

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tecentriq 1 200 mg концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с 20 ml концентрат съдържа 1 200 mg атезолизумаб (atezolizumab)\*.

След разреждане (вж. точка 6.6) един ml от разтвора съдържа приблизително 4,4 mg атезолизумаб.

\*Атезолизумаб е Fc-модифицирано, хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло насочено срещу лиганд 1 на рецептора на програмирана клетъчна смърт (PD-L1), получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчни линии от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра, безцветна до бледожълта течност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Tecentriq като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал уротелен карцином (УК):

- след предшестваща, съдържаща платина химиотерапия или
- които се считат неподходящи за лечение с цисплатин и чиито тумори имат PD-L1 експресия  $\geq 5\%$  (вж. точка 5.1).

Tecentriq като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) след предшестваща химиотерапия. Пациенти с EGFR активиращи мутации или ALK-позитивни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия преди да получат Tecentriq (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Tecentriq трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на рак.

### Изследване за PD-L1 при пациенти с УК

Пациенти, които преди това не са лекувани за УК, трябва да бъдат избирани за лечение въз основа на туморната експресия на PD-L1, потвърдена чрез валидиран тест (вж. точка 5.1).

### Дозировка

Препоръчителната доза Tecentriq е 1 200 mg, приложен интравенозно през три седмици.

#### *Продължителност на лечение*

Препоръчва се пациентите да се лекуват с Tecentriq до загуба на клинична полза (вж. точка 5.1) или неконтролируема токсичност.

#### *Отложени или пропуснати дози*

Ако планираната доза Tecentriq се пропусне, тя трябва да се приложи възможно най-скоро. Не се препоръчва да се изчаква до следващата планирана доза. Схемата на приложение трябва да се планира така, че да се поддържа интервал на лечение 3 седмици между дозите.

#### *Изменение на дозата по време на лечение*

Не се препоръчва намаляване на дозата Tecentriq.

*Отлагане на дозата или преустановяване на лечението (вж. също точки 4.4 и 4.8)*

**Таблица 1 Препоръка за изменение на дозата при Tecentriq**

<b>Имуносвързани нежелани реакции</b>	<b>Тежест</b>	<b>Изменение на лечението</b>
<b>Пневмонит</b>	Степен 2	Временно преустановяване на Tecentriq  Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до $\leq 10$ mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
<b>Хепатит</b>	Степен 2: (ALT или AST > 3 до 5 x горна граница на нормата [ГГН])  <i>или</i>  билирубин в кръвта > 1,5 до 3 x ГГН)	Временно преустановяване на Tecentriq  Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до $\leq 10$ mg преднизон или негов еквивалент на ден

Имуносвързани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
	Степен 3 или 4: (ALT или AST > 5 x ГГН  <i>или</i>  билирубин в кръвта > 3 x ГГН)	Трайно преустановяване на Tecentriq
<b>Колит</b>	Диария степен 2 или 3 (нарастване на броя с $\geq 4$ изхождания/ден спрямо изходното ниво)  <i>или</i>  Симптоматичен колит	Временно преустановяванена Tecentriq  Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до $\leq 10$ mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Диария или колит степен 4 (животозастрашаващи; показана е спешна намеса)	Трайно преустановяване на Tecentriq
<b>Хипотиреозидизъм или хипертиреозидизъм</b>	Симптоматичен	Временно преустановяване приложението на Tecentriq  <u><i>Хипотиреозидизъм:</i></u> Лечението може да се поднови, когато симптомите се контролират чрез заместителна терапия с тироидни хормони и нивата на TSH се понижат  <u><i>Хипертиреозидизъм:</i></u> Лечението може да се поднови, когато симптомите се контролират чрез анти tiroиден лекарствен продукт и тироидната функция се подобрява
<b>Надбъбречна недостатъчност</b>	Симптоматична	Временно преустановяване на Tecentriq  Лечението може да се поднови, когато симптомите се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до $\leq 10$ mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилизиран със заместителна терапия

<b>Имуносвързани нежелани реакции</b>	<b>Тежест</b>	<b>Изменение на лечението</b>
<b>Хипофизит</b>	Степен 2 или 3	Временно преустановяване на Tecentriq  Лечението може да се поднови, когато симптомите се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до $\leq 10$ mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилизирал със заместителна терапия
	Степен 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
<b>Захарен диабет тип 1</b>	Хипергликемия степен 3 или 4 (глюкоза на гладно $> 250$ mg/dl или 13,9 mmol/l)	Временно преустановяване на Tecentriq  Лечението може да се поднови, когато се постигне метаболитен контрол със заместителна терапия с инсулин
<b>Реакции, свързани с инфузията</b>	Степен 1 или 2	Намалете скоростта на инфузия или я прекъснете. Лечението може да се поднови, когато събитието отзвучи.
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
<b>Обрив</b>	Степен 3	Временно преустановяване на Tecentriq  Лечението може да се поднови, когато обривът отзвучи и кортикостероиди се намалят до $\leq 10$ mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
<b>Миастеничен синдром/миастения гравис, синдром на Guillain-Barré и менингоенцефалит</b>	Всички степени	Трайно преустановяване на Tecentriq

<b>Имуносвързани нежелани реакции</b>	<b>Тежест</b>	<b>Изменение на лечението</b>
<b>Панкреатит</b>	Повишени нива на серумната амилаза или липаза степен 3 или 4 (> 2 x ГГН) или панкреатит степен 2 или 3	Временно преустановяване на Tecentriq  Лечението може да се поднови, когато нивата на серумната амилаза и липаза се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици или симптомите на панкреатит отзвучат и кортикостероидите се намалят до $\leq 10$ mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 4 или всяка степен рецидивиращ панкреатит	Трайно преустановяване на Tecentriq
<b>Миокардит</b>	Степен 2	Временно преустановяване на Tecentriq  Лечението може да се поднови, когато симптомите се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до $\leq 10$ mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 3 и 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
<b>Други имуносвързани нежелани реакции</b>	Степен 2 или 3	Временно преустановете докато нежеланите реакции достигнат до степен 0-1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до $\leq 10$ mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 4 или рецидивираща степен 3	Трайно преустановяване на Tecentriq (с изключение на ендокринопатии, които се контролират със хормонална заместителна терапия)

Забележка: Степените на токсичност съответстват на Общите критерии за терминология за нежелани събития на Националния онкологичен институт версия 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

На пациентите, лекувани с Tecentriq, трябва да се даде Сигнална карта на пациента и те трябва да са информирани относно рисковете, свързани с Tecentriq (вж. също листовката).

## Специални популации

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Tecentriq при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

### *Старческа възраст*

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не е необходима корекция на дозата Tecentriq при пациенти на възраст  $\geq 65$  години.

### *Бъбречно увреждане*

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се направят заключения относно тази популация.

### *Чернодробно увреждане*

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Tecentriq не е проучван при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

### *Функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) $\geq 2$*

Пациенти с функционален статус по ECOG  $\geq 2$  са изключени от клинични изпитвания с НДРБД и 2-ра линия УК (вж. точки 4.4 и 5.1).

## Начин на приложение

Tecentriq е предназначен за интравенозно приложение. Инфузиите не трябва да се прилагат като интравенозна инжекция или болус.

Началната доза Tecentriq трябва да се прилага в продължение на 60 минути. Ако първата инфузия се понася добре, всички последващи инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.

За указания относно разреждането и работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към атезолизумаб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

За да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да се запишат ясно (или да се посочат) в картоната на пациента.

Повечето имуносвързани нежелани реакции, които възникват по време на лечението с атезолизумаб, са обратими при прекъсване на приложението на атезолизумаб и започване на кортикостероиди и/или поддържащи грижи. Наблюдавани са имуносвързани нежелани реакции, засягащи повече от една система в организма. Имуносвързани нежелани реакции с атезолизумаб могат да настъпят след последната доза атезолизумаб.

При подозрение за имуносвързани нежелани реакции трябва да се извърши задълбочена оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Според тежестта на нежеланата реакция приложението на атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се приложат кортикостероиди. При подобрене до степен  $\leq 1$  кортикостероидите трябва постепенно да се намалят в продължение на  $\geq 1$  месец. Въз основа на ограничени данни от клиничните проучвания при пациенти, чиито имуносвързани нежелани реакции не са могли да се контролират със системна употреба на кортикостероиди, може да се обмисли приложение на други системни имunosупресори.

Приложението на атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при рецидив на всяка имуносвързана нежелана реакция степен 4 с изключение на ендокринопатии, които се контролират с хормонална заместителна терапия (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### Имуносвързан пневмонит

Случаи на пневмонит, включително летални случаи, са наблюдавани в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на пневмонит.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при пневмонит степен 2 и да се започне приложение на 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или негов еквивалент. Ако симптомите се подобрят до  $\leq$  степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на  $\geq 1$  месец. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до  $\leq$  степен 1 в рамките на 12 седмици, а кортикостероидите се намалят до  $\leq 10$  mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при пневмонит степен 3 или 4.

#### Имуносвързан хепатит

Случаи на хепатит, някои с летален изход, са наблюдавани в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на хепатит.

Аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT) и билирубин трябва да се проследяват преди започване на лечението и периодично по време на лечение с атезолизумаб и както е показано въз основа на клинична оценка.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови, ако събитие степен 2 (ALT или AST  $> 3$  до 5 x ГГН или билирубин в кръвта  $> 1,5$  до 3 x ГГН) персистира в продължение на повече от 5 до 7 дни, като трябва да се започне приложение на 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или негов еквивалент. Ако събитието се подобри до  $\leq$  степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на  $\geq 1$  месец.

Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до  $\leq$  степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до  $\leq 10$  mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при събития степен 3 или степен 4 (ALT или AST  $> 5,0$  x ГГН или билирубин в кръвта  $> 3$  x ГГН).

#### Имуносвързан колит

Случаи на диария или колит са наблюдавани в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на колит.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при диария степен 2 или 3 (нарастване на броя с  $\geq 4$  изхождания/ден спрямо изходното ниво) или колит (симптоматичен). При персистиране на симптомите на диария или колит степен 2  $> 5$  дни или при рецидив трябва да се започне лечение с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или негов еквивалент. При диария или



колит степен 3 трябва да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да се започне лечение с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или негов еквивалент на ден. Ако симптомите се подобрят до  $\leq$  степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на  $\geq$  1 месец. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до  $\leq$  степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до  $\leq$  10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при диария или колит степен 4 (животозастрашаващи; показана е спешна намеса).

