

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο 20 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 1.200 mg ατεζολιζουμάμπης*.

Μετά από την αραιώση (βλ. παράγραφο 6.6), ένα mL διαλύματος περιέχει περίπου 4,4 mg ατεζολιζουμάμπης.

*Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα Fc-βιοτεχνολογικά παρασκευασμένο, εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του συνδέτη του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1), το οποίο παράγεται από κύτταρα ωοθηκών κινέζικου χάμστερ με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά κίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (UC):

- μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνη ή
- ασθενών που θεωρούνται ακατάλληλοι για σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι έχουν υψηλή έκφραση του PD-L1 $\geq 5\%$ (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με EGFR ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ή όγκους θετικούς για ALK μεταλλάξεις θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει στοχεύουσα θεραπεία πριν λάβουν το Tecentriq (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Tecentriq πρέπει να ξεκινά και να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Έλεγχος του PD-L1 για ασθενείς με UC

Οι ασθενείς με UC που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, θα πρέπει να επιλέγονται για την αγωγή με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο που επιβεβαιώνεται με έναν επικυρωμένο έλεγχο (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Tecentriq είναι 1.200 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες.

Διάρκεια θεραπείας

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία με Tecentriq μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους (βλ. παράγραφο 5.1) ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Εάν μια προγραμματισμένη δόση Tecentriq παραλειφθεί, πρέπει να χορηγηθεί όσο το δυνατόν συντομότερα. Συνιστάται να μην υπάρξει αναμονή μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Το χρονοδιάγραμμα χορήγησης πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να διατηρείται μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων.

Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του Tecentriq.

Καθυστέρηση ή διακοπή της δόσης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8)

Πίνακας 1: Συμβουλή για την τροποποίηση της δόσης για το Tecentriq

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε £10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Ηπατίτιδα	Βαθμού 2: (ALT ή AST > 3 έως 5 x ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]) ή χολερυθρίνη αίματος > 1,5 έως 3 x ULN)	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε £10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4: (ALT ή AST > 5 x ULN) ή χολερυθρίνη αίματος > 3 x	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
	ULN)	
Κολίτιδα	Διάρροια Βαθμού 2 ή 3 (αύξηση ³ 4 κενώσεων/ημέρα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση) ή Συμπτωματική Κολίτιδα	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε £10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Διάρροια Βαθμού 4 ή Κολίτιδα (απειλητική για τη ζωή, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση)	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός	Συμπτωματικός	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq <u>Υποθυρεοειδισμός:</u> Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα ελεγχθούν με θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδική ορμόνη και τα επίπεδα της TSH μειωθούν. <u>Υπερθυρεοειδισμός:</u> Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα ελέγχονται με αντιθυρεοειδικά φαρμακευτικά προϊόντα και η λειτουργία του θυρεοειδούς βελτιώνεται.
Επινεφριδιακή ανεπάρκεια	Συμπτωματική	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Υποφυσίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	Βαθμού 3 ή 4 υπεργλυκαιμία (γλυκόζη νηστείας > 250 mg/dL ή 13.9 mmol/L)	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία μπορεί να συνεχίσει μόλις επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος με τη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση	Βαθμού 1 ή 2	Μειώστε τον ρυθμό έγχυσης ή διακόψτε την έγχυση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με την υποχώρηση του συμβάντος.
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Εξάνθημα	Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το εξάνθημα έχει υποχωρήσει, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Μυασθενικό σύνδρομο/μυασθένεια gravis, σύνδρομο Guillain-Barré και Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα	Όλοι οι Βαθμοί	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Παγκρεατίτιδα	Αυξημένα επίπεδα αμυλάσης ή λιπάσης ορού Βαθμού 3 ή 4 (> 2 x ULN) ή παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, ή τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας έχουν υποχωρήσει, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας Βαθμού 4 ή οποιουδήποτε βαθμού	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 και 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Βαθμού 2 ή Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά μέχρι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανακάμψουν σε Βαθμού 0 ή 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq (εκτός από ενδοκρινοπάθειες που ελέγχονται με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης)

Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας ακολουθούν τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecentriq πρέπει να πάρουν την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και να ενημερωθούν σχετικά με τους κινδύνους του Tecentriq (βλέπε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecentriq σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Tecentriq σε ασθενείς ηλικίας ³ 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Το Tecentriq δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Κατάσταση λειτουργικότητας κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG) ³ 2

Οι ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας ³ 2 κατά ECOG αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες στο NSCLC και το UC 2ης γραμμής (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Το Tecentriq είναι για ενδοφλέβια χρήση. Οι εγχύσεις δεν πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Η αρχική δόση του Tecentriq πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών. Εάν η πρώτη έγχυση γίνεται καλά ανεκτή, όλες οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση και τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην ατεζολιζουμάμπη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται (ή να δηλώνεται) ευκρινώς στο φάκελο του ασθενούς.

