechen. Bei Grad 2 Diarrhoe oder Kolitis ist bei anhaltenden Symptomen über 5 Tage oder bei Wiederauftreten der Symptome eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Bei Grad 3 Diarrhoe oder Kolitis ist eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag

bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Nach einer Besserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \geq 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Diarrhoe oder Kolitis von Grad 4 (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert) dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Typ-1-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien zu überwachen. Die Schilddrüsenfunktion ist vor und regelmäßig während der Behandlung mit Atezolizumab zu überwachen. Für Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests zu Behandlungsbeginn ist eine geeignete Behandlung in Betracht zu ziehen.

Asymptomatische Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests können mit Atezolizumab behandelt werden. Bei symptomatischer Hypothyreose ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie nach Bedarf einzuleiten. Eine isolierte Hypothyreose kann durch eine Ersatztherapie und ohne Kortikosteroide behandelt werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und ein Thyreostatikum nach Bedarf anzuwenden. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome unter Kontrolle sind und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \geq 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist.

Bei Hypophysitis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Bei Bedarf sollte eine Hormonsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \geq 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Hypophysitis Grad 4 dauerhaft abzusetzen.

Bei Typ-1-Diabetes mellitus ist eine Behandlung mit Insulin einzuleiten. Bei Hyperglykämie \geq Grad 3 (Nüchtern-glucose $>$ 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l) ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn durch eine Insulin-Ersatztherapie der Stoffwechsel wieder unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Das Auftreten von Meningoenzephalitis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer Meningitis oder Enzephalitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Meningitis oder Enzephalitis jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Nach einer Verbesserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden.

Immunvermittelte Neuropathien

Das Auftreten des myasthenen Syndroms/der Myasthenia gravis oder des Guillain-Barré-Syndroms, die lebensbedrohlich sein können, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Atezolizumab behandelt wurden. Die Patienten sind auf Symptome einer motorischen oder sensorischen Neuropathie zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei myasthenem Syndrom/Myasthenia gravis oder Guillain-Barré-Syndrom jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Die Einleitung systemischer Kortikosteroide mit einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist in Betracht zu ziehen.

Immunvermittelte Pankreatitis

Das Auftreten von Pankreatitis, einschließlich eines Anstiegs der Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum, wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei \geq Grad 3 erhöhten Amylase- oder Lipase-Spiegeln im Serum ($> 2 \times$ ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum innerhalb von 12 Wochen wieder auf \leq Grad 1 verbessern oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 4 Pankreatitis oder bei rezidivierender Pankreatitis jeglicher Grade dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Myokarditis

Das Auftreten von Myokarditis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis zu überwachen.

Bei Myokarditis Grad 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Myokarditis Grad 3 oder 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 1 oder 2 ist die Infusionsgeschwindigkeit zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 3 oder 4 ist Atezolizumab dauerhaft abzusetzen. Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 1 oder 2 können Atezolizumab unter engmaschiger Überwachung weiterhin erhalten; eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und Antihistaminikum kann in Erwägung gezogen werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmetastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.

Patienten mit einem Performance-Status ≥ 2 zu Studienbeginn waren ausgeschlossen (außer in die Studie GO29293 [IMvigor210] Kohorte 1, die Patienten mit Urothelkarzinom einschloss, die nicht mit Cisplatin behandelbar waren, und einen Performance-Status ≥ 2 erlaubte) (siehe Abschnitt 5.1).

Aufgrund fehlender Daten sollte Atezolizumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

Anwendung von Atezolizumab bei bisher unbehandelten Patienten mit Urothelkarzinom, die als ungeeignet für eine Cisplatin-Therapie eingestuft wurden

Die Krankheitsmerkmale zu Behandlungsbeginn und die Prognosen in der Studienpopulation der IMvigor210 Kohorte 1 waren generell vergleichbar mit denen von Patienten in der Klinik, die als ungeeignet für eine Cisplatin-Therapie eingestuft werden, für die aber eine Carboplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie infrage kommt. Für die Subgruppe von Patienten, die für keinerlei Chemotherapie geeignet sind, ist die Datenlage ungenügend. Daher sollte Atezolizumab bei diesen Patienten nach sorgfältiger Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht eingesetzt werden.

Patientenpass

Jeder Arzt, der Tecentriq verschreibt, muss mit der Fachinformation und den Behandlungsempfehlungen vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Tecentriq mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird ein Patientenpass ausgehändigt und er wird aufgefordert, diesen immer bei sich zu tragen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Interaktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. Da Atezolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Atezolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Atezolizumab bei Schwangeren vor. Bisher wurden keine Entwicklungs- und Reproduktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges in Schwangerschaft-Mausmodellen zu einer immunvermittelten Abstoßungsreaktion gegen den sich entwickelnden Fetus und zum fetalen Tod führen kann (siehe Abschnitt 5.3). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko hin, dass die Verabreichung von Atezolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fruchtschädigende Wirkung, einschließlich erhöhter Abort- oder Totgeburtsraten, haben kann.

Von humanen Immunglobulinen G1 (IgG1) ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren; daher besteht die Möglichkeit, dass Atezolizumab, ein IgG1, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übergehen kann.

Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atezolizumab in die Muttermilch übergeht. Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der erwartungsgemäß in der menschlichen Vormilch und in geringen Konzentrationen auch in der Muttermilch enthalten ist. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Tecentriq zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Atezolizumab auf die Fertilität verfügbar. Es wurden keine Toxizitätsstudien zur Untersuchung des Einflusses von Atezolizumab auf die Reproduktion und auf die Entwicklung durchgeführt. Jedoch zeigten Daten einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie mit Mehrfachdosen von Atezolizumab eine Auswirkung auf den Menstruationszyklus, bei einer geschätzten mittleren Exposition (AUC), die dem 6-Fachen der AUC von Patienten in der empfohlenen Dosierung entsprach. Dieser Effekt war reversibel (siehe Abschnitt 5.3). Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tecentriq hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen eine Fatigue auftritt, sind anzuweisen, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tecentriq basiert auf gepoolten Daten von 2.160 Patienten mit metastasiertem UC und NSCLC. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue (35,4%), verminderter Appetit (25,5%),

Übelkeit (22,9 %), Dyspnoe (21,8%), Diarrhoe (18,6%), Hautausschlag (18,6%), Fieber (18,3 %), Erbrechen (15,0%), Arthralgie (14,2%), Asthenie (13,8%) und Juckreiz (11,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Adverse Drug Reactions = ADRs) sind nachfolgend gemäß MedDRA nach Systemorganklasse (system organ class = SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die folgenden Häufigkeitskategorien wurden verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Die Nebenwirkungen werden für jede Häufigkeitsgruppe in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit dargestellt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien mit Tecentriq behandelt wurden

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Hypersensitivität
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypothyreose ^a , Hyperthyreose ^b
Gelegentlich	Diabetes mellitus ^c , Nebenniereninsuffizienz ^d
Selten	Hypophysitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Hypokaliämie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom ^e , nichtinfektiöse Meningitis ^f
Selten	Nichtinfektiöse Enzephalitis ^g , myasthenes Syndrom ^h
Herzerkrankungen	
Selten	Myokarditis ^h
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis ⁱ , Hypoxie, verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Häufig	Bauchschmerzen, Kolitis ^j , Dysphagie
Gelegentlich	Pankreatitis ^k , erhöhte Lipase
Selten	erhöhte Amylase

Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	erhöhte AST, erhöhte ALT
Gelegentlich	Hepatitis ^l
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag ^m , Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie
Häufig	Schmerzen des Bewegungsapparates
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber, Fatigue, Asthenie
Häufig	Infusionsbedingte Reaktionen, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost

^a Schließt Berichte von Hypothyreose, erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon, Thyreoiditis, erniedrigtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon, Myxödem, auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests, akuter Thyreoiditis und erniedrigtem Thyroxin ein.

^b Schließt Berichte von Hyperthyreose, erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon, Thyreoiditis, erniedrigtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon, endokriner Ophthalmopathie, Exophthalmus, auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests, akuter Thyreoiditis und erniedrigtem Thyroxin ein.

^c Schließt Berichte von Diabetes mellitus und Typ-1-Diabetes mellitus ein.

^d Schließt Berichte von Nebenniereninsuffizienz, primärer Nebenniereninsuffizienz und Morbus Addison ein.

^e Schließt Berichte von Guillain-Barré-Syndrom und demyelinisierender Polyneuropathie ein.

^f Schließt Berichte von Meningitis ein.

^g Schließt Berichte von Enzephalitis ein.