### Имуносвързани ендокринопатии

В клиничните изпитвания с атезолизумаб са наблюдавани хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност, хипофизит и захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на ендокринопатии. Тироидната функция трябва да се наблюдава преди и периодично по време на лечение с атезолизумаб. При пациенти с отклонения в изследванията на тироидната функция на изходното ниво, трябва да се помисли за подходящо лечение.

Безсимптомни пациенти с отклонения в изследванията на тироидната функция могат да получават атезолизумаб. При симптоматичен хипотиреоидизъм лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне заместителна терапия с тироидни хормони според нуждите. Изолиран хипотиреоидизъм може да се лекува със заместителна терапия и без кортикостероиди. При симптоматичен хипертиреоидизъм лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне прием на антитироиден лекарствен продукт според нуждите. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, когато симптомите се контролират и тироидната функция се подобри.

При симптоматична надбъбречна недостатъчност лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да последва лечение с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или негов еквивалент. Ако симптомите се подобрят до  $\leq$  степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на  $\geq$  1 месец. Лечението може да се поднови, ако събитието се подобри до  $\leq$  степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до  $\leq$  10 mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилизирал със заместителна терапия (ако е необходима).

При хипофизит степен 2 или степен 3 приложението на атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или негов еквивалент) и при нужда да се започне хормонална заместителна терапия. След подобрене на симптомите трябва да се започне лечение с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или негов еквивалент. Ако симптомите се подобрят до  $\leq$  степен 1, кортикостероидите трябва постепенно да се намалят в продължение на  $\geq$  1 месец. Лечението може да се поднови, ако събитието се подобри до  $\leq$  степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите са намалени до  $\leq$  10 mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилен на заместителна терапия (ако е необходима). Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при хипофизит степен 4.

Лечение с инсулин трябва да се започне при захарен диабет тип 1. При хипергликемия  $\geq$  степен 3 (глюкоза на гладно  $>$  250 mg/dl или 13,9 mmol/l) лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако се постигне метаболитен контрол със заместителна терапия с инсулин.

### Имуносвързани менингоенцефалит

Менингоенцефалит е наблюдаван в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на менингит или енцефалит.

Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при всяка степен на менингит или енцефалит. Трябва да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да последва лечение с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или негов еквивалент.

### Имуносвързани невропатии

Миастеничен синдром/миастения гравис или синдром на Guillain-Barré, които могат да бъдат животозастрашаващи, са наблюдавани при пациенти, получаващи атезолизумаб. Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми на моторна и сензорна невропатия.

Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при всяка степен на миастеничен синдром / миастения гравис или синдром на Guillain-Barré. Трябва да се има предвид започване на системни кортикостероиди (с доза от 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или негов еквивалент).

### Имуносвързан панкреатит

Панкреатит, включително повишение на нивата на серумната амилаза и липаза, е наблюдаван в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми, показателни за остър панкреатит.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при повишение на нивата на серумната амилаза и липаза  $\geq$  степен 3 ( $> 2 \times$  ГГН) или при панкреатит степен 2 или 3 и трябва да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да последва лечение с 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, когато нивата на серумната амилаза и липаза се подобрят до  $\leq$  степен 1 в рамките на 12 седмици или симптомите на панкреатит отзвучат, а кортикостероидите се намалят до  $\leq 10$  mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при степен 4 или при всяка степен рецидивиращ панкреатит.

### Имуносвързан миокардит

Миокардит е наблюдаван в клинични изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми, показателни за миокардит.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при миокардит степен 2 и трябва да се започне лечение със системни кортикостероиди в доза от 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент. Лечението с атезолизумаб може да се поднови ако събитието се подобри до  $\leq$  степен 1 в рамките на 12 седмици, и кортикостероидите се намалят до  $\leq 10$  mg преднизон или еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при миокардит степен 3 или степен 4.

### Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани в клинични изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8).

Скоростта на инфузия трябва да се намали или лечението трябва да се преустанови при пациенти с реакции, свързани с инфузията, степен 1 или 2. Атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при пациенти с реакции, свързани с инфузията, степен 3 или 4. Пациентите с

реакции, свързани с инфузията, степен 1 или 2 могат да продължат да получават атезолизумаб при внимателно наблюдение; може да се обмисли премедикация с антипиретик и антихистамини.

#### Пациенти, изключени от клиничните изпитвания

Пациенти със следните заболявания са изключвани от клиничните изпитвания: анамнеза за автоимунно заболяване, анамнеза за пневмонит, активни мозъчни метастази, HIV, хепатит В или хепатит С инфекция. Пациенти, на които е прилагана жива, атенюирана ваксина до 28 дни преди включването, системни имуностимулатори до 4 седмици или системни имunosупресивни лекарствени продукти до 2 седмици преди включването в проучването, са изключени от клиничните изпитвания.

Пациентите с функционален статус  $\geq 2$  на изходно ниво са изключени (освен в Проучване GO29293 [IMvigor210] Кохорта 1, където са включени пациенти с уротелен карцином, неподходящи за лечение с цисплатин, и е позволен функционален статус  $\geq 2$  на изходно ниво) (вж. точка 5.1).

При липса на данни атезолизумаб трябва да се използва предпазливо при тези популации след внимателна оценка на съотношението между ползите и рисковете за пациента.

#### Употреба на атезолизумаб при нелекувани преди това пациенти с уротелен карцином, считани за неподходящи за лечение с цисплатин

Изходните и прогностичните характеристики на заболяването в популацията в проучване IMvigor210 Кохорта 1 като цяло са сравними с пациентите в клиниката, които биха били считани за неподходящи за лечение с цисплатин, но биха били подходящи за лечение с комбинирана химиотерапия на базата на карбоплатин. Няма достатъчно данни за подгрупата пациенти, които биха били неподходящи за всякаква химиотерапия. Поради това, атезолизумаб трябва да се използва предпазливо при тези пациенти, след внимателна оценка на евентуалното съотношение между ползите и рисковете във всеки отделен случай.

#### Сигнална карта на пациента

Всички лекари, предписващи Tecentriq, трябва да се запознаят с Информацията за лекаря и Указанията за лечение. Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете на терапията с Tecentriq. На пациента ще бъде дадена Сигнална карта на пациента и той ще бъде инструктиран да носи картата със себе си всеки път.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия с атезолизумаб. Тъй като атезолизумаб се елиминира от кръвообращението посредством катаболизъм, не се очакват метаболитни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

Преди започване на лечение с атезолизумаб трябва да се избягва употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори поради техния потенциал за повлияване на фармакодинамичната активност и ефикасност на атезолизумаб. Системни кортикостероиди или други имunosупресори обаче може да се използват за лечение на имуносвързани нежелани реакции след започнало лечение с атезолизумаб (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение на 5 месеца след лечение с атезолизумаб.

## Бременност

Липсват данни за употребата на атезолизумаб при бременни жени. С атезолизумаб не са провеждани проучвания по отношение на развитието и репродукцията. Проучвания при животни показват, че инхибирането на пътя PD-L1/PD-1 в модели на бременност при мишки може да доведе до имуносвързано отхвърляне на развиващия се плод, водещо до фетална смърт (вж. точка 5.3). Тези резултати показват потенциален риск, свързан с неговия механизъм на действие, като приложението на атезолизумаб по време на бременност би могло да увреди плода, включително да повиши честотата на аборт или мъртво раждане.

Известно е, че човешките имуноглобулини от клас G1 (IgG1) преминават плацентарната бариера, а атезолизумаб е IgG1. Поради това, атезолизумаб има потенциал да бъде предаден от майката на развиващия се плод.

Атезолизумаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако заболяването на жената не налага лечение с атезолизумаб.

## Кърмене

Не е известно дали атезолизумаб се екскретира с кърмата при човек. Атезолизумаб е моноклонално антитяло и се очаква да се открие в коластрата и в ниски нива след това в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Tecentriq, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

Липсват клинични данни за възможни ефекти на атезолизумаб върху фертилитета. С атезолизумаб не са провеждани токсикологични проучвания по отношение на развитието и репродукцията. При 26-седмичното проучване за токсичност при многократно прилагане обаче атезолизумаб има обратим ефект върху менструалните цикли при изчислена AUC приблизително 6 пъти над AUC при пациенти, получаващи препоръчителната доза (вж. точка 5.3). Липсват ефекти върху мъжките репродуктивни органи.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Tecentriq повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, изпитващи умора, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност на Tecentriq се основават на сборни данни от 2 160 пациенти с метастазирал УК и НДРБД. Най-честите нежелани реакции са умора (35,4 %), намален апетит (25,5 %), гадене (22,9 %), диспнея (21,8 %), диария (18,6 %), обрив (18,6 %), пирексия (18,3 %), повръщане (15,0 %), артралгия (14,2 %), астения (13,8 %) и сърбеж (11,3 %).

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са изброени по-долу по системно-органен клас (СОК) по MedDRA и категории по честота. Използвани са следните категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 2 Резюме на нежеланите реакции, възникващи при пациенти, лекувани с Tecentriq в клиничните изпитвания**

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Чести	тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Чести	свръхчувствителност
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	
Чести	хипотиреоидизъм <sup>а</sup> , хипертиреоидизъм <sup>б</sup>
Нечести	захарен диабет <sup>в</sup> , надбъбречна недостатъчност <sup>г</sup>
Редки	хипофизит
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много чести	намален апетит
Чести	хипокалиемия, хипонатриемия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Нечести	Синдром на Guillain-Barré <sup>д</sup> , неинфекциозен менингит <sup>е</sup>
Редки	неинфекциозен енцефалит <sup>ж</sup> , миастеничен синдром <sup>з</sup>
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Редки	миокардит <sup>з</sup>
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести	хипотония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Много чести	диспнея
Чести	пневмонит <sup>и</sup> , хипоксия, назална конгестия
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	гадене, повръщане, диария
Чести	коремна болка, колит <sup>к</sup> , дисфагия
Нечести	панкреатит <sup>л</sup> , повишена липаза
Редки	повишена амилаза
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести	повишена AST, повишена ALT
Нечести	хепатит <sup>м</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести	обрив <sup>н</sup> , сърбеж
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Много чести	артралгия
Чести	мускулно-скелетна болка

<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	пирексия, умора, астения
Чести	реакция, свързана с инфузията, грипоподобно заболяване, студени тръпки

<sup>a</sup> Включва съобщения за хипотиреоидизъм, повишен тироид-стимулиращ хормон в кръвта, тиреоидит, понижен тироид-стимулиращ хормон в кръвта, микседем, отклонения в тест на тироидната функция, остър тиреоидит, понижен тироксин.