Οι περισσότερες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη ήταν αναστρέψιμες με διακοπή της θεραπείας της ατεζολιζουμάμπης και έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή ή/και υποστηρικτική φροντίδα. Παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες επηρέασαν περισσότερα του ενός συστήματα του οργανισμού. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να εκδηλωθούν μετά την τελευταία δόση ατεζολιζουμάμπης.

Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις, πρέπει να διεξαχθεί ενδελεχής αξιολόγηση με σκοπό την επιβεβαίωση της αιτιολογίας ή τον αποκλεισμό άλλων αιτιών. Με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης αντίδρασης, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Αμέσως μετά τη βελτίωση σε Βαθμού ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή πρέπει να μειώνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια ≥ 1 μηνός. Με βάση περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς των οποίων οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών.

Η ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση Βαθμού 3 που επανεμφανίζεται και για οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 4 εκτός από ενδοκρινολογικές που ελέγχονται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (βλ. παράγραφους 4.2 και 4.8).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Περιστατικά πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων περιστατικών, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για την πνευμονίτιδα Βαθμού 2, και θα πρέπει να ξεκινά η χορήγηση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί όταν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για την πνευμονίτιδα Βαθμού 3 ή 4.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Περιστατικά ηπατίτιδας, ορισμένα εκ των οποίων οδήγησαν σε θανατηφόρες εκβάσεις, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας.

Η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), η αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) και η χολερυθρίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη και σύμφωνα με τις ενδείξεις βάσει της κλινικής αξιολόγησης.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν το συμβάν Βαθμού 2 (ALT ή AST > 3 έως $5 \times$ ULN, ή χολερυθρίνη αίματος $> 1,5$ έως $3 \times$ ULN) επιμένει για περισσότερες από 5 έως 7 ημέρες, και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για τα συμβάντα Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (ALT ή AST $> 5,0 \times$ ULN ή χολερυθρίνη αίματος $> 3 \times$ ULN).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Περιστατικά διάρροιας ή κολίτιδας έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για τη διάρροια Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 (αύξηση ≥ 4 κενώσεων/ημέρα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση) ή κολίτιδα (συμπτωματική). Για τη διάρροια Βαθμού 2 ή την κολίτιδα, εάν τα συμπτώματα επιμείνουν > 5 ημέρες ή επανεμφανιστούν, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Για τη διάρροια Βαθμού 3 ή την κολίτιδα, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για τη διάρροια ή την κολίτιδα Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπάθειες

Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποφυσίτιδα και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενδοκρινοπάθειας. Η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο κατάλληλης αντιμετώπισης των ασθενών με μη φυσιολογικές εξετάσεις θυρεοειδικής λειτουργίας στην αρχική εκτίμηση.

Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με μη φυσιολογικές εξετάσεις θυρεοειδικής λειτουργίας μπορούν να λάβουν ατεζολιζουμάμπη. Επί συμπτωματικού υποθυρεοειδισμού, θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης θυρεοειδικής ορμόνης, όπως απαιτείται. Ο μεμονωμένος υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης και χωρίς κορτικοστεροειδή. Επί συμπτωματικού υπερθυρεοειδισμού, θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση αντιθυρεοειδικού φαρμακευτικού προϊόντος, όπως απαιτείται. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα ελέγχονται και η λειτουργία του θυρεοειδούς βελτιώνεται.

Για τη συμπτωματική επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης (εάν απαιτείται).

Για υποφυσίτιδα Βαθμού 2 ή Βαθμού 3, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να ξεκινήσει η χορήγηση θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου), και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης όπως απαιτείται. Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων, τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης (εάν απαιτείται). Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά για την υποφυσίτιδα Βαθμού 4.

Θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με ινσουλίνη για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Για την υπεργλυκαιμία Βαθμού ≥ 3 (γλυκόζη νηστείας > 250 mg/dL ή 13,9 mmol/L), η χορήγηση της ατεζολιζουμάμης θα πρέπει να διακοπεί. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμη μπορεί να συνεχίσει εάν επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος με τη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικές ενδείξεις και συμπτώματα μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμη πρέπει να διακοπεί οριστικά για την οποιοδήποτε βαθμού μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα. Θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό νευροπάθειες

Μυασθενικό σύνδρομο/μυασθένεια gravis ή σύνδρομο Guillain-Barré, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για τη ζωή, παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα κινητικής και αισθητηριακής νευροπάθειας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμη πρέπει να διακοπεί οριστικά για οποιονδήποτε βαθμό μυασθενικού συνδρόμου/μυασθένειας gravis ή συνδρόμου Guillain-Barré. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης συστηματικών κορτικοστεροειδών (σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα

Στις κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμη έχει παρατηρηθεί παγκρεατίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων των επιπέδων αμυλάσης και λιπάσης ορού (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν οξεία παγκρεατίτιδα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμη θα πρέπει να διακοπεί επί αυξημένων επιπέδων αμυλάσης ή λιπάσης ορού Βαθμού ≥ 3 ($> 2 \times \text{ULN}$), ή παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή 3, και θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1-2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων ή τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας έχουν υποχωρήσει, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά για τον Βαθμό 4 ή για την υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα οποιουδήποτε βαθμού.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Σε κλινικές μελέτες με ατεζολιζουμάμη έχει παρατηρηθεί μυοκαρδίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοκαρδίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για μυοκαρδίτιδα Βαθμού 2

και θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε δόση 1 έως 2 mg / kg / ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν υποχωρήσει σε Βαθμού ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα για μυοκαρδίτιδα Βαθμού 3 ή 4.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί στους ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά στους ασθενείς με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4. Οι ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη με στενή παρακολούθηση. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προφυλακτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικά και αντιισταμινικά.

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες

Οι ασθενείς με τις παρακάτω παθήσεις αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες: ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ιστορικό πνευμονίτιδας, ενεργούς εγκεφαλικής μετάστασης, HIV, λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς που έλαβαν εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους ιούς εντός 28 ημερών πριν από την ένταξη, συστηματικούς ανοσοδιεγερτικούς παράγοντες εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα εντός 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη στη μελέτη αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες.

Οι ασθενείς κατάσταση λειτουργικότητας ³ 2 κατά την αρχική εκτίμηση αποκλείστηκαν (εκτός από τη μελέτη GO29293 [IMvigor210], κοόρτη 1, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνωμα ακατάλληλοι για σισπλατίνη και επιτράπηκε ένταξη με κατάσταση λειτουργικότητας ³ 2 κατά την αρχική εκτίμηση) (βλ. παράγραφο 5.1).

Απουσία δεδομένων, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον ασθενή.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης στο ουροθηλιακό καρκίνωμα για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και θεωρούνται ακατάλληλοι για σισπλατίνη

Η αρχική εκτίμηση και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού μελέτης της κοόρτης 1 της IMvigor210 ήταν συνολικά συγκρίσιμα με αυτά των ασθενών της κλινικής που θεωρούνταν ακατάλληλοι για σισπλατίνη αλλά κατάλληλοι για συνδυασμό χημειοθεραπείας με βάση την καρβοπλατίνη. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την υποομάδα ασθενών που θα ήταν ακατάλληλοι για οποιαδήποτε χημειοθεραπεία. Κατά συνέπεια, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της πιθανής σχέσης οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Όλοι οι συνταγογράφοι ιατροί του Tecentriq πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις Πληροφορίες για τον Ιατρό και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Αντιμετώπισης. Ο συνταγογράφος ιατρός πρέπει να συζητήσει τους κινδύνους της θεραπείας με Tecentriq με τον ασθενή. Ο ασθενής θα πάρει την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και θα του δοθούν οδηγίες να την έχει συνέχεια μαζί του.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης με την ατεζολιζουμάμπη. Από τη στιγμή που η ατεζολιζουμάμπη καθαίρεται από την κυκλοφορία μέσω του καταβολισμού, δεν αναμένονται μεταβολικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν από την έναρξη της ατεζολιζουμάμπης θα πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας της πιθανής παρεμβολής με τη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της ατεζολιζουμάμπης. Ωστόσο, για τη θεραπεία των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων αντιδράσεων μπορούν να

χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά μετά από την έναρξη της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για 5 μήνες μετά από τη θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα από τη χρήση της ατεζολιζουμάμπης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί αναπτυξιακές και αναπαραγωγικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναστολή του μονοπατιού PD-L1/PD-1 σε μοντέλα κύησης μύος μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό απόρριψη του αναπτυσσόμενου εμβρύου που οδηγεί σε εμβρυϊκό θάνατο (βλ. παράγραφο 5.3). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν πιθανό κίνδυνο, βάσει του μηχανισμού δράσης του, ότι δηλ. η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου ποσοστού αποβολής ή μη βιώσιμης κύησης.

Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες G1 (IgG1) είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό και η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα IgG1. Επομένως, η ατεζολιζουμάμπη μπορεί να περάσει από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Η ατεζολιζουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας χρήζει θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η ατεζολιζουμάμπη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και αναμένεται να υπάρχει στο πρωτόγαλα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις στη συνέχεια. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το νεογνό/βρέφος. Πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή της θεραπείας με Tecentriq, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για τις πιθανές επιδράσεις της ατεζολιζουμάμπης στη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με την ατεζολιζουμάμπη. Ωστόσο, βάσει μελέτης τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 26 εβδομάδων, η ατεζολιζουμάμπη είχε επίδραση στον έμμηνο κύκλο σε εκτιμώμενη AUC περίπου 6 φορές την AUC σε ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση και η επίδραση ήταν αναστρέψιμη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Tecentriq έχει ήσσονος σημασίας επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κόπωση θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν και χρησιμοποιούν μηχανές μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Tecentriq βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα από 2.160 ασθενείς με μεταστατικό UC και NSCLC. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν η κόπωση (35,4%), η

μειωμένη όρεξη (25,5%), η ναυτία (22,9%), η δύσπνοια (21,8%), η διάρροια (18,6%), το εξάνθημα (18,6%), η πυρεξία (18,3%), ο έμετος (15,0%), η αρθραλγία (14,2%), η εξασθένιση (13,8%) και ο κνησμός (11,3%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή Πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) αναφέρονται στη συνέχεια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) του MedDRA και κατηγορίες συχνότητας. Οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας έχουν χρησιμοποιηθεί: (≥: πολύ συχνές (³ 1/10), συχνές (³ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (³ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (³ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Περίληψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecentriq σε κλινικές μελέτες

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	υπερευαισθησία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές	υποθυρεοειδισμός ^α , υπερθυρεοειδισμός ^β
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης ^γ , επινεφριδιακή ανεπάρκεια ^δ
Σπάνιες	υποφυσίτιδα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Όχι συχνές	Σύνδρομο Guillain-Barré ^ε , μη λοιμώδης μηνιγγίτιδα ^{στ}
Σπάνιες	μη λοιμώδης εγκεφαλίτιδα ^ζ , μυσθθενικό σύνδρομο ^η
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	μυοκαρδίτιδα ^ι
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	δύσπνοια
Συχνές	πνευμονίτιδα ^λ , υποξία, ρινική συμφόρηση,
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	ναυτία, έμετος, διάρροια
Συχνές	κοιλιακό άλγος, κολίτιδα ^{ια} , δυσφαγία,
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα ^{ιβ} , αυξημένη λιπάση,
Σπάνιες	αυξημένη αμυλάση

Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων	
Συχνές	αυξημένη AST, αυξημένη ALT
Όχι συχνές	ηπατίτιδα ¹⁷
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	εξάνθημα ¹⁰ , κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	αρθραλγία
Συχνές	μυοσκελετικό άλγος
Γενικές διαταραχές και διαταραχές της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	πυρεξία, κόπωση, εξασθένιση
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, γριπώδης νόσος, ρίγη

^a Περιλαμβάνει αναφορές υποθυρεοειδισμού, αυξημένης θυροειδοτρόπου ορμόνης αίματος, θυροειδίτιδας, μειωμένης θυροειδοτρόπου ορμόνης αίματος, μυξοιδήματος, μη φυσιολογικών εξετάσεων θυροειδικής λειτουργίας, οξείας θυροειδίτιδας, μειωμένης θυροξίνης.

^β Περιλαμβάνει αναφορές υπερθυρεοειδισμού, αυξημένης θυροειδοτρόπου ορμόνης αίματος, θυροειδίτιδας, μειωμένης θυροειδοτρόπου ορμόνης αίματος, ενδοκρινικής οφθαλμοπάθειας, εξόφθαλμου, μη φυσιολογικών εξετάσεων θυροειδικής λειτουργίας, οξείας θυροειδίτιδας, μειωμένης θυροξίνης.