^h Berichtet in Studien mit Patienten, die andere Karzinome als metastasiertes UC und NSCLC hatten. Die Häufigkeit basiert auf der Anwendung bei 8000 Patienten in allen klinischen Studien mit Atezolizumab.

ⁱ Schließt Berichte von Pneumonitis, Lungeninfiltration, Bronchiolitis, interstitieller Lungenerkrankung und Strahlenpneumonitis ein.

^j Schließt Berichte von Kolitis, autoimmuner Kolitis, ischämischer Kolitis und mikroskopischer Kolitis ein.

^k Schließt Berichte von Pankreatitis und akuter Pankreatitis ein.

^l Schließt Berichte von autoimmuner Hepatitis, Hepatitis und akuter Hepatitis ein.

^m Schließt Berichte von Akne, Ekzem, Erythem, Erythem des Augenlids, Erythema multiforme, exfoliativem Hautausschlag, Ausschlag auf dem Augenlid, Follikulitis, Furunkel, Dermatitis, akneähnlicher Dermatitis, allergischer Dermatitis, bullöser Dermatitis, exfoliativer Dermatitis, Arzneimittelexanthem, palmar-plantarem Erythrodyästhesie-Syndrom, Hautausschlag, erythematösem Hautausschlag, generalisiertem Hautausschlag, makulösem Hautausschlag, makulopapulösem Hautausschlag, papulösem Hautausschlag, papulosquamösem Hautausschlag, juckendem Ausschlag, pustulösem Hautausschlag, seborrhoischer Dermatitis, exfoliativer Hauterkrankung, toxischen Hautreaktionen, Hautgeschwüren, toxischen Hauteruptionen ein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die im Folgenden aufgeführten Daten entsprechen den klinisch signifikanten Nebenwirkungen bei Exposition mit Atezolizumab in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlungsempfehlungen bei diesen Nebenwirkungen sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Eine Pneumonitis trat bei 3,1% (68/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Unter den 68 Patienten erlitt einer ein tödliches Ereignis. Die mediane Dauer bis zum Auftreten betrug 3,5 Monate (Bereich: 3 Tage bis 20,5 Monate). Die mediane Dauer der Erkrankung betrug 1,5 Monate (Bereich: 0 Tage bis 15,1+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Pneumonitis führte bei 10 (0,5%) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Pneumonitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 1,6% (34/2.160) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Hepatitis

Eine Hepatitis trat bei 0,3% (7/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten betrug 1,1 Monate (Bereich: 9 Tage bis 7,9 Monate). Die mediane Dauer der Erkrankung betrug 1 Monat (Bereich: 9 Tage bis 1,9+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Hepatitis führte bei 2 (< 0,1%) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Hepatitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,2% (5/2.160) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

Eine Kolitis trat bei 1,1% (23/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten betrug 4 Monate (Bereich: 15 Tage bis 15,2 Monate). Die mediane Dauer der Erkrankung betrug 1,4 Monate (Bereich: 3 Tage bis 17,8+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Kolitis führte bei 5 (0,2%) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Kolitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,5% (10/2.160) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Eine Hypothyreose trat bei 4,7% (101/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 15 Tage bis 31,3 Monate). Eine Hyperthyreose trat bei 1,7% (36/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 3,5 Monate (Bereich: 21 Tage bis 31,3 Monate).

Eine Nebenniereninsuffizienz trat bei 0,3% (7/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC und NSCLC erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,7 Monate (Bereich: 3 Tage bis 19 Monate). Eine Nebenniereninsuffizienz, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,3% (6/2.160) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf.

Hypophysitis trat bei < 0,1% (1/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC und NSCLC erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug bei diesem Patienten 13,7 Monate.

Diabetes mellitus trat bei 0,3% (6/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten reichte von 3 Tage bis 6,5 Monate. Diabetes mellitus führte bei 1 (< 0,1%) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab.

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Eine Meningitis trat bei 0,1% (3/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug 15 bis 16 Tage. Alle drei Patienten benötigten eine Behandlung mit Kortikosteroiden und mussten Atezolizumab absetzen.

Eine Enzephalitis trat bei < 0,1% (2/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug 14 bis 16 Tage. Die Enzephalitis führte bei einem (< 0,1%) Patienten zum Absetzen der Behandlung mit Atezolizumab. Eine Enzephalitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei < 0,1% (1/2.160) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Neuropathien

Guillain-Barré-Syndrom und demyelinisierende Polyneuropathie traten bei 0,2% (5/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 7 Monate (Bereich: 18 Tage bis 8,1 Monate). Die mediane Dauer lag bei 4,6 Monaten (0+ Tage bis 8,3+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Das Guillain-Barré-Syndrom führte bei einem Patienten (< 0,1%) zum Absetzen der Behandlung mit Atezolizumab. Ein Guillain-Barré-Syndrom, das eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei < 0,1% (2/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab erhielten.

Myasthenes Syndrom

Myasthenia gravis trat bei < 0,1 % (4/6.000) Patienten auf, die Atezolizumab in klinischen Studien für verschiedene Tumorarten erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten lag zwischen 20 Tagen und 4 Monaten. Alle 4 Patienten setzten Atezolizumab ab. Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis, welche die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machten, traten bei < 0,1 % (3/6.000) der Patienten auf.

Immunvermittelte Pankreatitis

Eine Pankreatitis, einschließlich erhöhter Amylase- und Lipasespiegel, trat bei 0,5 % (10/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 9 Tage bis 16,9 Monate). Die mediane Dauer der Erkrankung betrug 19 Tage (Bereich: 3 Tage bis 11,2+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Eine Pankreatitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei < 0,1 % (2/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab erhielten.

Immunvermittelte Myokarditis

Eine Myokarditis trat bei < 0,1 % (2/8.000) der Patienten auf, die Atezolizumab in klinischen Studien für verschiedene Tumorarten erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug 18 bzw. 33 Tage. Beide Patienten benötigten Kortikosteroide und mussten Atezolizumab absetzen.

Immunogenität

In der Studie IMvigor210 wurden 43,9 % der Patienten an einem oder mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung positiv auf anti-therapeutische Antikörper (ATA) gegen Atezolizumab getestet. In der Studie OAK (GO28915) lag die Rate der therapiebedingten ATA bei 30,4 %. Insgesamt schien die ATA-Positivität keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit zu haben.

Es liegen keine Daten vor, um Schlussfolgerungen über mögliche Auswirkungen von neutralisierenden Antikörpern zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Atezolizumab vor.

Im Fall einer Überdosierung sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Arzneimittel, monoklonale Antikörper.
ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

PD-L1 (programmed death-ligand 1) kann auf Tumorzellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimiert werden und zur Inhibierung der antitumoralen Immunantwort im Mikromilieu des Tumors beitragen. Bindet PD-L1 an die Rezeptoren PD-1 und B7.1 auf T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen, wird die zytotoxische T-Zell-Aktivität, die T-Zell-Proliferation und die Zytokin-Produktion unterdrückt.

Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1(IgG1)-Antikörper, der direkt an PD-L1 bindet und zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben, wobei die antitumorale Immunantwort reaktiviert wird, ohne dass eine Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird. Atezolizumab hat keinen Einfluss auf die PD-L2/PD-1-Interaktion, sodass die PD-L2/PD-1-vermittelten inhibitorischen Signale fortbestehen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Dauer der Behandlung

Bei zuvor nicht behandelten Patienten war die Behandlung mit Tecentriq bis zur Krankheitsprogression zulässig.

In den zulassungsrelevanten Studien war bei zuvor behandelten Patienten die Behandlung mit Tecentriq bis zum Verlust des klinischen Nutzens erlaubt, definiert durch folgende Kriterien:

- Ausbleiben von Symptomen und Anzeichen (einschließlich einer Verschlechterung der Laborwerte [z. B. neu aufgetretene oder zunehmende Hyperkalzämie]), die eindeutig auf eine Krankheitsprogression hindeuten
- Keine Verschlechterung des ECOG-Performance-Status
- Ausbleiben einer Tumorprogression in kritischen anatomischen Bereichen (z.B. Meningeosis karzinomatosa), die vor der wiederholten Gabe von Tecentriq mithilfe von im Prüfplan vorgesehenen medizinischen Interventionen nicht erfolgreich behandelt und stabilisiert werden kann
- Nachweis eines klinischen Nutzens gemäß Bewertung durch den Prüfarzt

Urothelkarzinom

IMvigor211 (GO29294): Randomisierte Studie an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor mit Chemotherapie behandelt wurden

Eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte Studie der Phase III (IMvigor211) wurde zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu Chemotherapie (Vinflunin, Docetaxel oder Paclitaxel gemäß Ermessen des Prüfarztes) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC durchgeführt, die während oder im Anschluss an ein platinhaltiges Chemotherapieregime eine Krankheitsprogression erlitten. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, aktiven oder Kortikosteroid-abhängigen Gehirnetastasen, einer Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss, einer Verabreichung von systemischen Immunstimulanzien innerhalb von 4 Wochen oder von systemischen Immunsuppressiva innerhalb von 2 Wochen vor Einschluss. Tumorbewertungen wurden in den ersten 54 Wochen alle 9 Wochen und anschließend alle 12 Wochen durchgeführt. Tumorproben wurden prospektiv auf PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) getestet und die Ergebnisse für die Einteilung in PD-L1-Expression-Subgruppen für die nachfolgend beschriebenen Analysen verwendet.