<sup>b</sup> Включва съобщения за хипертиреоидизъм, повишен тироид-стимулиращ хормон в кръвта, тиреоидит, понижен тироид-стимулиращ хормон в кръвта, ендокринна офталмопатия, екзофталам, отклонения в тест на тироидната функция, остър тиреоидит, понижен тироксин.

<sup>b</sup> Включва съобщения за захарен диабет и захарен диабет тип 1.

<sup>r</sup> Включва съобщения за надбъбречна недостатъчност, първична надбъбречна недостатъчност, и болест на Адисон.

<sup>l</sup> Включва съобщения за синдром на Guillain-Barré и демиелинизираща полиневропатия.

<sup>c</sup> Включва съобщения за менингит.

<sup>ж</sup> Включва съобщения за енцефалит.

<sup>3</sup> Съобщени в проучвания при пациенти със заболявания, различни от метастазирал УК и НДРБД. Честотата се основава на експозицията при 8 000 пациенти във всички клинични изпитвания с атезолизумаб.

<sup>и</sup> Включва съобщения за пневмонит, белодробна инфилтрация, бронхиолит, интерстициална белодробна болест, радиационен пневмонит.

<sup>к</sup> Включва съобщения за колит, автоимунен колит, исхемичен колит, микроскопичен колит.

<sup>л</sup> Включва съобщения за панкреатит и остър панкреатит.

<sup>м</sup> Включва съобщения за автоимунен хепатит, хепатит, остър хепатит.

<sup>н</sup> Включва съобщения за акне, екзема, еритем, еритем на клепачите, еритема мултиформе, ексфолиативен обрив, обрив на клепачите, фоликулит, фурункул, дерматит, акнеиформен дерматит, алергичен дерматит, булозен дерматит, ексфолиативен дерматит, медикаментозно индуциран обрив, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, папуло-сквамозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, себорееен дерматит, кожна ексфолиация, кожна токсичност, кожна язва, токсичен кожен обрив.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Данните по-долу отразяват експозицията на атезолизумаб по отношение на клинично значими нежелани реакции в клиничните проучвания (вж. точка 5.1). Указанията за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точки 4.2 и 4.4.

#### *Имуносвързан пневмонит*

Пневмонит е възникнал при 3,1 % (68/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Един от 68 пациенти е с летален изход. Медианата на времето до появата е 3,5 месеца (граница 3 дни до 20,5 месеца). Медианата на продължителността е 1,5 месеца (граница 0 дни до 15,1+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Пневмонитът е довел до преустановяване на приложението на атезолизумаб при 10 (0,5 %) пациенти. Пневмонит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 1,6 % (34/2 160) от пациентите, получаващи атезолизумаб.

#### *Имуносвързан хепатит*

Хепатит е възникнал при 0,3 % (7/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Медианата на времето до появата е 1,1 месеца (граница 9 дни до 7,9 месеца). Медианата на продължителността е 1 месец (граница 9 дни до 1,9+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Хепатитът е довел до преустановяване на атезолизумаб при 2 (< 0,1 %) пациенти. Хепатит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 0,2 % (5/2 160) от пациентите, получаващи атезолизумаб.

#### *Имуносвързан колит*

Колит е възникнал при 1,1 % (23/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Медианата на времето до появата е 4 месеца (граница 15 дни до 15,2 месеца). Медианата на продължителността е 1,4 месеца (граница 3 дни до 17,8+ месеца; +

посочена цензурирана стойност). Колитът е довел до преустановяване на атезолизумаб при 5 (0,2 %) пациенти. Колит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 0,5% (10/2 160) от пациентите, получаващи атезолизумаб.

#### *Имуносвързани ендокринопатии*

Хипотиреозидизъм е възникнал при 4,7 % (101/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Медианата на времето до появата е 5,5 месеца (граница 15 дни до 31,3 месеца). Хипертиреозидизъм е възникнал при 1,7 % (36/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Медианата на времето до появата е 3,5 месеца (граница 21 дни до 31,3 месеца).

Надбъбречна недостатъчност е възникнала при 0,3 % (7/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Медианата на времето до появата е 5,7 месеца (граница: 3 дни до 19 месеца). Надбъбречна недостатъчност, налагаща употребата на кортикостероиди, е възникнала при 0,3 % (6/2 160) от пациентите, получаващи атезолизумаб.

Хипофизит е възникнал при <0,1 % (1/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. При тези пациенти времето до поява е 13,7 месеца.

Захарен диабет е възникнал при 0,3 % (6/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Времето до появата варира от 3 дни до 6,5 месеца. Захарен диабет води до преустановяване на атезолизумаб при 1 (<0,1 %) пациент.

#### *Имуносвързан менингоенцефалит*

Менингит е възникнал при 0,1 % (3/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Времето до появата варира от 15 до 16 дни. И при тримата пациенти се е наложила употреба на кортикостероиди и преустановяване на атезолизумаб.

Енцефалит е възникнал при <0,1 % (2/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Времето до появата е 14 и 16 дни. Енцефалитът води до преустановяване на атезолизумаб при 1 (<0,1 %) пациент. Енцефалит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при <0,1% (1/2 160) от пациентите, получаващи атезолизумаб.

#### *Имуносвързани невропатии*

Синдром на Guillain-Barré и демиелинизираща полиневропатия са възникнали при 0,2 % (5/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Медианата на времето до появата е 7 месеца (граница: 18 дни до 8,1 месеца). Медианата на продължителността е 4,6 месеца (0+ ден до 8,3+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Синдромът на Guillain- Barré е довел до преустановяване на атезолизумаб при 1 пациент (<0,1 %). Синдром на Guillain- Barré, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при <0,1 % (2/2 160) от пациентите, получаващи атезолизумаб.

#### *Миастеничен синдром*

Миастения гравис възниква при <0,1 % (4/6 000) от пациентите във всички клинични изпитвания с атезолизумаб при множество туморни видове. Времето до появата варира от 20 дни до 4 месеца. И при четиримата пациенти приложението на атезолизумаб е преустановено. Миастеничен синдром/ миастения гравис, налагащи употреба на кортикостероиди, са възникнали при <0,1 % (3/6 000) от пациентите, получаващи атезолизумаб.

#### *Имуносвързан панкреатит*

Панкреатит, включително повишена амилаза и повишена липаза, е възникнал при 0,5 % (10/2 160) от пациентите, получавали атезолизумаб за метастазирал УК и НДРБД. Медианата на времето до появата е 5,5 месеца (граница: 9 дни до 16,9 месеца). Медианата на продължителността е 19 дни (граница 3 дни до 11,2+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Панкреатит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при <0,1 % (2/2 160) от пациентите, получаващи атезолизумаб.

### *Имуносвързан миокардит*

Миокардит възниква при < 0,1 % (2/8 000) от пациентите във всички клинични изпитвания с атезолизумаб при множество видове тумори. Времето до появата е 18 и 33 дни. И при двамата пациенти се е наложила употреба на кортикостероиди и преустановяване на приема на атезолизумаб.

### *Имуногенност*

В проучване IMvigor210, 43,9 % от пациентите са имали положителни резултати за анти-атезолизумаб антитела (АТА) в една или повече времеви точки след приложението. В проучване ОАК (GO28915) честотата на АТА, появяващи се в хода на лечението, е била 30,4 %. Като цяло, позитивирането на АТА изглежда няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността.

Липсват данни, които да позволят да се направят заключения относно евентуален ефект на неутрализиращите антитела.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V\*.

## **4.9 Предозиране**

Липсва информация за предозиране с атезолизумаб.

В случай на предозиране, пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за признаци или симптоми на нежелани реакции и трябва да се започне подходящо симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела. АТС код: все още не е определен

### Механизъм на действие

Лигандът на рецептора на програмирана клетъчна смърт-1 (PD-L1) може да се експресира върху туморни клетки и/или тумор-инфилтриращи имунни клетки и да допринесе за инхибиране на антитуморния имунен отговор в туморната микросреда. Свързването на PD-L1 с рецепторите PD-L1 и B7.1, намиращи се върху Т-клетки и антиген-представящи клетки, потиска цитотоксичната Т-клетъчна активност, Т-клетъчната пролиферация и продукцията на цитокини.

Атезолизумаб е Fc-модифицирано, хуманизирано имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонално антитяло, което се свързва директно с PD-L1, който осигурява двойна блокада на рецепторите PD-1 и B7.1, като по този начин атезолизумаб неутрализира PD-L1/PD-1 медираното инхибиране на имунния отговор, включително се реактивира антитуморният имунен отговор без индуциране на антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност. Атезолизумаб не повлиява взаимодействието PD-L2/PD-1, което позволява запазване на PD-L2/PD-1 медираните инхибиторни сигнали.



## Клинични ефикасност и безопасност

### Продължителност на лечение

При нелекувани преди това пациенти лечение с Tecentriq е позволено до прогресия на заболяването.

При пациенти, лекувани преди това в основните проучвания, лечение с Tecentriq е позволено до загуба на клинична полза, определена по следните критерии:

- Липса на симптоми и признаци (включително влошаване на лабораторни стойности – напр. нова поява или влошаване на хиперкалциемия), показващи категорична прогресия на заболяването
- Без понижение на функционалния статус по ECOG
- Липса на туморна прогресия в критични анатомични места (напр. лептоменингеално заболяване), която не може да се овладее лесно и да се стабилизира чрез позволени от протокола медицински интервенции преди повторно прилагане
- Данни за клинична полза според оценката на изследователя

### Уротелен карцином

*IMvigor211 (GO29294): Рандомизирано клинично изпитване при пациенти с локално авансирал или метастазирал УК, лекувани преди това с химиотерапия*

Проведено е едно открито, многоцентрово, международно, рандомизирано проучване фаза III (IMvigor211) за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в сравнение с химиотерапия (винфлунин, доцетаксел или паклитаксел по избор на изследователя) при пациенти с локално авансирал или метастазирал УК, които са прогресирали по време на или след схема на лечение, съдържаща платина. От това проучване са изключени пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, с активни или кортикостероид-зависими метастази в мозъка, приложение на жива, атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди включването и приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имunosупресивни средства в рамките на 2 седмици преди включването. Туморите са оценявани през 9 седмици през първите 54 седмици и през 12 седмици след това. Туморните проби са оценявани проспективно за експресия на PD-L1 върху тумор-инфилтриращите имунни клетки (IC) и резултатите са използвани за определяне на подгрупите според експресията на PD-L1 за анализите, описани по-долу.