^γ Περιλαμβάνει αναφορές σακχαρώδους διαβήτη και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1.

^δ Περιλαμβάνει αναφορές επινεφριδιακής ανεπάρκειας, πρωτοπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας, και νόσου Addison .

^ε Περιλαμβάνει αναφορές συνδρόμου Guillain-Barré και απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας.

^{στ} Περιλαμβάνει αναφορές μηνιγγίτιδας.

^ς Περιλαμβάνει αναφορές εγκεφαλίτιδας.

^η Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός αυτών που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με μεταστατικό UC και NSCLC. Η συχνότητα βασίζεται στην έκθεση 8.000 ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες με αζετολιζουμάμπη.

^θ Περιλαμβάνει αναφορές πνευμονίτιδας, πνευμονικής διήθησης, βρογχολίτιδας, διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονίτιδας από ακτινοβολία.

^ι Περιλαμβάνει αναφορές κολίτιδας, αυτοάνοσης κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας, μικροσκοπικής κολίτιδας.

^{ια} Περιλαμβάνει αναφορές παγκρεατίτιδας και οξείας παγκρεατίτιδας.

^{ιβ} Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσης ηπατίτιδας, ηπατίτιδας, οξείας ηπατίτιδας.

^{ιγ} Περιλαμβάνει αναφορές ακμής, εκζέματος, ερυθήματος, ερυθήματος των βλεφάρων, πολύμορφου ερυθήματος, αποφολιδωτικού εξανθήματος, εξανθήματος των βλεφάρων, θυλακίτιδας, δοθίνα, δερματίτιδας, ακμοειδούς δερματίτιδας, αλλεργικής δερματίτιδας, πομφολυγώδους δερματίτιδας, αποφολιδωτικής δερματίτιδας, φαρμακευτικού εξανθήματος, συνδρόμου παλαμιαίας-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξανθήματος, ερυθηματώδους εξανθήματος, γενικευμένου εξανθήματος, κηλιδώδους εξανθήματος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, βλατιδώδους εξανθήματος, βλατιδοακανθώδους εξανθήματος, κνηδωτικού εξανθήματος, φλυκταίνωδους εξανθήματος, σημηματορροϊκής δερματίτιδας, αποφολίδωσης του δέρματος, τοξικότητας του δέρματος, έλκους του δέρματος, τοξικού εξανθήματος του δέρματος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Τα δεδομένα που ακολουθούν αποτυπώνουν την έκθεση στην αζετολιζουμάμπη για τις κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων περιγράφονται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα σημειώθηκε στο 3,1% (68/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Από τους 68 ασθενείς, ένας εμφάνισε θανατηφόρο συμβάν. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,5 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 20,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,5 μήνες (εύρος 0 ημέρες έως 15,1+ μήνες, το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 10 (0,5%) ασθενείς. Πνευμονίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 1,6% (34/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Ηπατίτιδα σημειώθηκε στο 0,3% (7/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,1 μήνες (εύρος 9 ημέρες έως 7,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1 μήνας (εύρος 9 ημέρες έως 1,9+ μήνες, το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 2 (<0,1%) ασθενείς. Ηπατίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,2% (5/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Κολίτιδα σημειώθηκε στο 1,1% (23/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4 μήνες (εύρος 15 ημέρες έως 15,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,4 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 17,8+ μήνες, το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 5 (0,2%) ασθενείς. Κολίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,5% (10/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρinoπάθειες

Υποθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 4,7% (101/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,5 μήνες (εύρος 15 ημέρες έως 31,3 μήνες). Υπερθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 1,7% (36/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,5 μήνες (εύρος 21 ημέρες έως 31,3 μήνες).

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια σημειώθηκε στο 0,3% (7/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,7 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 19 μήνες). Επινεφριδιακή ανεπάρκεια για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,3% (6/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη.

Υποφυσίτιδα σημειώθηκε σε <0,1% (1/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο χρόνος έως την έναρξη για αυτόν τον ασθενή ήταν 13,7 μήνες.

Σακχαρώδης διαβήτης σημειώθηκε στο 0,3% (6/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο χρόνος έως την έναρξη κυμάνθηκε από 3 ημέρες έως 6,5 μήνες. Ο σακχαρώδης διαβήτης οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (< 0,1%) ασθενή.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Μηνιγγίτιδα σημειώθηκε στο 0,1% (3/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο χρόνος έως την έναρξη κυμάνθηκε από 15 έως 16 ημέρες. Και οι τρεις ασθενείς χρειάστηκε να λάβουν κορτικοστεροειδή και να διακόψουν την ατεζολιζουμάμπη.