Insgesamt wurden 931 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Atezolizumab oder Chemotherapie. Die Randomisierung war stratifiziert nach Chemotherapie (Vinflunin vs. Taxan), PD-L1-Expression-Status auf den IC (< 5% vs. ≥ 5%), Anzahl der prognostischen Risikofaktoren (0 vs. 1-3) und Lebermetastasen (ja vs. nein). Zu

den prognostischen Risikofaktoren gehörten ein zeitlicher Abstand zur vorherigen Chemotherapie von < 3 Monaten, ECOG-Performance-Status > 0 und Hämoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab wurde in einer Fixdosis von 1.200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Eine Dosisreduktion war nicht zulässig. Die Patienten wurden bis zum Verlust des klinischen Nutzens gemäß Bewertung des Prüfarztes oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt. Vinflunin wurde in einer Dosierung von 320 mg/m² an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftrat. Paclitaxel wurde in einer Dosierung von 175 mg/m² an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus als 3-stündige intravenöse Infusion verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftrat. Docetaxel wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftrat. Bei allen behandelten Patienten betrug die mediane Dauer der Behandlung 2,8 Monate im Atezolizumab-Arm, 2,1 Monate in den Vinflunin- und Paclitaxel-Armen und 1,6 Monate im Docetaxel-Arm.

Die demographische Verteilung sowie die Krankheitsmerkmale bei Behandlungsbeginn der Primäranalyse-Population waren zwischen den Behandlungsarmen gut ausgewogen. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (Bereich: 31 bis 88); 77,1% der Patienten waren männlich. Die Mehrheit der Patienten war hellhäutig (72,1%); 53,9% der Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten Vinflunin. 71,4% der Patienten hatten mindestens einen schlechten prognostischen Risikofaktor und 28,8% hatten zu Behandlungsbeginn Lebermetastasen. Der ECOG-Performance-Status betrug zu Behandlungsbeginn 0 (45,6%) oder 1 (54,4%). Bei 71,1% der Patienten lag der Primärtumor in der Blase, und 25,4% der Patienten hatten ein UC der oberen Harnwege. 24,2% der Patienten hatten nur eine vorherige platinhaltige adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten, und es war innerhalb von 12 Monaten zu einer Krankheitsprogression gekommen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie IMvigor211 ist das Gesamtüberleben (OS). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind die anhand der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1 vom Prüfarzt bewertete objektive Ansprechrate (ORR), das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie die Dauer des Ansprechens (DOR). Vergleiche bezüglich OS zwischen Behandlungs- und Kontrollarm innerhalb der IC2/3-, IC1/2/3- und ITT-Populationen (*Intention-to-treat*, d. h. all comers) wurden nach folgendem hierarchischem festgelegtem Verfahren getestet, das auf einem stratifizierten zweiseitigen Log-Rank-Test (5 %) basierte: Schritt 1) IC2/3-Population; Schritt 2) IC1/2/3-Population; Schritt 3) All-comers-Population. Die OS-Ergebnisse für Schritt 2 und Schritt 3 konnten nur formal auf statistische Signifikanz getestet werden, wenn das Ergebnis im vorangegangenen Schritt statistisch signifikant war.

Die mediane Nachbeobachtungszeit des Überlebens beträgt 17 Monate. Die Primäranalyse der Studie IMvigor211 erreichte den primären Endpunkt für OS nicht. Atezolizumab zeigte keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC. Gemäß der vorgegebenen hierarchischen Testreihenfolge wurde die IC2/3-Population zuerst geprüft und zeigte ein OS HR von 0,87 (95 % KI: 0,63; 1,21; medianes OS 11,1 vs. 10,6 Monate für Atezolizumab bzw. Chemotherapie). Der stratifizierte Log-Rank-p-Wert betrug 0,41 und somit wurden die Ergebnisse in dieser Population als nicht statistisch signifikant gewertet. Die Konsequenz war, dass keine formalen Tests auf statistische Signifikanz des OS in den IC1/2/3- oder All-comers-Populationen vorgenommen werden konnten. Die Ergebnisse dieser Analysen gelten als explorativ. Die wesentlichen Ergebnisse der All-comer-Population sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für OS in der All-comer-Population ist in der Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeit in der All-comer-Population (IMvigor211)

Wirksamkeitsendpunkte	Atezolizumab (n = 467)	Chemotherapie (n = 464)
Primäre Wirksamkeitsendpunkte		
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Todesfälle (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	8,6	8,0
95% KI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifizierte [†] Hazard Ratio (95% KI)	0,85 (0,73; 0,99)	
p-Wert **	0,0378	
12-Monats-Gesamtüberleben (%)*	39,2%	32,4%
Sekundäre und explorative Endpunkte		
Vom Prüfarzt bewertetes PFS (RECIST v1.1)		
Anzahl der Ereignisse (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	2,1	4,0
95% KI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifizierte Hazard Ratio (95% KI)	1,10 (0,95; 1,26)	
Vom Prüfarzt bewertetes ORR (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Anzahl der Patienten mit bestätigtem Ansprechen (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% KI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Anz. mit vollständigem Ansprechen (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Anz. mit teilweisem Ansprechen (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Anz. mit stabiler Erkrankung	92 (19,9%)	162 (35,1%)
Vom Prüfarzt bewertetes DOR (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Median in Monaten ***	21,7	7,4
95% KI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

KI = Konfidenzintervall; DOR = duration of response (Dauer des Ansprechens); ORR = objective response rate (objektive Ansprechrage); OS = overall survival (Gesamtüberleben); PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

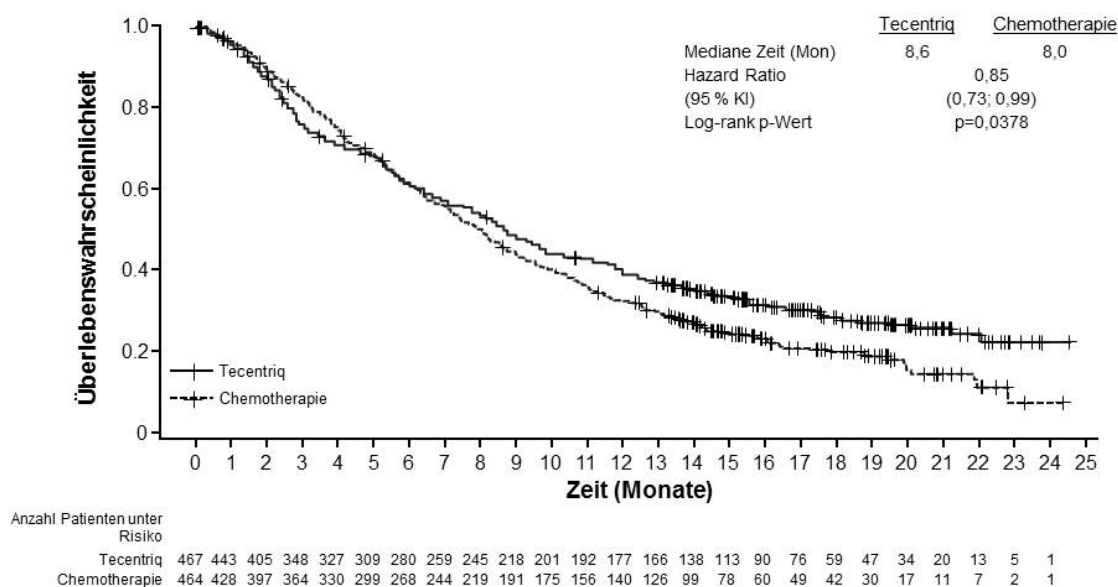
* Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer

† Stratifiziert nach Chemotherapie (Vinflunin vs. Taxan), Status auf IC (< 5% vs. ≥ 5%), Anzahl prognostischer Risikofaktoren (0 vs. 1-3) und Lebermetastasen (ja vs. nein).

** Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test; nur zu deskriptiven Zwecken angegeben; laut vordefinierter Analysenhierarchie kann der p-Wert für die OS-Analyse in der All-comer-Population nicht als statistisch signifikant betrachtet werden.

*** Ansprechen hielt bei 63% der Responder im Atezolizumab-Arm an und bei 21% der Responder im Chemotherapie-Arm.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Einarmige Studie an nicht vorbehandelten UC-Patienten, die nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet sind, und an UC-Patienten, die bereits mit Chemotherapie behandelt wurden

Eine multizentrische, internationale, einarmige klinische Studie der Phase II mit zwei Kohorten, IMvigor210, wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC (auch als urotheliales Blasenkarzinom bezeichnet) durchgeführt.

In die Studie wurden insgesamt 438 Patienten eingeschlossen und in zwei Kohorten aufgeteilt. In Kohorte 1 wurden vorher nicht behandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC eingeschlossen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie ungeeignet waren oder bei denen mindestens 12 Monate nach Behandlung mit einem platinhaltigen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie-Regime eine Krankheitsprogression auftrat. In Kohorte 2 wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens ein platinbasiertes Chemotherapie-Regime zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC erhalten hatten oder deren Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach einer Behandlung mit einem platinhaltigen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie-Regime progredient war.

In Kohorte 1 wurden 119 Patienten mit 1.200 mg Atezolizumab als intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression behandelt. Das mediane Alter betrug 73 Jahre. Die meisten Patienten waren männlich (81 %) und der Großteil der Patienten war hellhäutig (91 %).

Kohorte 1 umfasste 45 Patienten (38 %) mit ECOG-Performance-Status 0, 50 Patienten (42 %) mit ECOG-Performance-Status 1 und 24 Patienten (20 %) mit ECOG-Performance-Status 2, 35 Patienten (29 %) ohne Risikofaktoren nach Bajorin (ECOG-Performance-Status ≥ 2 und viszerale Metastasen), 66 Patienten (56 %) mit einem Risikofaktor nach Bajorin und 18 Patienten (15 %) mit zwei Risikofaktoren nach Bajorin, 84 Patienten (71 %) mit Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min) und 25 Patienten (21 %) mit Lebermetastasen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in Kohorte 1 war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR), bewertet durch eine unabhängige Prüfeinrichtung (Independent Review Facility = IRF) unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1.

Die Primäranalyse wurde durchgeführt, als alle Patienten für mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden waren. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 15,0 Wochen, und die mediane Nachbeobachtungszeit des Überlebens betrug 8,5 Monate bei allen Patienten (all comers). Zwar wurden klinisch relevante IRF-bewertete ORR gemäß RECIST v1.1 nachgewiesen, jedoch wurde die statistische Signifikanz für den primären Endpunkt – im Vergleich zu einer prä-spezifizierten historischen Kontrollansprechrate von 10% – nicht erreicht. Die bestätigten ORR gemäß IRF-RECIST v1.1 betragen 21,9% (95% KI: 9,3; 40,0) für Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 5%, 18,8% (95% KI: 10,9; 29,0) für Patienten mit PD-L1-Expression \geq 1% und 19,3% (95% KI: 12,7; 27,6) bei allen Patienten (all comers). Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) wurde weder in einer PD-L1-Expression-Subgruppe noch bei allen Patienten (all comers) erreicht. Das Gesamtüberleben (OS) war mit einer Ereignis-pro-Patient-Rate von circa 40% noch nicht aussagekräftig. Das mediane OS für alle Patienten-Subgruppen (PD-L1-Expression \geq 5% und \geq 1%) und alle Patienten (all comers) lag bei 10,6 Monaten.

Eine aktualisierte Analyse wurde für Kohorte 1 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 17,2 Monaten durchgeführt und ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Die DOR wurde weder in einer PD-L1-Expression-Subgruppe noch bei allen Patienten (all comers) erreicht.

Tabelle 4: Zusammenfassung der aktualisierten Wirksamkeit (IMvigor210, Kohorte 1)

Wirksamkeitsendpunkt	PD-L1- Expression von	PD-L1- Expression von	Alle Patienten (all comers)
	\geq 5% bei IC	\geq 1% bei IC	
ORR (bewertet durch IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Anzahl der Patienten mit Ansprechen (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% KI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Anzahl mit vollständigem Ansprechen (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% KI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Anzahl mit teilweisem Ansprechen (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% KI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (bewertet durch IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Patienten mit Ereignis (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Median (Monate) (95% KI)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (bewertet durch IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Patienten mit Ereignis (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Median (Monate) (95% KI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Patienten mit Ereignis (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Median (Monate) (95% KI)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
1-Jahresrate des Gesamtüberlebens (%)	52,4%	54,8%	57,2%

KI = Konfidenzintervall; DOR = duration of response (Dauer des Ansprechens); IC = tumour-infiltrating immune cells (tumorinfiltrierende Immunzellen); IRF = independent review facility (unabhängige Prüfeinrichtung); NE = not estimable (nicht schätzbar); ORR = objective response rate (objektive Ansprechrate); OS = overall survival (Gesamtüberleben); PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte in Kohorte 2 waren die bestätigte, IRF-bewertete ORR unter Verwendung von RECIST v1.1 und die Prüfarzt-bewertete ORR unter Verwendung der modifizierten RECIST-Kriterien (mRECIST). Es wurden 310 Patienten mit Atezolizumab 1.200 mg als intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zum Verlust des klinischen Nutzens behandelt. Die Primäranalyse von Kohorte 2 wurde durchgeführt, als alle Patienten für mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden waren. In der Studie wurden die ko-primären Endpunkte aus Kohorte 2 erreicht. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante, IRF-bewertete ORR unter Verwendung von RECIST v1.1 und eine statistisch signifikante Prüfarzt-bewertete ORR unter Verwendung von mRECIST, verglichen mit einer prä-spezifizierten historischen Kontrollansprechrates von 10%.

Eine Analyse für Kohorte 2 wurde auch nach einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 21,1 Monaten durchgeführt. Die bestätigten ORR gemäß IRF-RECIST v1.1 betragen 28,0 % (95 % KI: 19,5; 37,9) bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 %, 19,3 % (95 % KI: 14,2; 25,4) bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % und 15,8 % (95 % KI: 11,9; 20,4) bei allen Patienten (all comers). Die bestätigten ORR gemäß Prüfarzt-bewerteter mRECIST betragen 29,0 % (95 % KI: 20,4; 38,9) bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 %, 23,7 % (95 % KI: 18,1; 30,1) bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % und 19,7 % (95 % KI: 15,4; 24,6) bei allen Patienten (all comers). Die Rate des vollständigen Ansprechens gemäß IRF-RECIST v1.1 in der Gesamtpopulation (all comers) betrug 6,1 % (95 % KI: 3,7; 9,4). In Kohorte 2 wurde die mediane DOR in keiner PD-L1-Expression-Subgruppe oder bei allen Patienten erreicht; diese wurde jedoch bei Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % erreicht (13,3 Monate; 95 % KI: 4,2; NE). Die OS Rate nach 12 Monaten betrug bei allen Patienten (all comers) 37%.

IMvigor130 (WO30070): Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III mit Atezolizumab als Monotherapie und in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie an Patienten mit unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Basierend auf der Empfehlung eines unabhängigen Datenkontrollkomitees (iDMC) wurde, nach einem frühen Review der Überlebensdaten, der Einschluss von Patienten, deren Tumoren eine niedrige PD-L1 Expression aufweisen (weniger als 5 % der Immunzellen mit immunhistochemisch positiver Färbung für PD-L1), in den Atezolizumab-Monotherapie-Behandlungsarm gestoppt, nachdem in dieser Subgruppe ein verringertes Gesamtüberleben beobachtet wurde. Das iDMC empfahl keine Änderung der Behandlung bei Patienten, die bereits dem Monotherapie-Arm durch Randomisierung zugeteilt worden waren und eine Behandlung erhielten. Es wurden keine weiteren Änderungen empfohlen.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

OAK (GO28915): Randomisierte Studie der Phase III an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die bereits mit Chemotherapie behandelt wurden

Eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte klinische Studie der Phase III, OAK, wurde zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC durchgeführt, die während oder im Anschluss an ein platinhaltiges Regime eine Krankheitsprogression erlitten. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, aktiven oder Kortikosteroid-abhängigen Gehirnmetastasen, einer Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss, einer Verabreichung von systemischen Immunstimulanzien innerhalb von 4 Wochen oder von systemischen Immunsuppressiva innerhalb von 2 Wochen vor Einschluss. Tumorbewertungen wurden in den ersten 36 Wochen alle 6 Wochen und anschließend alle 9 Wochen durchgeführt. Tumorproben wurden prospektiv auf PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (TC) und tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) getestet.