Включени са общо 931 пациенти. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават или атезолизумаб, или химиотерапия. Рандомизирането е стратифицирано според химиотерапията (винфлунин спр. таксан), статуса на експресия на PD-L1 върху IC (< 5 % спр. ≥ 5 %), броя прогностични рискови фактори (0 спр. 1-3) и чернодробните метастази (наличие спрямо липса). Прогностичните рискови фактори включват време от предходна химиотерапия < 3 месеца, функционален статус по ECOG > 0 и хемоглобин < 10 g/dl.

Атезолизумаб е прилаган като фиксирана доза 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици. Не е позволено намаляване на дозата атезолизумаб. Пациентите са лекувани до загуба на клинична полза, оценена от изследователя, или до неприемлива токсичност. Винфлунин е прилаган с доза 320 mg/m<sup>2</sup> чрез интравенозна инфузия на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Паклитаксел е прилаган с доза 175 mg/m<sup>2</sup> чрез интравенозна инфузия в продължение на 3 часа на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Доцетаксел е прилаган с доза 75 mg/m<sup>2</sup> чрез интравенозна инфузия в ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. При всички лекувани пациенти медианата на продължителност на лечението е 2,8 месеца в рамото с атезолизумаб, 2,1 месеца в рамената с винфлунин и паклитаксел и 1,6 месеца в рамото с доцетаксел.

Демографските данни и характеристиките на заболяването на изходно ниво на популацията за първичен анализ са добре балансирани между двете рамене на лечение. Медианата на възрастта е 67 години (граница: 31 до 88) и 77,1 % от пациентите са мъже. Повечето пациенти са от бялата раса (72,1 %), 53,9 % от пациентите в рамото с химиотерапия получават винфлунин, 71,4 % от пациентите имат най-малко един лош прогностичен рисков фактор и 28,8 % имат чернодробни метастази на изходно ниво. Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (45,6 %) или 1 (54,4 %). Пикочният мехур е първичната локализация на тумора при 71,1 % от пациентите, а 25,4 % от пациентите имат уротелен карцином на горните пикочни пътища. 24,2 % от пациентите, получили само адювантна или неoadювантна терапия, съдържаща платина, са прогресирали в рамките на 12 месеца.

Първичната крайна точка за ефикасност в IMvigor211 е обща преживяемост (OS). Вторичните крайни точки за ефикасност, оценени от изследователя чрез използване на Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1, са честота на обективен отговор (ORR), преживяемост без прогресия (PFS) и продължителност на отговора (DOR). Сравненията по отношение на OS между рамото на лечение и контролното рамо при популациите IC2/3, IC1/2/3 и ITT (intention-to-treat, т.е. всички участници) са тествани с йерархическа процедура с фиксирана последователност, основаваща се на стратифициран log-rank тест на двустранно ниво от 5 % както следва: стъпка 1) IC2/3 популация; стъпка 2) IC1/2/3 популация; стъпка 3) популация на всички участници. Резултатите по отношение на OS за всяка от стъпките 2 и 3 могат да се изследват официално за статистическа значимост само ако резултатът от предшестващата стъпка е статистически значим.

Медианата на проследяване на преживяемостта е 17 месеца. При първичния анализ на проучването IMvigor211 не се постига първичната крайна точка на OS. Атезолизумаб не показва статистически значима полза по отношение на преживяемостта в сравнение с химиотерапия при пациенти с лекуван преди това, локално авансирал или метастазирал уротелен карцином. Съгласно предварително уточнения ред на йерархическо тестване първо е тествана популацията IC2/3, с HR за OS от 0,87 (95 % CI: 0,63, 1,21; медиана на OS 11,1 спрямо 10,6 месеца съответно за атезолизумаб и химиотерапия). P-стойността на стратифицирания log-rank е 0,41 и поради това резултатите не се считат за статистически значими при тази популация. Следователно, не могат да се проведат официални изследвания на статистическата значимост за OS в популациите IC1/2/3 или при всички участници, а резултатите от тези анализи биха се считали за експлораторни. Основните резултати в популацията на всички участници са обобщени в Таблица 3. Кривата на Kaplan-Meier за OS в популацията на всички участници е представена на Фигура 1.

**Таблица 3: Резюме на данните за ефикасност при всички участници (IMvigor211)**

<b>Крайна точка за ефикасност</b>	<b>Атезолизумаб (n=467)</b>	<b>Химиотерапия (n=464)</b>
<b>Първична крайна точка за ефикасност</b>		
<b>OS</b>		
Брой смъртни случаи (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Медиана на времето до събития (месеци)	8,6	8,0
95 % CI	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Стратифициран <sup>‡</sup> коефициент на риск (95 % CI)	0,85 (0,73, 0,99)	
p-стойност**	0,0378	
12-месечна OS (%)*	39,2 %	32,4 %
<b>Вторични и експлораторни крайни точки</b>		
<b>PFS, оценена от изследователя (RECIST v1.1)</b>		
Брой събития (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	2,1	4,0
95 % CI	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Стратифициран коефициент на риск (95 % CI)	1,10 (0,95, 1,26)	
<b>ORR, оценена от изследователя (RECIST v1.1)</b>		
	n=462	n=461
Брой потвърдени респондери (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 % CI	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Брой пълни отговори (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Брой частични отговори (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Брой на стабилно заболяване (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<b>DOR, оценена от изследователя (RECIST v1.1)</b>		
	n=62	n=62
Медиана в месеци***	21,7	7,4
95 % CI	13,0, 21,7	6,1, 10,3

CI=доверителен интервал; DOR=продължителност на отговор; ORR=честота на обективен отговор; OS=обща преживяемост; PFS=преживяемост без прогресия; RECIST= Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

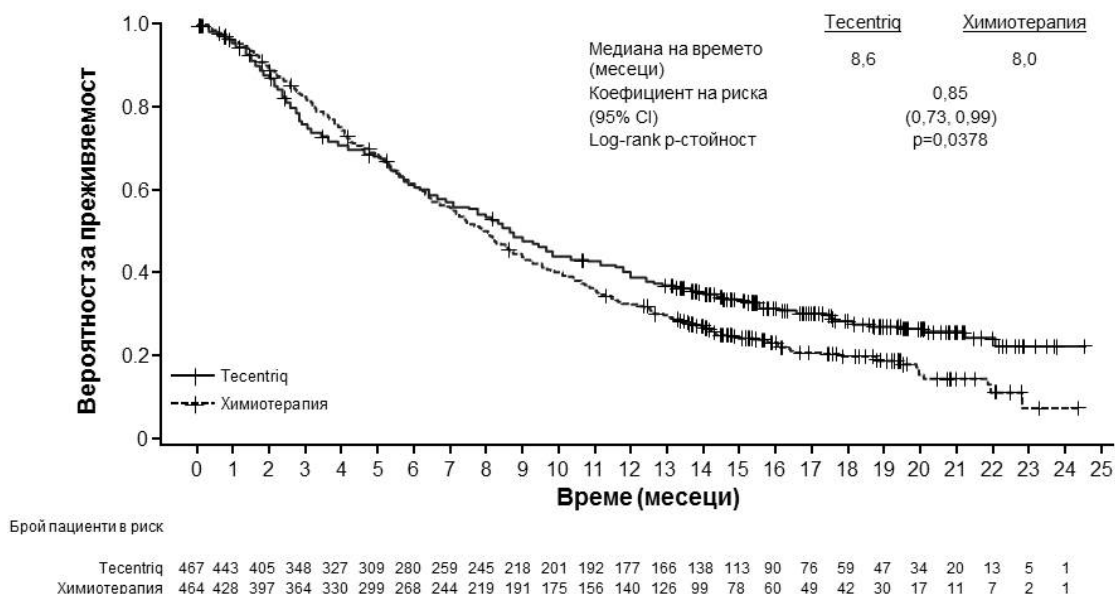
\* Въз основа на изчисление по Kaplan-Meier

‡ Стратифицирани по химиотерапия (винфлуинин спр. таксан), статус на IC (<5 % спр. ≥ 5 %), брой прогностични рискови фактори (0 спр. 1-3) и чернодробни метастази (да спр. не).

\*\* Въз основа на стратифициран log-rank тест; даден само с описателна цел; според предварително определена йерархия на анализа, p-стойността на анализа на OS в популацията на всички участници не може да се счита за статистически значима.

\*\*\* Отговорите продължават при 63 % от респондерите в рамото с атезолизумаб и при 21 % от респондерите в рамото с химиотерапия.

**Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier на обща преживяемост (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): Клинично изпитване с едно рамо при нелекувани дотогава пациенти с уротелен карцином, които не са подходящи за терапия с цисплатин, и при пациенти с уротелен карцином, лекувани преди това с химиотерапия*

Многоцентрово, международно клинично изпитване фаза II с две кохорти и едно рамо, IMvigor210, е проведено при пациенти с локално авансирал или метастазирал УК (известен също като уротелен рак на пикочния мехур).

В проучването са включени общо 438 пациенти в две кохорти пациенти. Кохорта 1 включва нелекувани преди това пациенти с локално авансирал или метастазирал УК, които не са подходящи или не могат да се лекуват с химиотерапия на базата на цисплатин или са имали прогресия на заболяването най-малко 12 месеца след лечение със схема на неoadювантна или адювантна химиотерапия, съдържаща платина. Кохорта 2 включва пациенти, които са получили най-малко една схема на химиотерапия на базата на платина за локално авансирал или метастазирал УК или са имали прогресия на заболяването в рамките на 12 месеца на лечение със схема на неoadювантна или адювантна химиотерапия, съдържаща платина.

В кохорта 1, 119 пациенти са лекувани с атезолизумаб 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до прогресия на заболяването. Медианата на възрастта е 73 години. Повечето пациенти са мъже (81 %) и повечето от пациенти са от бялата раса (91 %).

Кохорта 1 включва 45 пациенти (38 %) с функционален статус по ECOG 0, 50 пациенти (42 %) с функционален статус по ECOG 1 и 24 пациенти (20 %) с функционален статус по ECOG 2, 35 пациенти (29 %) без рискови фактори по Vajogin (функционален статус по ECOG  $\geq$  2 и висцерални метастази), 66 пациенти (56 %) с един рисков фактор по Vajogin и 18 пациенти (15 %) с два рискови фактора по Vajogin, 84 пациенти (71 %) с увредена бъбречна функция (степен на гломерулна филтрация [GFR] < 60 ml/min) и 25 пациенти (21 %) с чернодробни метастази.