Insgesamt wurden 1.225 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen die ersten 850 randomisierten Patienten gemäß Analysenplan in die Primäranalyse zur Wirksamkeit eingeschlossen wurden. Die Randomisierung wurde nach PD-L1-Expression-Status auf den IC, der Anzahl der bisherigen Chemotherapie-Regime und nach Histologie stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Atezolizumab oder Docetaxel.

Atezolizumab wurde in einer Fixdosis von 1.200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Eine Dosisreduktion war nicht gestattet. Die Patienten wurden bis zum Verlust des klinischen Nutzens gemäß Bewertung des Prüfarztes behandelt. Docetaxel wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht, bis eine Krankheitsprogression auftrat. Bei allen behandelten Patienten betrug die mediane Dauer der Behandlung 2,1 Monate im Docetaxel-Arm und 3,4 Monate im Atezolizumab-Arm.

Die demographische Verteilung sowie die Krankheitsmerkmale bei Behandlungsbeginn der Primäranalyse-Population waren zwischen den Behandlungsarmen gut ausgewogen. Das mediane Alter lag bei 64 Jahren (Bereich: 33 bis 85); 61 % der behandelten Patienten waren männlich. Die Mehrheit der Patienten war hellhäutig (70%). Ungefähr drei Viertel der Patienten hatten ein Karzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie (74%), bei 10 % war das Vorliegen einer EGFR-Mutation bekannt, bei 0,2% war eine ALK-Translokation bekannt, 10% hatten zu Behandlungsbeginn ZNS-Metastasen und die meisten Patienten waren aktuelle oder ehemalige Raucher (82%). Die Patienten hatten zu Behandlungsbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 (37%) oder 1 (63%). 75% der Patienten hatten nur ein vorangehendes platinbasiertes Chemotherapie-Regime erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 21 Monaten sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in der *Intention-to-Treat*(ITT) -Population sind in Abbildung 2 dargestellt. Abbildung 3 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der ITT-Population und in den PD-L1-Subgruppen, die einen Nutzen von Atezolizumab in Bezug auf das Gesamtüberleben in allen Subgruppen, einschließlich derjenigen mit PD-L1-Expression < 1% auf TC und IC, zeigt.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeit in der Primäranalyse-Population (all comers)* (OAK)

Wirksamkeitsendpunkt	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt		
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Todesfälle (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	13,8	9,6
95 % KI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifizierte [‡] Hazard Ratio (95 % KI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-Wert**	0,0003	
12 Monats-Gesamtüberleben (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18 Monats-Gesamtüberleben (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Sekundäre Endpunkte		
Vom Prüfarzt bewertetes PFS (RECIST v1.1)		
Anzahl der Ereignisse (%)	380 (89%)	375 (88%)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	2,8	4,0
95 % KI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifizierte Hazard Ratio (95 % KI)	0,95 (0,82; 1,10)	
Vom Prüfarzt bewertetes ORR (RECIST v1.1)		
Mit einem Ansprechen (%)	58 (14%)	57 (13%)
95 % KI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Vom Prüfarzt bewertetes DOR (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Median in Monaten	16,3	6,2
95 % KI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

KI = Konfidenzintervall; DOR = duration of response (Dauer des Ansprechens); NE = not estimable (nicht schätzbar); ORR = objective response rate (objektive Ansprechrate); OS = overall survival (Gesamtüberleben); PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1;

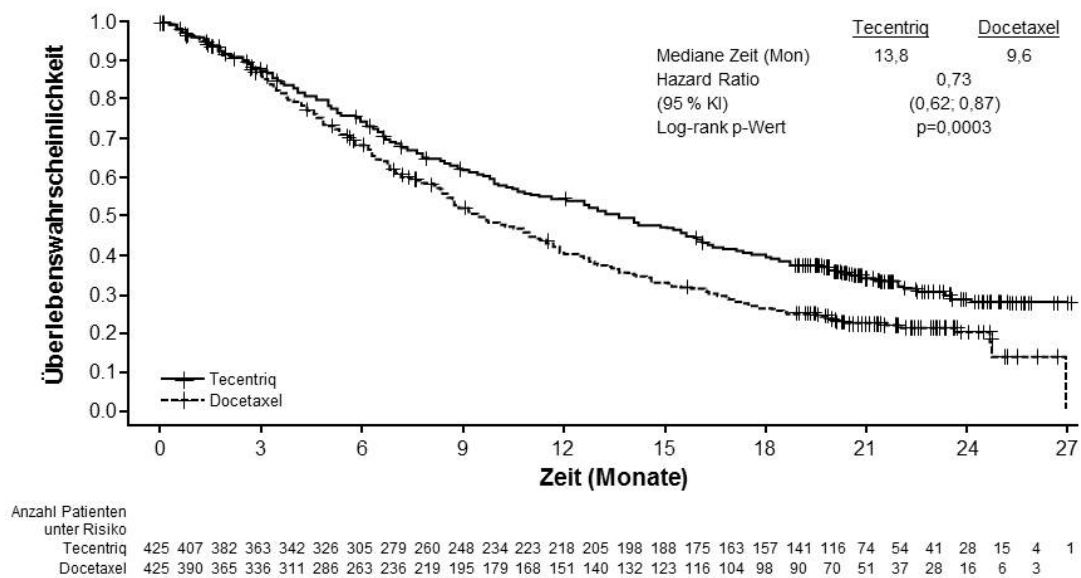
*Die Primäranalyse-Population, besteht aus den ersten 850 randomisierten Patienten

‡Stratifiziert nach PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen, der Anzahl bisheriger Chemotherapie-Regimes und der Histologie

** Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test

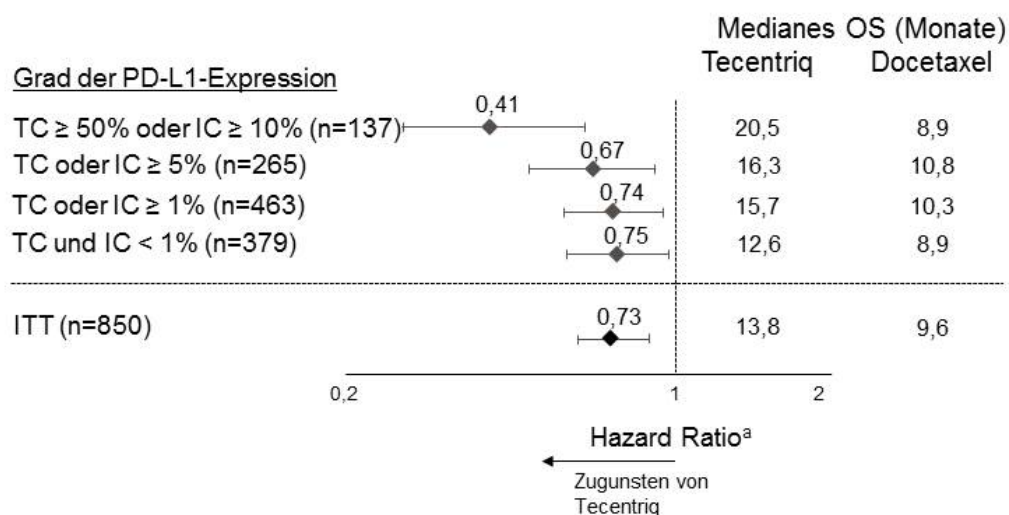
*** Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Primäranalyse-Population (all comers) (OAK)



Das Hazard Ratio wurde auf Basis des stratifizierten Cox-Modells geschätzt; p-Werte wurden auf Basis des stratifizierten Log-rank-Tests geschätzt.

Abbildung 3: Forest-Diagramm zum Gesamtüberleben bei PD-L1-Expression in der Primäranalyse-Population (OAK)



^aStratifizierte HR für ITT und TC oder IC ≥ 1 %. Nicht stratifizierte HR für andere exploratorische Subgruppen.

Eine Verbesserung im Gesamtüberleben unter Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel wurde sowohl bei Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC (Hazard Ratio [HR] 0,73; 95 % KI: 0,60; 0,89; medianes OS 15,6 gegenüber 11,2 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel) als auch bei Patienten mit Plattenepithel-NSCLC (HR 0,73; 95 % KI: 0,54; 0,98; medianes OS 8,9 gegenüber 7,7 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel) beobachtet. Die beobachtete Verbesserung im OS wurde durchgängig bei allen Patienten-Subgruppen nachgewiesen, einschließlich derjenigen mit Gehirnmastasen zu Behandlungsbeginn (HR 0,54; 95 % KI: 0,31; 0,94; medianes OS 20,1 gegenüber 11,9 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel) und bei Patienten, die nie geraucht haben (HR 0,71; 95 % KI: 0,47; 1,08; medianes OS 16,3 gegenüber 12,6 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel). Demgegenüber zeigten Patienten mit einer EGFR-Mutation kein verbessertes Gesamtüberleben unter Atezolizumab gegenüber Docetaxel (HR 1,24; 95 % KI: 0,71; 2,18; medianes OS 10,5 gegenüber 16,2 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel).

Eine verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der vom Patienten berichteten Schmerzen im Brustraum wurde unter Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (HR 0,71; 95 % KI: 0,49; 1,05; Median in keinem Arm erreicht) beobachtet, gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13. Die Zeit bis zur Verschlechterung anderer Lungenkrebsymptome (z. B. Husten, Dyspnoe, Schmerzen in Armen/Schultern), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13, war zwischen Atezolizumab und Docetaxel ähnlich. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

POPLAR (GO28753): Randomisierte Studie der Phase II bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die bereits mit Chemotherapie behandelt wurden

Eine multizentrische, internationale, randomisierte, offene, kontrollierte Studie der Phase II, POPLAR, wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC durchgeführt, die während oder nach einem platinhaltigen Chemotherapie-Regime, unabhängig von einer PD-L1-Expression, eine Krankheitsprogression erlitten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben. Insgesamt wurden 287 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Atezolizumab (1.200 mg als intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zum Verlust des klinischen Nutzens) oder Docetaxel (75 mg/m² als intravenöse Infusion an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus bis zur Krankheitsprogression). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression-Status auf Immunzellen, der Anzahl der bisherigen Chemotherapie-Regime und der Histologie. Eine aktualisierte Analyse mit insgesamt 200 beobachteten Todesfällen und einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 22 Monaten ergab ein medianes OS von 12,6 Monaten bei Patienten, die mit Atezolizumab behandelt wurden gegenüber 9,7 Monaten bei Patienten, die mit Docetaxel behandelt wurden (HR 0,69; 95 % KI: 0,52; 0,92). Die ORR betrug 15,3 % gegenüber 14,7 % und die mediane DOR lag bei 18,6 Monaten gegenüber 7,2 Monaten für Atezolizumab bzw. Docetaxel.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tecentriq eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung maligner Neoplasien gewährt, mit Ausnahme von ZNS-Tumoren sowie Neoplasien im hämatopoetischen und Lymphgewebe (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Exposition von Atezolizumab erhöhte sich dosisproportional innerhalb des Dosisbereichs von 1 mg/kg bis 20 mg/kg Körpergewicht, einschließlich der Fixdosis von 1.200 mg alle 3 Wochen. Eine Populationsanalyse mit 472 Patienten beschreibt die Pharmakokinetik von Atezolizumab im Dosisbereich 1 mg/kg bis 20 mg/kg als lineares Zwei-Kompartiment-Verfügbarkeitsmodell mit Elimination erster Ordnung. Eine populationspharmakokinetische Analyse legt nahe, dass der Steady State bei wiederholter Gabe nach 6 bis 9 Wochen (2 bis 3 Zyklen) erreicht wird. Die systemische Akkumulation der Fläche unter der Kurve, die maximale sowie die minimale Konzentration betragen das 1,91-, 1,46- bzw. das 2,75-Fache.

Resorption

Atezolizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Arten der Anwendung durchgeführt.

Verteilung

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass bei einem typischen Patienten das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment 3,28 l und das Volumen im Steady State 6,91 l beträgt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Atezolizumab wurde nicht direkt untersucht. Antikörper werden hauptsächlich durch Katabolismus eliminiert.

Elimination

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Clearance von Atezolizumab 0,200 l/Tag und die typische terminale Eliminationshalbwertszeit 27 Tage beträgt.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf der Populationspharmakokinetik und auf Expositionsanalysen zum Ansprechen haben Alter (21 –89 Jahre), Region, ethnische Zugehörigkeit, Nierenfunktionsstörung, leichte Leberfunktionsstörung, Grad der PD-L1-Expression oder ECOG-Performance-Status keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab. Körpergewicht, Geschlecht, positiver ATA-Status, Albuminspiegel und Tumorlast haben eine statistisch signifikante, aber keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab. Es werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien mit Atezolizumab bei älteren Patienten durchgeführt. Die Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse bewertet. Basierend auf den Daten von Patienten im Alter von 21 bis 89 Jahren (n = 472) und einem medianen Alter von 62 Jahren wurde das Alter nicht als signifikante, die Pharmakokinetik beeinflussende Kovariable identifiziert. Es wurde kein klinisch bedeutsamer Unterschied bei der Pharmakokinetik von Atezolizumab bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (n = 274), zwischen 65 bis 75 Jahren (n = 152) und im Alter von > 75 Jahren (n = 46) beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Atezolizumab bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien zur Anwendung von Atezolizumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. In der populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von Atezolizumab bei Patienten mit leichter (geschätzter glomerulärer Filtrationsrate [eGFR] 60 bis 89 ml/min/1,73 m²; n = 208) oder moderater (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m²; n = 116) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR höher als oder gleich 90 ml/min/1,73 m²; n = 140) festgestellt. Nur wenige Patienten hatten eine schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (siehe Abschnitt 4.2). Die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien zur Anwendung von Atezolizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. In der populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von Atezolizumab bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin \leq ULN und AST > ULN oder Bilirubin > 1,0 bis 1,5 \times ULN und beliebige AST, n = 71) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin und AST \leq ULN, n = 401) festgestellt. Zu Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Leberfunktionsstörungen wurden nach den Kriterien für Leberfunktionsstörungen des National Cancer Institute (NCI) definiert (siehe Abschnitt 4.2). Die Auswirkung einer moderaten oder schweren Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 1,5 \times bis 3 \times ULN und beliebige AST oder Bilirubin > 3 \times ULN und beliebige AST) auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien zum Nachweis eines kanzerogenen Potenzials von Atezolizumab durchgeführt.

Mutagenität

Es wurden keine Mutagenitätsstudien zum Nachweis eines mutagenen Potenzials von Atezolizumab durchgeführt. Jedoch ist nicht davon auszugehen, dass monoklonale Antikörper zu Veränderungen der DNA oder Chromosomen führen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Beeinflussung der Fertilität durch Atezolizumab durchgeführt. Die Studie zur langfristigen Toxizität beinhaltet jedoch die Beurteilung der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane von Cynomolgus-Affen. Die wöchentliche Verabreichung von Atezolizumab an weibliche Affen in Dosen, die etwa dem 6-Fachen der AUC von Patienten in der empfohlenen Dosierung entsprachen, verursachte einen unregelmäßigen Menstruationszyklus und einen Mangel an neu gebildeten Gelbkörpern in den Eierstöcken, was reversibel war. Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht festgestellt.

Teratogenität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität oder Teratogenität mit Atezolizumab durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges eine immunvermittelte Abstoßung des sich entwickelnden Fötus, die zu dessen Tod führt, hervorrufen kann. Die Anwendung von Atezolizumab könnte demnach den menschlichen Fötus schädigen, dies kann eine embryonale Letalität miteinschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
Essigsäure 99 %
Sucrose
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität ist ab dem Zeitpunkt der Zubereitung für nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 24 Stunden bei ≤ 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die zubereitete Infusionslösung sofort zu verwenden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche der Glasart I mit Butylgummi-Stopfen mit 20 ml Lösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tecentriq enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe und muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden.

Nicht schütteln.

Hinweise zur Verdünnung

20 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem 250 ml PVC-, Polyethylen(PE) - oder Polyolefin-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung ca. 4,4 mg Tecentriq (1.200 mg/270 ml) enthalten. Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.3).

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen bemerkt werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Tecentriq und Infusionsbeuteln mit Oberflächen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE) oder Polyolefin (PO) beobachtet. Auch bei In-Line-Filtern aus Polyethersulfon oder Polysulfon sowie bei Infusionssets und anderen Infusionshilfsmitteln aus PVC, PE, Polybutadien oder Polyetherurethan wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt. Die Verwendung von In-Line-Filtern ist optional.