Първичната крайна точка за ефикасност в Кохорта 1 е потвърдена честота на обективен отговор (ORR), оценена от независима институция за преглед на данните (IRF) по RECIST v1.1.

Първичният анализ е извършен, когато всички пациенти са имали най-малко 24 седмици на проследяване. Медианата на продължителността на лечение е 15,0 седмици, а медианата на продължителността на проследяване на преживяемостта е 8,5 месеца при всички участници. Установява се клинично значима ORR, оценена от IRF по RECIST v1.1. В сравнение с предварително определената историческа контролна честота на отговор от 10 % обаче първичната крайна точка не достига статистическа значимост. Потвърдените ORR по IRF-RECIST v1.1 са 21,9 % (95 % CI: 9,3, 40,0) при пациентите с експресия на PD-L1  $\geq$  5 %, 18,8 % (95 % CI: 10,9, 29,0) при пациентите с експресия на PD-L1  $\geq$  1 % и 19,3 % (95 % CI: 12,7, 27,6) при всички участници. Медианата на продължителността на отговор (DOR) не се достига в нито една подгрупа по експресия на PD-L1 или при всички участници. OS не е достигнала планираното време на проследяване, като съотношението събитие-пациент е приблизително 40 %. Медианата на OS при всички подгрупи пациенти (експресия на PD-L1  $\geq$  5 % и  $\geq$  1 %) и при всички участници е 10,6 месеца.

Извършен е актуализиран анализ с медиана на продължителност на проследяване на преживяемостта 17,2 месеца за Кохорта 1, който е обобщен в Таблица 4. Медианата на DOR не е достигната в нито една подгрупа по експресия на PD-L1 или при всички участници.

**Таблица 4 Резюме на актуализирани данни за ефикасност (Кохорта 1 от IMvigor210)**

Крайна точка за ефикасност	Експресия на PD-L1 $\geq$ 5 % в IC	Експресия на PD-L1 $\geq$ 1 % в IC	Всички участници
<b>ORR (оценена от IRF; RECIST v1.1)</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Брой респондери (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 % CI	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Брой пълни отговори (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 % CI	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Брой частични отговори (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 % CI	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
<b>DOR (оценена от IRF; RECIST v1.1)</b>	n = 9	n = 19	n = 27
Пациенти със събитие (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Медиана (месеци) (95 % CI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
<b>PFS (оценена от IRF; RECIST v1.1)</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Пациенти със събитие (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Медиана (месеци) (95 % CI)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
<b>OS</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Пациенти със събитие (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Медиана (месеци) (95 % CI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Степен на OS (%) за 1 година	52,4 %	54,8 %	57,2 %

CI=доверителен интервал; DOR=продължителност на отговор; IC= тумор-инфилтриращи имунни клетки; IRF= независима институция за преглед на данните; NE=не може да се изчисли; ORR=честота на обективен отговор; OS=обща преживяемост; PFS=преживяемост без прогресия; RECIST= Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

В Кохорта 2 съставните първични крайни точки за ефикасност са потвърдена ORR, оценена от IRF при използване на RECIST v1.1, и ORR, оценена от изследователя съгласно модифицирани критерии на RECIST (mRECIST). 310 пациенти са лекувани с атезолизумаб 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до загуба на клинична полза. Първичният анализ в Кохорта 2 е извършен, когато всички пациенти са имали най-малко 24 седмици на проследяване. Проучването постига своите съставни първични крайни точки в Кохорта 2, което показва статистически значими ORR, оценени от IRF по RECIST v1.1 и от изследователя по mRECIST, в сравнение с предварително определената историческа контролна степен на отговор 10 %.

Извършен е също анализ с медиана на продължителност на проследяване на преживяемостта от 21,1 месеца за Кохорта 2. Потвърдените ORR според IRF-RECIST v1.1 са 28,0 % (95 % CI: 19,5, 37,9) при пациенти с експресия на PD-L1  $\geq$  5 %, 19,3 % (95 % CI: 14,2, 25,4) при пациенти с експресия на PD-L1  $\geq$  1 % и 15,8 % (95 % CI: 11,9, 20,4) при всички участници. Потвърдената ORR, оценена от изследователя според mRECIST, е 29,0 % (95 % CI: 20,4, 38,9) при пациенти с експресия на PD-L1  $\geq$  5 %, 23,7 % (95 % CI: 18,1, 30,1) при пациенти с експресия на PD-L1  $\geq$  1 % и 19,7 % (95 % CI: 15,4, 24,6) при всички участници. Степента на пълен отговор според IRF-RECIST v1.1 в популацията на всички участници е 6,1 % (95% CI: 3,7, 9,4). В Кохорта 2, медианата на DOR не се достига в нито една подгрупа по експресия на PD-L1, нито при всички участници, но се достига при пациенти с експресия на PD-L1 < 1 % (13,3 месеца; 95 % CI 4,2, NE). Степента на OS след 12 месеца е 37 % при всички участници.

*IMvigor130 (WO30070): Многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза III на атезолизумаб като монотерапия и в комбинация с химиотерапия на базата на платина при пациенти с нелекуван локално авансирал или метастазирал уротелен карцином*

Въз основа на препоръка на независима комисия за наблюдение на данните (independent Data Monitoring Committee, iDMC) след ранен преглед на данните за преживяемост набирането на пациенти, чиито тумори са със слаба PD-L1 експресия (под 5 % от имунните клетки дават положително оцветяване за PD-L1 при имунохистохимия) в рамото на монотерапия с атезолизумаб е спряно поради наблюдаваното намаляване на общата преживяемост в тази подгрупа. iDMC не препоръчва промяна на терапията при пациенти, които вече са рандомизирани и са получили лечение в рамото на монотерапия. Не се препоръчват други промени.

#### Недребноклетъчен рак на белите дробове

*ОАК (GO28915): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, лекувани преди това с химиотерапия*

Проведено е едно открито многоцентрово, международно, рандомизирано проучване фаза III, ОАК, за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в сравнение с доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, които прогресират по време на или след схема на лечение, съдържаща платина. В това проучване са изключвани пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, активни или зависими от кортикостероиди мозъчни метастази, приложение на жива, атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди включването, приложение на системни имуностимулатори в рамките на 4 седмици или системен имуносупресорен лекарствен продукт в рамките на 2 седмици преди включването. Оценка на тумора са извършвани на всеки 6 седмици през първите 36 седмици, и на всеки 9 седмици след това. Туморните проби са оценявани проспективно за експресия на PD-L1 върху туморни клетки (ТС) и тумор-инфилтриращи имунни клетки (IC).

Включени са общо 1 225 пациенти и по плана за анализ първите 850 рандомизирани пациенти са включени в първичния анализ за ефикасност. Рандомизирането е стратифицирано по статус на експресия на PD-L1 върху IC, по броя на предшестващите химиотерапевтични схеми на лечение и по хистология. Пациентите са рандомизирани (1:1) за получаване на атезолизумаб или доцетаксел.

Атезолизумаб е прилаган като фиксирана доза 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици. Не е позволено намаляване на дозата. Пациентите са лекувани до загуба на клинична полза според оценката на изследователя. Доцетаксел е прилаган с доза 75 mg/m<sup>2</sup> чрез интравенозна инфузия на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването. За всички лекувани пациенти медианата на продължителността на лечение е 2,1 месеца за рамото с доцетаксел и 3,4 месеца за рамото с атезолизумаб.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво на популацията за първичния анализ са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 64 години (граница: 33 до 85) и 61 % от пациентите са мъже. Повечето от пациентите са от бялата раса (70 %). Приблизително три четвърти от пациентите имат несквамозна хистология (74 %), 10 % имат известна EGFR мутация, 0,2 % имат известни ALK пренареждания, 10 % имат метастази в ЦНС на изходно ниво и повечето пациенти са настоящи или бивши пушачи (82 %). Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (37 %) или 1 (63 %). Седемдесет и пет процента от пациентите са получавали само една предшестваща терапевтична схема на лечение на базата на платина.

Първичната крайна точка за ефикасност е OS. Основните резултати от това проучване с медиана на проследяване на преживяемостта от 21 месеца, са обобщени в Таблица 5. Кривите на Kaplan-Meier за OS в ИТТ популацията са представени на Фигура 2. На Фигура 3 са обобщени резултатите по отношение на OS в ИТТ и подгрупите по PD-L1, които показват полза по отношение на OS с атезолизумаб във всички подгрупи, включително тези с експресия на PD-L1 < 1 % в ТС и IC.

**Таблица 5: Резюме на данните за ефикасност в популацията за първичен анализ (всички участници)\* (ОАК)**

Крайна точка за ефикасност	Атезолизумаб (n=425)	Доцетаксел (n=425)
<b>Първична крайна точка за ефикасност</b>		
<b>OS</b>		
Брой смъртни случаи (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Медиана на времето до събитията (месеци)	13,8	9,6
95 % CI	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Стратифициран <sup>‡</sup> коефициент на риска (95 % CI)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-стойност**	0,0003	
OS за 12 месеца (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
OS за 18 месеца (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
<b>Вторични крайни точки</b>		
<b>PFS, оценена от изследователя (RECIST v1.1)</b>		
Брой събития (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Медиана на продължителността на PFS (месеца)	2,8	4,0
95 % CI	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Стратифициран коефициент на риска (95 % CI)	0,95 (0,82, 1,10)	
<b>ORR, оценена от изследователя (RECIST v1.1)</b>		
Брой респондери (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 % CI	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
<b>DOR, оценена от изследователя (RECIST v1.1)</b>		
	n=58	n=57
Медиана в месеци	16,3	6,2
95 % CI	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

CI=доверителен интервал; DOR=продължителност на отговор; NE=не може да се изчисли; ORR=честота на обективен отговор; OS=обща преживяемост; PFS=преживяемост без прогресия; RECIST= Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

\* Популацията за първичен анализ се състои от първите 850 рандомизирани пациенти