Beseitigung

Die Freisetzung von Tecentriq in die Umwelt ist so gering wie möglich zu halten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1220/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Tecentriq muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verteilungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit und Bereitstellung von Informationen zu Anzeichen und Symptomen wichtiger identifizierter Risiken von Atezolizumab einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes mellitus, Neuropathie, Meningoenzephalitis, Pankreatitis und infusionsbedingter Reaktionen, und wie diese zu behandeln sind.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Tecentriq in den Verkehr gebracht wird, sowohl alle Angehörigen von Gesundheitsberufen, die Tecentriq voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit Tecentriq behandelt werden, und deren Betreuungspersonen Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien erhalten bzw. ihnen diese zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das **Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll beinhalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Die **Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll folgende Kernaussagen enthalten:
 - Relevante Informationen (z.B. Schwere, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität, soweit zutreffend) für folgende Sicherheitsrisiken in Zusammenhang mit der Anwendung von Tecentriq:
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Pankreatitis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)
 - Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)
 - Immunvermittelte Meningoenzephalitis
 - Immunvermittelte Myokarditis
 - Infusionsbedingte Reaktionen
 - Beschreibung der Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen
 - Angaben darüber, wie die Sicherheitsbedenken durch geeignetes Monitoring und geeignetes Management minimiert werden können.
 - Erinnerung, den Patientenpass an alle Patienten abzugeben, die mit Tecentriq behandelt werden und sie anzuweisen, diesen jedem Angehörigen von Gesundheitsberufen vorzulegen, der sie behandeln könnte.

- Erinnerung, die Patienten/deren Betreuungspersonen über die Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen aufzuklären sowie über die Notwendigkeit, diese sofort ihrem Arzt mitzuteilen.

Der **Patientenpass** soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Kurze Einführung zu Atezolizumab (Indikation und Zweck des Passes)
- Information, dass Atezolizumab schwerwiegende Nebenwirkungen während oder nach der Behandlung verursachen kann, die sofort behandelt werden müssen.
- Beschreibung wichtiger Anzeichen und Symptome der folgenden Sicherheitsrisiken und die Erinnerung hinsichtlich der Wichtigkeit, ihren behandelnden Arzt sofort zu informieren, wenn Symptome auftreten, anhalten oder sich verschlechtern:
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Pankreatitis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)
 - Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)
 - Immunvermittelte Meningoenzephalitis
 - Immunvermittelte Myokarditis
 - Infusionsbedingte Reaktionen
- Warnhinweis für die Patienten hinsichtlich der Wichtigkeit, den Arzt sofort aufzusuchen, wenn bei ihnen einer der aufgeführten Anzeichen oder Symptome auftritt sowie über die Wichtigkeit, nicht zu versuchen, diese selbst zu behandeln.
- Erinnerung, den Patientenpass ständig mit sich zu führen und diesen jedem Angehörigen von Gesundheitsberufen vorzulegen, der sie behandeln könnte.
- Der Patientenpass soll außerdem dazu auffordern, Kontaktinformationen des Arztes einzutragen und einen Warnhinweis für Angehörige von Gesundheitsberufen enthalten, die den Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt behandeln könnten, auch in einer Notfallsituation, dass der Patient Tecentriq erhält.

· **<Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung>**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die finalen OS-Ergebnisse der Studie IMvigor210 einreichen, um die Wirksamkeit von Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom weiter zu untersuchen.	Einreichung der Studienergebnisse: 30. Juni 2019
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den abschließenden Studienbericht für die Studie IMvigor211 einreichen, um die Wirksamkeit von Atezolizumab verglichen mit Chemotherapie in der Zweit-/Drittlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom weiter zu untersuchen.	Einreichung der Studienergebnisse: 31. Mai 2019
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den abschließenden Studienbericht für die Studie IMvigor130 einreichen, um die Wirksamkeit einer Atezolizumab Monotherapie verglichen mit Atezolizumab plus Carboplatin/Gemcitabin verglichen mit Placebo plus Cisplatin/Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie als geeignet bzw. als ungeeignet angesehen werden, weiter zu untersuchen.	Einreichung der Studienergebnisse: 31. Juli 2021

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecentriq 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Atezolizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1.200 mg Atezolizumab.
Nach der Verdünnung enthält 1 ml der Lösung ca. 4,4 mg Atezolizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin,
Essigsäure 99%,
Sucrose,
Polysorbat 20,
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1.200 mg/20 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Durchstechflasche nicht schütteln

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1220/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch. -B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal vorhanden.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Tecentriq 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Atezolizumab
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1.200 mg/20 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tecentriq 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Atezolizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tecentriq und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tecentriq beachten?
3. Wie ist Tecentriq anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tecentriq aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tecentriq und wofür wird es angewendet?

Was ist Tecentriq?

Tecentriq ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Atezolizumab enthält. Atezolizumab gehört zur Arzneimittelklasse der „monoklonalen Antikörper“. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die dafür entwickelt wurden, bestimmte Zielstrukturen im Körper zu erkennen und daran zu binden.

Wofür wird Tecentriq angewendet?

Tecentriq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- einem Krebs, der die Blase und den Harntrakt befällt und „Urothelkarzinom“ genannt wird. Das Arzneimittel wird zur Behandlung dieser Krebserkrankung verwendet, wenn:
 - der Krebs sich in andere Körperregionen ausgebreitet hat
 - der Krebs nach einer früheren Behandlung erneut auftritt
 - oder wenn Sie nicht mit Cisplatin behandelt werden können, und Ihr Arzt eine Testung Ihres Tumors vorgenommen und einen hohen Wert eines spezifischen Eiweißes, „PD-L1“ (kurz für: programmed death-ligand 1), gefunden hat.
- einem Krebs, der die Lunge befällt und „nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom“ genannt wird. Das Arzneimittel wird zur Behandlung dieser Krebserkrankung verwendet, wenn:
 - der Krebs sich in andere Körperregionen ausgebreitet hat
 - der Krebs nach einer früheren Behandlung erneut auftritt.

Wie wirkt Tecentriq?

Tecentriq wirkt, indem es an ein bestimmtes Eiweiß in Ihrem Körper bindet, das „PD-L1“ (kurz für: programmed death-ligand 1) genannt wird. Dieses Eiweiß unterdrückt das Immunsystem (Verteidigungssystem) Ihres Körpers und schützt dadurch die Krebszellen vor einem Angriff der Immunzellen. Durch die Bindung an dieses Eiweiß trägt Tecentriq dazu bei, dass Ihr Immunsystem die Krebserkrankung bekämpfen kann.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tecentriq beachten?

Tecentriq darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Atezolizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Tecentriq bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tecentriq anwenden:

- wenn Sie eine Autoimmunerkrankung haben (eine Erkrankung bei der der Körper seine eigenen Zellen angreift)
- wenn man Ihnen mitgeteilt hat, dass sich Ihre Krebserkrankung ins Gehirn ausgebreitet hat
- wenn Sie schon einmal eine entzündliche Veränderung der Lunge (Pneumonitis) hatten
- wenn Sie eine chronische Virusinfektion der Leber haben oder hatten, einschließlich Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV)
- wenn Sie mit dem humanen Immunschwäche-Virus (HIV) infiziert sind oder AIDS haben
- wenn bei Ihnen schwere Nebenwirkungen aufgrund anderer Antikörper-Therapien aufgetreten sind, die Ihr Immunsystem beim Kampf gegen den Krebs unterstützen
- wenn Sie Medikamente zur Stärkung Ihres Immunsystems erhalten haben
- wenn Sie Medikamente zur Unterdrückung Ihres Immunsystems erhalten haben
- wenn Sie einen abgeschwächten Lebendimpfstoff erhalten haben

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Tecentriq bei Ihnen angewendet wird.

Tecentriq kann Nebenwirkungen verursachen, über die Sie umgehend Ihren Arzt informieren müssen. Diese können Wochen oder Monate nach Ihrer letzten Dosis auftreten. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bei sich bemerken:

- Lungenentzündung (Pneumonitis): Symptome können neu auftretenden oder sich verschlechternden Husten, Atemnot und Schmerzen im Brustraum umfassen
- Entzündung der Leber (Hepatitis): Symptome können Gelbfärbung der Haut oder der Augen, Übelkeit, Erbrechen, Blutungen oder blaue Flecken, dunkel gefärbten Urin und Bauchschmerzen umfassen
- Entzündung des Darms (Kolitis): Symptome können Durchfall (wässrigen, weichen oder flüssigen Stuhlgang), Blut im Stuhl und Bauchschmerzen umfassen
- Entzündung der Schilddrüse, der Nebennieren und der Hirnanhangdrüse (Schilddrüsenunterfunktion, Schilddrüsenüberfunktion, Nebenniereninsuffizienz oder Entzündung der Hirnanhangdrüse): Symptome können Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, Haarausfall, Verstopfung, Schwindel, Kopfschmerzen, vermehrter Durst, vermehrter Harndrang und Veränderung des Sehvermögens umfassen

- Typ-1-Diabetes, einschließlich Übersäuerung des Blutes, die durch den Diabetes (diabetische Ketoazidose) verursacht wird: Symptome können stärkeres Hunger- oder Durstgefühl als gewöhnlich, stärkerer Harndrang, Gewichtsabnahme und Müdigkeit umfassen
- Entzündung des Gehirns (Enzephalitis) oder Entzündung der Hirn- und/oder Rückenmarkshäute (Meningitis): Symptome können Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit der Augen, Verwirrtheit und Schläfrigkeit umfassen
- Entzündung oder Probleme mit den Nerven (Neuropathie): Symptome können Muskelschwäche und –taubheit sowie Kribbeln in den Händen und Füßen umfassen
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis): Symptome können Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen umfassen
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis): Symptome können Atemnot, verringerte körperliche Belastbarkeit, Müdigkeit, Schmerzen im Brustraum, Schwellung von Knöcheln oder Beinen, unregelmäßigen Herzschlag und Bewusstlosigkeit umfassen.
- schwere infusionsbedingte Reaktionen (Ereignisse, die während der Infusion oder innerhalb eines Tages nach der Infusion auftreten) können Fieber, Schüttelfrost, Atemnot und Hautrötungen umfassen.