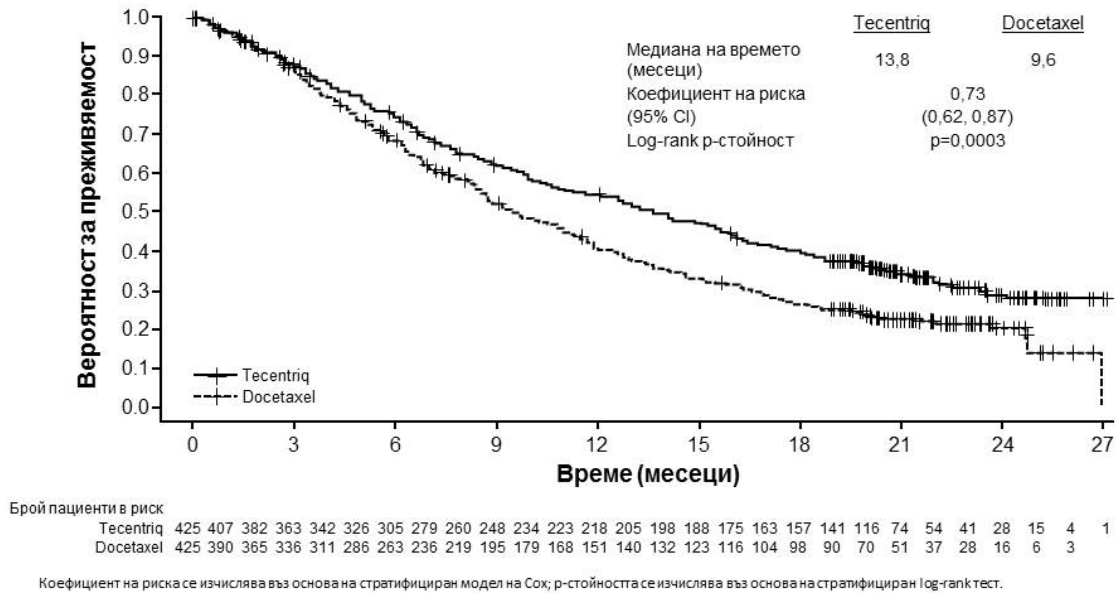
‡ Стратифициран по експресия на PD-L1 в тумор-инфилтриращи имунни клетки, брой на предшестващи химиотерапевтични схеми на лечение и по хистология

\*\* Въз основа на стратифициран log-rank тест

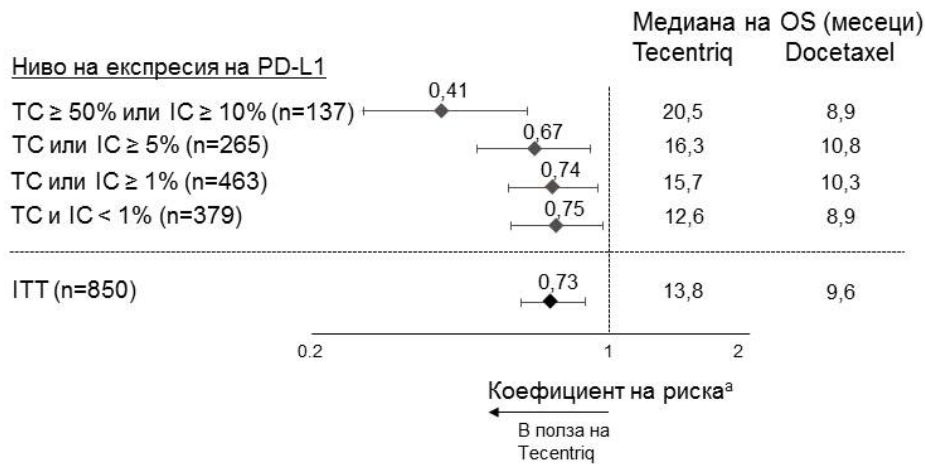
\*\*\*Въз основа на оценка по Kaplan-Meier



**Фигура 2: Крива на Kaplan-Meier на общата преживяемост в популацията за първичен анализ (всички участници) (ОАК)**



**Фигура 3: Графика тип „forest plot“ на общата преживяемост според експресията на PD-L1 в популацията за първичен анализ (ОАК)**



<sup>a</sup> Стратифициран HR за ИТТ и ТС или IC ≥ 1%. Нестратифициран HR за други експлораторни подгрупи.

Наблюдавано е подобрение на OS с атезолизумаб в сравнение с доцетаксел както при пациенти с несквамозен НДРБД (коефициент на риска [HR] 0,73, 95 % CI: 0,60, 0,89; медиана на OS 15,6 спрямо 11,2 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел), така и при пациенти със сквамозен НДРБД (HR 0,73, 95 % CI: 0,54, 0,98; медиана на OS 8,9 спрямо 7,7 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел). Наблюдаваното подобрение на OS се проявява стабилно във всички подгрупи пациенти, включително болните с мозъчни метастази на изходно ниво (HR 0,54, 95 % CI: 0,31, 0,94; медиана на OS 20,1 спрямо 11,9 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел) и пациентите, които никога не са пушили (HR 0,71, 95 % CI: 0,47, 1,08; медиана на OS 16,3 спрямо 12,6 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел). Пациентите с EGFR

мутации обаче не показват подобрене на OS с атезолизумаб в сравнение с доцетаксел (HR 1,24, 95 % CI: 0,71, 2,18; медиана на OS 10,5 спрямо 16,2 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел).

Наблюдавано е удължено време до влошаване на съобщавана от пациента болка в гърдите, измерена чрез EORTC QLQ-LC13 с атезолизумаб в сравнение с доцетаксел (HR 0,71, 95 % CI: 0,49, 1,05; медианата не е достигната и в двете рамена). Времето до влошаване на другите симптоми на белодробен рак (т.е. кашлица, диспнея и болка в ръката/рамото), измерени чрез EORTC QLQ-LC13, е подобно между атезолизумаб и доцетаксел. Тези резултати трябва да се интерпретират внимателно поради отворения дизайн на проучването.

*POPLAR (GO28753): Рандомизирано клинично изпитване фаза II при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, лекувани преди това с химиотерапия*

Проведено е едно многоцентрово, международно, рандомизирано, открито контролирано проучване фаза II, POPLAR, при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, които са прогресирали по време на или след схема на лечение, съдържаща платина, независимо от експресията на PD-L1. Първичният резултат за ефикасност е общата преживяемост. Общо 287 пациенти са рандомизирани 1:1 за получаване или на атезолизумаб (1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до загуба на клинична полза), или на доцетаксел (75 mg/m<sup>2</sup> чрез интравенозна инфузия на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването). Рандомизирането е стратифицирано по статус на експресия на PD-L1 върху IC, по броя на предшестващи химиотерапевтични схеми на лечение и по хистология. Един актуализиран анализ с общо 200 наблюдавани смъртни случая и медиана на проследяване на преживяемостта от 22 месеца показва медиана на OS 12,6 месеца при пациентите, лекувани с атезолизумаб, спрямо 9,7 месеца при пациентите, лекувани с доцетаксел (HR 0,69, 95 % CI: 0,52, 0,92). ORR е 15,3 % спрямо 14,7 % и медианата на DOR е 18,6 месеца спрямо 7,2 месеца съответно за атезолизумаб спрямо доцетаксел.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tecentriq във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на малигнени неоплазми (с изключение на тумори на централната нервна система, неоплазми на хематопоеичната и лимфоидната тъкан) (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Експозицията на атезолизумаб се повишава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 1 mg/kg до 20 mg/kg, включително фиксираната доза 1 200 mg, прилагана през 3 седмици. Един популационен анализ, който включва 472 пациенти, описва фармакокинетиката на атезолизумаб за дозовия диапазон от 1 до 20 mg/kg с линеен двукомпартиментен модел на разпределение с елиминиране от първи порядък. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че стационарно състояние се постига след 6 до 9 седмици (2 до 3 цикли) на многократно прилагане. Системното кумулиране в площта под кривата концентрация/време, максималната концентрация и най-ниската концентрация са съответно 1,91, 1,46 и 2,75 пъти.

### Абсорбция

Атезолизумаб се прилага чрез интравенозна инфузия. Не са провеждани проучвания с други пътища на приложение.

## Разпределение

Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че обемът на разпределение в централния компартмент е 3,28 l, а обемът в стационарно състояние е 6,91 l при типичния пациент.

## Биотрансформация

Метаболизмът на атезолизумаб не е проучван директно. Антителата се елиминират главно чрез катаболизъм.

## Елиминиране

Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че клирънсът на атезолизумаб е 0,200 l/ден и типичният терминален елиминационен полуживот е 27 дни.

## Специални популации

Въз основа на популационна ФК и анализи на експозиция-отговор, възраст (21-89 години), географски регион, етническа принадлежност, бъбречно увреждане, леко чернодробно увреждане, ниво на експресия на PD-L1 или функционален статус по ECOG нямат ефект върху фармакокинетиката на атезолизумаб. Телесно тегло, пол, положителен АТА статус, нива на албумин и туморно натоварване имат статистически значим ефект, но без клинично значение върху фармакокинетиката на атезолизумаб. Не се препоръчва коригиране на дозата.

## Старческа възраст

Не са провеждани специални проучвания на атезолизумаб при пациенти в старческа възраст. Ефектът на възрастта върху фармакокинетиката на атезолизумаб е оценяван в един популационен фармакокинетичен анализ. Възрастта не е установена като значима ковариата, повлияваща фармакокинетиката на атезолизумаб, въз основа на пациенти с възрастови граници от 21-89 години (n=472) и медиана на възрастта 62 години. Не е наблюдавана клинично значима разлика във фармакокинетиката на атезолизумаб при пациенти < 65 години (n=274), пациенти между 65- 75 години (n=152) и пациенти >75 години (n=46) (вж. точка 4.2).

## Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на атезолизумаб при деца или юноши.

## Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на атезолизумаб при пациенти с бъбречно увреждане. В популационния фармакокинетичен анализ не се откриват клинично значими разлики в клирънса на атезолизумаб при пациенти с леко (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 60 до 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=208) или умерено (eGFR 30 до 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=116) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална (eGFR по-голяма или равна на 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=140) бъбречна функция. Само няколко пациенти са имали тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=8) (вж. точка 4.2). Ефектът на тежко бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на атезолизумаб е неизвестен.

## Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на атезолизумаб при пациенти с чернодробно увреждане. В популационния фармакокинетичен анализ не се откриват клинично значими разлики в клирънса на атезолизумаб между пациентите с леко чернодробно увреждане (билирубин  $\leq$  ГГН и AST > ГГН или билирубин > 1,0 ´ до 1,5 ´ ГГН и всяка стойност на AST,

n= 71) и с нормална чернодробна функция (билирубин и AST £ ГГН, n= 401). Липсват данни при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане. Чернодробното увреждане е определено по критериите за чернодробна дисфункция на Националния онкологичен институт (NCI) (вж. точка 4.2). Ефектът на умерено или тежко чернодробно увреждане (билирубин > 1,5 × до 3 × ГГН и всяка стойност на AST или билирубин > 3 × ГГН и всяка стойност на AST) върху фармакокинетиката на атезолизумаб е неизвестен.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност за установяване на канцерогенния потенциал на атезолизумаб.

#### Мутагенност

Не са провеждани проучвания за мутагенност за установяване на мутагенния потенциал на атезолизумаб. Не се очаква обаче моноклоналните антитела да променят ДНК или хромозомите.

#### Фертилитет

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета с атезолизумаб. Оценката на репродуктивните органи на мъжки и женски дългопашати макаци обаче е включена в проучването на хроничната токсичност. Приложение на атезолизумаб веднъж седмично на женски маймуни с изчислена AUC приблизително 6 пъти по-висока от AUC, при пациенти получаващи препоръчителната доза, предизвиква нередовен менструален цикъл и липса на новообразувани жълти тела в яйчниците, които са обратими. Липсва ефект върху мъжките репродуктивни органи.

#### Тератогенност

Не са провеждани репродуктивни проучвания или проучвания за тератогенност с атезолизумаб при животни. Проучванията при животни показват, че инхибирането на пътя PD-L1/PD-1 може да доведе до риск от имуносвързано отхвърляне на развиващия се плод, водещо до смърт на фетуса. Приложението на атезолизумаб може да причини увреждане на фетуса, включително ембрио-фетална смърт.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

L-хистидин  
Ледена оцетна киселина  
Захароза  
Полисорбат 20  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

3 години.

#### Разреден разтвор

Химическата и физическата стабилност по време на употреба е доказана за не повече от 24 часа при 2°C до 8°C или 24 часа при  $\leq 30^\circ\text{C}$  от момента на приготвяне.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение и състоянието преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъде повече от 24 часа при 2°C до 8°C или 8 часа при стайна температура ( $\leq 25^\circ\text{C}$ ).

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, съдържащ 20 ml разтвор.

Опаковка от един флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Tecentriq не съдържа антимикробни консерванти и трябва да се приготвя от медицински специалист при използване на асептична техника.

Да не се разклаща.

#### Указания за разреждане

Двадесет ml Tecentriq концентрат трябва да се изтеглят от флакона и да се разредят с 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в инфузионен сак от PVC, полиетилен (PE) или полиолефин. След разреждане, един ml от разтвора трябва да съдържа приблизително 4,4 mg Tecentriq (1 200 mg/270 ml). Сакът трябва внимателно да се обърне, за да се смеси разтворът, така че да се избегне образуване на пяна. След като инфузията е приготвена, тя трябва да се приложи незабавно (вж. точка 6.3).

Преди приложение, парентералните лекарствени продукти трябва да се проверят визуално за твърди частици и промяна на цвета. Ако се наблюдават твърди частици или промяна на цвета, разтворът не трябва да се използва.

Не са наблюдавани несъвместимости между Tecentriq и инфузионни сакове, влизащи в контакт с продукта, с повърхности от поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) или полиолефин (PO). Освен това, не са наблюдавани несъвместимости с мембраните на вградени филтри от полиетерсулфон или полисулфон, и системи за инфузия и други помощни материали за

инфузия от PVC, PE, полибутадиен или полиетеруретан. Употребата на вградени филтри не е задължителна.

### Изхвърляне

Изхвърлянето на Tecentriq в околната среда трябва да се сведе до минимум. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1220/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 септември 2017 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди Tecentriq да бъде пуснат на пазара във всяка държава-членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с Националния компетентен орган съдържанието и формата на програмата за обучение, включително медиите за комуникиране, начините за разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма има за цел да повиши осведомеността и да предостави информация относно признаците и симптомите на някои важни установени рискове на атезолизумаб, включително имуносвързан пневмонит, хепатит, колит, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност, хипофизит, захарен диабет тип 1, невропатии, менингоенцефалит, панкреатит, и реакции, свързани с инфузията, както и начина за тяхното лечение.

Във всяка държава-членка, в която Tecentriq е пуснат на пазара, ПРУ трябва да осигури всички медицински специалисти и пациенти/хора, полагащи грижи за тях, от които се очаква да предписват и употребяват Tecentriq, да имат достъп до/да им се предостави следния пакет с обучителни материали:

- Обучителен материал за лекаря
- Сигнална карта на пациента

**Обучителният материал за лекаря** трябва да съдържа:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти
- **Ръководството за медицинските специалисти** трябва да съдържа следните основни елементи:
  - Съответстваща информация (напр. сериозност, тежест, честота, време до началото, обратимост, ако е приложимо) на следните съображения, свързани с безопасността, свързани с употребата на Tecentriq:
    - Имуносвързан хепатит
    - Имуносвързан пневмонит
    - Имуносвързан колит
    - Имуносвързан панкреатит
    - Имуносвързани ендокринопатии (захарен диабет тип 1, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност и хипофизит)
    - Имуносвързани невропатии (синдром на Guillain-Barre, миастеничен синдром / миастения гравис)
    - Имуносвързан менингоенцефалит
    - Имуносвързан миокардит
    - Реакции, свързани с инфузията
  - Описание на признаците и симптомите на имуносвързаните нежелани реакции.
  - Подробности относно свеждането до минимум на съображенията, свързани с безопасността посредством подходящо наблюдение и лечение.
  - Напомняне да предоставят Сигнална карта на пациента на всички пациенти, получаващи лечение с Tecentriq, и да ги съветват да я показват на всеки медицински специалист, който може да ги лекува.
  - Напомняне да обучават пациентите/ хората, полагащи грижи за тях, за симптомите на имуносвързани нежелани реакции и за необходимостта да съобщават за тях незабавно на лекаря.

**Сигналната карта на пациента** трябва да съдържа следните основни послания:

- Кратка въвеждаща информация за атезолизумаб (показание и предназначение на това средство)
- Информация, че атезолизумаб може да предизвика сериозни нежелани реакции по време на и след лечението, които трябва да се лекуват незабавно
- Описание на основните признаци и симптоми на следните съображения, свързани с безопасността и напомняне за значението да се уведомява незабавно лекуващия лекар, ако симптомите възникнат, продължават или се влошават:
  - Имуносвързан хепатит
  - Имуносвързан пневмонит
  - Имуносвързан колит
  - Имуносвързан панкреатит
  - Имуносвързани ендокринопатии (захарен диабет тип 1, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност и хипофизит)
  - Имуносвързани невропатии (синдром на Guillain-Barre, миастеничен синдром/миастения гравис)
  - Имуносвързан менингоенцефалит
  - Имуносвързан миокардит
  - Реакции, свързани с инфузията
- Предупреждение за пациентите относно значението да се консултират със своя лекар незабавно, ако получат някои от изброените признаци и симптоми и колко е важно да не се опитват да се лекуват сами.
- Напомняне да носят Сигналната карта на пациента винаги и да я показват на всички медицински специалисти, които може да ги лекуват.
- Картата трябва също да напомня да впишат информация за контакт с лекаря и да включва предупреждение за медицинските специалисти, лекуващи по всяко време пациента, включително и при спешни случаи, че пациентът използва Tecentriq.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се оцени допълнително ефикасността на атезолизумаб за лечение на пациенти с локално авансирал уротелен рак, ПРУ трябва да подаде окончателните резултати по отношение на OS от проучване IMvigor210.	Подаване на резултатите от проучването: 30 юни 2019 г.
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се оцени допълнително ефикасността на атезолизумаб в сравнение с химиотерапия като втора/трета линия на лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал уротелен рак, ПРУ трябва да подаде окончателния Доклад от клинично изпитване (CSR) на проучване IMvigor211.	Подаване на резултатите от проучването: 31 май 2019 г.
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се оцени ефикасността на монотерапията с атезолизумаб спрямо атезолизумаб плюс карбоплатин/гемцитабин спрямо плацебо плюс карбоплатин/гемцитабин при пациенти с локално авансирал или метастазирал уротелен рак, при пациенти, които са неподходящи и подходящи за лечение с платина, ПРУ трябва да подаде окончателния Доклад от клинично изпитване (CSR) на проучване IMvigor130.	Подаване на резултатите от проучването: 31 юли 2021 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tecentriq 1200 mg концентрат за инфузионен разтвор  
атезолизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон с 20 ml концентрат съдържа 1200 mg атезолизумаб.  
След разреждане, 1 ml от разтвора съдържа приблизително 4,4 mg атезолизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, ледена оцетна киселина, захароза, полисорбат 20, вода за  
инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
1200 mg/20 ml  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
За интравенозно приложение след разреждане

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се разклаща флаконът

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1220/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Tecentriq 1200 mg концентрат за инфузионен разтвор  
атезолизумаб  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

За интравенозно приложение след разреждане

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1200 mg/20 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### Tecentriq 1 200 mg концентрат за инфузионен разтвор атезолизумаб (atezolizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tecentriq и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Tecentriq
3. Как се прилага Tecentriq
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tecentriq
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Tecentriq и за какво се използва

##### Какво представлява Tecentriq

Tecentriq е противораково лекарство, което съдържа активното вещество атезолизумаб. Той принадлежи към групата лекарства, наречени моноклонални антитела. Моноклоналното антитяло представляват вид белтък, предназначен да разпознае и да се прикрепя към специфична „мишена“ в организма.

##### За какво се използва Tecentriq

Tecentriq се използва за лечение на възрастни с:

- рак, който засяга пикочния мехур и пикочната система, наречен уротелен карцином. Той се използва при този вид рак, когато:
  - рактът се е разпространил до други части на тялото
  - рецидивира след предшестващо лечение
  - или ако Вие не можете да получавате лечение с цисплатин и Вашият лекар е изследвал рака и са установени високи нива на специфичен белтък в организма, наречен лиганд 1 на рецептора на програмирана клетъчна смърт (PD-L1).
- рак, който засяга белите дробове, наречен недребноклетъчен рак на белите дробове. Той се използва при този вид рак, когато:
  - рактът се е разпространил до други части на тялото
  - рецидивира след предшестващо лечение.