Falls Sie eines dieser oben genannten Symptome bei sich bemerken, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Versuchen Sie nicht sich eigenständig mit anderen Arzneimitteln zu behandeln. Ihr Arzt kann:

- Ihnen andere Arzneimittel geben, um Komplikationen zu verhindern und Symptome zu lindern.
- die Verabreichung Ihrer nächsten Dosis von Tecentriq verschieben.
- Ihre Behandlung mit Tecentriq abbrechen.

Bluttests und Untersuchungen

Ihr Arzt wird vor der Behandlung Ihren allgemeinen Gesundheitszustand untersuchen. Auch während Ihrer Behandlung werden Blutuntersuchungen durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da die Wirkungen von Tecentriq in dieser Altersgruppe noch nicht bekannt sind.

Anwendung von Tecentriq zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige, einschließlich pflanzlicher Arzneimittel.

Schwangerschaft und Verhütung

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
- Sie erhalten kein Tecentriq, wenn Sie schwanger sind, außer Ihr Arzt hält es für erforderlich. Die Wirkungen von Tecentriq bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt und es ist daher möglich, dass es Ihrem ungeborenen Kind schadet.
- Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie eine wirksame Verhütungsmethode anwenden;
 - während Sie mit Tecentriq behandelt werden und
 - für 5 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Tecentriq schwanger werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tecentriq in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie mit dem Stillen aufhören oder die Behandlung mit Tecentriq abbrechen sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tecentriq hat einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich müde fühlen, setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Maschinen, bis Sie sich besser fühlen.

3. Wie ist Tecentriq anzuwenden?

Tecentriq wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis von einem Arzt verabreicht, der in der Krebstherapie erfahren ist.

Welche Dosis von Tecentriq wird angewendet?

Die empfohlene Dosis beträgt 1.200 Milligramm (mg) alle drei Wochen.

Wie ist Tecentriq anzuwenden?

Tecentriq wird Ihnen als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht („intravenöse Infusion“).

Die erste Infusion wird Ihnen über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht.

- Während der ersten Infusion wird Ihr Arzt Sie sorgfältig überwachen.
- Wenn bei Ihnen während der ersten Infusion keine Infusionsreaktionen auftreten, wird Ihnen die nächste Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht.

Wie lange dauert die Behandlung?

Ihr Arzt wird Tecentriq so lange bei Ihnen anwenden, bis Sie nicht mehr davon profitieren. Die Behandlung kann jedoch abgebrochen werden, wenn Sie die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr vertragen.

Wenn Sie die Anwendung von Tecentriq vergessen haben

Falls Sie einen Termin versäumen, vereinbaren Sie umgehend einen neuen Termin. Für die vollständige Wirksamkeit der Behandlung ist es von großer Bedeutung, dass die Infusionen regelmäßig verabreicht werden.

Wenn Sie die Anwendung von Tecentriq abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit Tecentriq nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Bei einem Abbruch der Behandlung kann die Wirkung des Arzneimittels enden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der unten genannten Nebenwirkungen bei sich bemerken oder wenn sich diese verschlechtern. Nebenwirkungen können Wochen oder Monate nach der Verabreichung Ihrer letzten Dosis auftreten. Versuchen Sie nicht, sich selbst mit anderen Arzneimitteln zu behandeln.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Tecentriq berichtet:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Fieber
- Übelkeit
- Erbrechen
- Starke Müdigkeit mit Antriebslosigkeit (Abgeschlagenheit)
- Kraftlosigkeit
- Juckreiz der Haut
- Durchfall
- Gelenkschmerzen
- Hautausschlag
- Appetitlosigkeit
- Kurzatmigkeit

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Entzündung der Lungen
- Atemnot bedingt durch Sauerstoffmangel aufgrund einer entzündeten Lunge (Pneumonitis)
- Magenschmerzen
- Erhöhte Leberenzyme im Blut (wird durch einen Test nachgewiesen), was ein Anzeichen für eine Leberentzündung sein kann
- Schluckbeschwerden
- Bluttest mit niedrigem Kaliumspiegel (Hypokaliämie) oder Natriumspiegel (Hyponatriämie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose)
- Allergische Reaktionen (infusionsbedingte Reaktionen oder Überempfindlichkeit)
- Grippeähnliche Erkrankung
- Muskel- und Knochenschmerzen
- Schüttelfrost
- Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)
- Entzündung des Darms
- Niedrige Anzahl der Blutplättchen, was bei Ihnen die Neigung zu blauen Flecken und Blutungen erhöhen kann
- Verstopfte Nase

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Leberentzündung
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Taubheit oder Lähmung – diese können Anzeichen des Guillain-Barré-Syndroms sein
- Entzündung der Hirn- und/oder Rückenmarkshäute
- Niedrige Spiegel der Nebennierenhormone
- Typ-1-Diabetes
- Erhöhter Lipase-Spiegel – kann ein Anzeichen für eine Bauchspeicheldrüsenentzündung sein (wird durch einen Bluttest nachgewiesen)

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Entzündung des Herzmuskels
- Entzündung des Gehirns
- Myasthenia gravis – eine Erkrankung, die Muskelschwäche hervorrufen kann
- Entzündung der Hirnanhangdrüse, die am Hirnstamm sitzt (Hypophysitis)
- Erhöhte Amylasespiegel – kann ein Anzeichen für eine Bauchspeicheldrüsenentzündung sein (wird durch einen Bluttest nachgewiesen)

Falls Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich bemerken oder sich diese verschlechtern, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tecentriq aufzubewahren?

Tecentriq wird vom medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus oder in der ambulanten Praxis aufbewahrt. Die Aufbewahrungsbedingungen sind folgende:

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
- Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die verdünnte Lösung nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren oder 8 Stunden bei Raumtemperatur.
- Sie dürfen das Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Trübungen, Verfärbungen oder Schwebstoffe bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Das medizinische Fachpersonal wird Arzneimittel, die nicht mehr verwendet werden, entsorgen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tecentriq enthält

- Der Wirkstoff ist: Atezolizumab. Jeder ml enthält 60 mg Atezolizumab. Jede Durchstechflasche enthält 1.200 mg Atezolizumab (in 20 ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, Essigsäure 99%, Sucrose, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Tecentriq aussieht und Inhalt der Packung

Tecentriq ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Es ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit.

Tecentriq ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche aus Glas erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Irland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Verdünnung

20 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einen 250 ml PVC-, Polyethylen(PE) - oder Polyolefin-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen. Nach der Verdünnung soll 1 ml der Lösung ca. 4,4 mg Tecentriq (1.200 mg/270 ml) enthalten. Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen.

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen beobachtet werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Tecentriq und Infusionsbeuteln mit Oberflächen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE) oder Polyolefin (PO) beobachtet. Auch bei In-Line-Filtern aus Polyethersulfon oder Polysulfon sowie bei Infusionssets und anderen Infusionshilfsmitteln aus PVC, PE, Polybutadien oder Polyetherurethan wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt. Die Verwendung von In-Line-Filtern ist optional.

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität ist ab dem Zeitpunkt der Zubereitung für nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 24 Stunden bei ≤ 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die zubereitete Infusionslösung sofort zu verwenden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) nicht überschreiten.

Art der Anwendung

Tecentriq wird intravenös angewendet. Tecentriq Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion angewendet werden.

Die Initialdosis von Tecentriq muss über einen Zeitraum von 60 Minuten angewendet werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, können alle folgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.