## Как действа Tecentriq

Tecentriq действа като се свързва към специфичен белтък в организма, наречен лиганд 1 на рецептора на програмирана клетъчна смърт (PD-L1). Този белтък потиска действието на имунната (защитна) система на организма, като по този начин предпазва раковите клетки от атаката на имунните клетки. Като се прикрепя към белтъка, Tecentriq помага на имунната система да се бори с рака.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Tecentriq

### Не трябва да Ви се прилага Tecentriq:

- ако сте алергични към атезолизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Tecentriq.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Tecentriq, ако Вие:

- имате автоимунно заболяване (заболяване, при което организмът атакува собствените си клетки)
- Ви е казано, че ракът се е разпространил в мозъка
- в миналото сте имали възпаление на белите дробове (наречено пневмонит)
- имате или сте имали хронична вирусна инфекция на черния дроб, включително хепатит В (HBV) или хепатит С (HCV)
- имате инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) или синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН)
- имали сте сериозни нежелани реакции поради други терапии с антитела, които помагат на имунната система да се бори с рака
- са Ви дадени лекарства за стимулиране на имунната система
- са Ви дадени лекарства за потискане на имунната система
- Ви е приложена жива, атенюирана ваксина

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Tecentriq.

Tecentriq може да причини някои нежелани реакции, за които трябва да кажете веднага на Вашия лекар. Те може да настъпят седмици или месеци след последната Ви доза. Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от симптомите по-долу:

- възпаление на белите дробове (пневмонит): симптомите може да включват нова поява или влошаване на кашлица, недостиг на въздух и болка в гърдите
- възпаление на черния дроб (хепатит): симптомите може да включват пожълтяване на кожата или очите, гадене, повръщане, кървене или насиняване, тъмна урина и стомашна болка
- възпаление на червата (колит): симптомите може да включват диария (воднисти, редки или кашави изпражнения), кръв в изпражненията и стомашна болка
- възпаление на щитовидната, надбъбречната жлези и на хипофизната жлеза (хипотиреозидизъм, хипертиреозидизъм, надбъбречна недостатъчност или хипофизит): симптомите може да включват умора, загуба на тегло, наддаване на тегло, промяна в настроението, косопад, запек, замайване, главоболие, засилена жажда, повишено отделяне на урина и промени в зрението

- диабет тип 1, включително киселинност на кръвта поради диабета (диабетна кетоацидоза): симптомите може да включват по-силно от обичайното усещане за глад или жажда, необходимост от по-често уриниране, загуба на тегло и усещане за умора
- възпаление на мозъка (енцефалит) или възпаление на мембраната около гръбначния и главния мозък (менингит): симптомите може да включват скованост на врата, главоболие, повишена температура, студени тръпки, повръщане, чувствителност на очите към светлина, обърканост и безсъние
- възпаление или проблеми с нервите (невропатия): симптомите може да включват мускулна слабост и изтръпване, мравучкане на дланите и стъпалата
- възпаление на панкреаса (панкреатит): симптомите може да включват коремна болка, гадене и повръщане
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит): симптомите може да включват недостиг на въздух, намалена издръжливост при физически упражнения, усещане за умора, болка в гърдите, оток на глезените или краката, нерегулярен сърдечен ритъм и припадъци
- тежки реакции, свързани с инфузията (събития, възникващи по време на инфузията или в рамките на един ден от инфузията): може да включват повишена температура, студени тръпки, недостиг на въздух и зачервяване.

Ако забележите някои от горните симптоми, кажете веднага на Вашия лекар.

Не се опитвайте да се лекувате сами с други лекарства. Вашият лекар може:

- да Ви даде други лекарства за предотвратяване на усложненията и намаляване на симптомите.
- да забави приложението на следващата Ви доза Tecentriq.
- да спре лечението Ви с Tecentriq.

### **Изследвания и прегледи**

Преди лечението Вашият лекар ще провери общото Ви здравословно състояние. Освен това ще имате кръвни изследвания по време на лечението си.

### **Деца и юноши**

Това лекарство не трябва да се прилага при деца или юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото ефектите на Tecentriq в тази възрастова група не са известни.

### **Други лекарства и Tecentriq**

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта, включително билкови лекарства.

### **Бременност и контрацепция**

- Кажете на Вашия лекар ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Няма да Ви се даде Tecentriq ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не смята, че това е необходимо. Това е така, защото ефектът на Tecentriq при бременни жени не е известен - възможно е той да може да увреди плода.
- Ако има възможност да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция;
  - докато се лекувате с Tecentriq и
  - в продължение на 5 месеца след последната доза.
- Ако забременеете, докато се лекувате с Tecentriq, кажете на Вашия лекар.

## **Кърмене**

Не е известно дали Tecentriq преминава в кърмата. Попитайте Вашия лекар дали трябва да спрете кърменето или да спрете лечението с Tecentriq.

## **Шофиране и работа с машини**

Tecentriq повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате уморени, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

## **3. Как се прилага Tecentriq**

Tecentriq ще Ви бъде приложен от лекар с опит в лечението на рак в болница или клиника.

### **Колко Tecentriq се прилага**

Препоръчителната доза е 1 200 милиграма (mg) през три седмици.

### **Как се прилага Tecentriq**

Tecentriq се прилага капково във вена (интравенозна инфузия).

Първата инфузия ще Ви бъде приложена за 60 минути.

- Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно по време на първата инфузия.
- Ако нямате реакция към инфузията по време на първата инфузия, следващите инфузии ще Ви бъдат приложени за период от 30 минути.

### **Колко продължава лечението**

Вашият лекар ще продължи да Ви прилага Tecentriq до изчерпване на ползата от него. Приложението може обаче да бъде спряно, ако нежеланите ефекти станат силно проблемни.

### **Ако сте пропуснали доза Tecentriq**

Ако пропуснете часа си, определете си веднага друг час. За да бъде лечението напълно ефективно, много е важно да продължавате да получавате инфузиите.

### **Ако сте спрели приема на Tecentriq**

Не спирайте лечението с Tecentriq, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Това е така, защото спирането на лечението може да прекрати ефекта на лекарството.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Кажете веднага на Вашия лекар** ако забележите някои от нежеланите ефекти по-долу или ако те се влошат. Те може да възникнат седмици или месеци след последната Ви доза. Не се опитвайте да се лекувате сами с други лекарства:  
Следните нежелани ефекти се съобщават в клиничните изпитвания с Tecentriq:

**Много чести:** може да засегнат над 1 на 10 души

- повишена температура
- гадене
- повръщане.
- силно усещане за умора и липса на енергия (умора)
- липса на енергия
- сърбеж по кожата
- диария
- болка в ставите
- обрив
- загуба на апетит
- недостиг на въздух

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- възпаление на белите дробове
- ниски нива на кислород, което може да причини недостиг на въздух, вследствие на възпалени бели дробове (пневмонит)
- стомашна болка
- повишени чернодробни ензими (доказват се с изследвания) - може да бъдат признак на възпален черен дроб
- затруднено преглъщане
- изследвания на кръвта, показващи ниски нива на калий (хипокалиемия) или натрий (хипонатриемия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- понижена функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- алергична реакция (реакция, свързана с инфузията, или свръхчувствителност)
- грипоподобно заболяване
- болка в мускулите и костите
- студени тръпки
- повишена функция на щитовидната жлеза (хипертиреоидизъм)
- възпаление на червата
- нисък брой тромбоцити, което може да предизвика по-лесно насиняване или кървене
- запушен нос

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- възпаление на черния дроб
- възпаление на панкреаса
- изтръпване или парализа - това може да бъдат признаци на синдром на Гилен-Баре
- възпаление на мембраната около гръбначния и главния мозък
- ниски нива на надбъбречни хормони
- диабет тип 1
- високи нива на липаза - може да бъде признак на възпален панкреас (доказват се с кръвни изследвания)

**Редки:** може да засегнат до 1 на 1 000 души

- възпаление на сърдечния мускул
- възпаление на мозъка
- миастения гравис – болест, която може да предизвика мускулна слабост
- възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка
- високи нива на амилаза - може да бъде признак на възпален панкреас (доказват се с кръвни изследвания)

Ако забележите някои от горните нежелани ефекти или ако те се влошат, кажете веднага на Вашия лекар.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Tecentriq**

Tecentriq ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката. Условието за съхранение са както следва:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и/или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.
- Разределеният разтвор не трябва да се съхранява повече от 24 часа на 2 °C до 8 °C или 8 часа на стайна температура.
- Не използвайте това лекарство, ако то е мътно, с променен цвят или съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли всички лекарства, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Tecentriq**

- Активното вещество е атезолизумаб. Всеки ml съдържа 60 mg атезолизумаб. Всеки флакон съдържа 1 200 mg атезолизумаб (в 20 ml).
- Другите съставки са L-хистидин, ледена оцетна киселина, захароза, полисорбат 20 и вода за инжекции.

### **Как изглежда Tecentriq и какво съдържа опаковката**

Tecentriq е концентрат за инфузионен разтвор. Той е бистра, безцветна до бледожълта течност.

Tecentriq се продава в опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон.

## Притежател на разрешението за употреба

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

## Производител

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

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **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

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>



---

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

#### Указания за разреждане

Двадесет ml Tecentriq концентрат трябва да се изтеглят от флакона и да се разредят с 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в инфузионен сак от PVC, полиетилен (PE) или полиолефин. След разреждане, един ml от разтвора трябва да съдържа приблизително 4,4 mg Tecentriq (1 200 mg/270 ml). Сакът трябва внимателно да се обърне, за да се смеси разтвора, така че да се избегне образуване на пяна. След като инфузията е приготвена, тя трябва да се приложи незабавно.

Преди приложение, парентералните лекарствени продукти трябва да се проверят визуално за твърди частици и промяна на цвета. Ако се наблюдават твърди частици или промяна на цвета, разтворът не трябва да се използва.

Не са наблюдавани несъвместимости между Tecentriq и инфузионни сакове, влизащи в контакт с продукта, с повърхности от поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) или полиолефин (PO). Освен това, не са наблюдавани несъвместимости с мембраните на вградени филтри от полиетерсулфон или полисулфон, и системи за инфузия и други помощни материали за инфузия от PVC, PE, полибутадиеен или полиетеруретан. Употребата на вградени филтри не е задължителна.

#### Разреден разтвор

Химическата и физическата стабилност по време на употреба е доказана за не повече от 24 часа при 2°C до 8°C или 24 часа при  $\leq 30^\circ\text{C}$  от момента на приготвяне.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение и състоянието преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъде повече от 24 часа при 2°C до 8°C или 8 часа при стайна температура ( $\leq 25^\circ\text{C}$ ).

#### Начин на приложение

Tecentriq е за интравенозно приложение. Tecentriq инфузии не трябва да се прилагат като интравенозна инжекция или болус.

Началната доза Tecentriq трябва да се прилага в продължение на 60 минути. Ако първата инфузия се понася добре, всички последващи инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.