Εγκεφαλίτιδα σημειώθηκε στο <0,1% (2/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν 14 και 16 ημέρες. Η εγκεφαλίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Εγκεφαλίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε σε < 0,1% (1/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό νευροπάθειες

Σύνδρομο Guillain-Barré και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια σημειώθηκε στο 0,2% (5/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 7 μήνες (εύρος: 18 ημέρες έως 8,1 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 4,6 μήνες (0+ ημέρες έως 8,3+ μήνες, το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Το σύνδρομο Guillain-Barré οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Σύνδρομο Guillain-Barré για την αντιμετώπιση του οποίου απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο <0,1% (2/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη.

Μυασθενικό σύνδρομο

Μυασθένεια gravis σημειώθηκε σε 0,1% (4/6.000) των ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες της ατεζολιζουμάμπης σε πολλαπλούς τύπους όγκων. Ο χρόνος έως την έναρξη κυμάνθηκε από 20 ημέρες έως 4 μήνες. Και στους τέσσερις ασθενείς η ατεζολιζουμάμπη διακόπηκε. Μυασθενικό σύνδρομο/μυασθένεια gravis που απαιτούσε χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο < 0,1% (3/6.000) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αμυλάσης και της αυξημένης λιπάσης σημειώθηκε στο 0,5% (10/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη για το μεταστατικό UC και το NSCLC. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 9 ημέρες έως 16,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 19 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 11,2+ μήνες, το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Παγκρεατίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο <0,1% (2/2.160) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Η μυοκαρδίτιδα εμφανίστηκε σε < 0,1% (2 / 8.000) των ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες της ατεζολιζουμάμπης σε πολλαπλούς τύπους όγκων. Ο χρόνος έως την εκδήλωση ήταν 18 και 33 ημέρες. Και οι δύο ασθενείς χρειάστηκαν κορτικοστεροειδή και διέκοψαν την ατεζολιζουμάμπη.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη IMvigor210, το 43,9% των ασθενών ελέγχθηκε θετικό για αντισώματα κατά της ατεζολιζουμάμπης (ATA) σε ένα ή περισσότερα χρονικά σημεία μετά από τη δόση. Στη μελέτη OAK (GO28915), το εμφανιζόμενο κατά τη θεραπεία ποσοστό ATA ήταν 30,4%. Συνολικά, η θετικότητα σε ATA φάνηκε να μην έχει κλινικά σχετικό αντίκτυπο στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την πιθανή επίδραση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με την ατεζολιζουμάμπη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων και θα πρέπει να ξεκινά η χορήγηση κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα.
Κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Ο συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1) μπορεί να εκφραστεί στα καρκινικά κύτταρα ή/και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο και μπορεί να συμβάλλει στην αναστολή της αντικαρκινικής ανοσολογικής απάντησης στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Η σύνδεση του PD-L1 στους υποδοχείς PD-1 και B7.1 που εντοπίζονται στα T λεμφοκύτταρα και στα κύτταρα αντιγόνου που παρουσιάζονται καταστέλλει την κυτταροτοξική δραστηριότητα των T λεμφοκυττάρων, τον πολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή κυτοκινών.

Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα Fc-βιοτεχνολογικά παρασκευασμένο, εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα G1 (IgG1) που δεσμεύεται απευθείας στο PD-L1 και παρέχει διπλό αποκλεισμό των υποδοχέων PD-1 και B7.1, απελευθερώνοντας την PD-L1/PD-1 διαμεσολαβούμενη αναστολή της ανοσολογικής απάντησης, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης της αντικαρκινικής ανοσολογικής απάντησης χωρίς να επάγει την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρική κυτταροτοξικότητα. Η ατεζολιζουμάμπη διαφυλάσσει την PD-L2/PD-1 αλληλεπίδραση επιτρέποντας στα PD-L2/PD-1 διαμεσολαβούμενα ανασταλτικά σήματα να διακινούνται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Διάρκεια θεραπείας

Για τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, η θεραπεία με Tecentrig επιτρεπόταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία στις βασικές μελέτες, η θεραπεία με Tecentrig επιτρεπόταν μέχρι να σημειωθεί απώλεια του κλινικού οφέλους σύμφωνα με τον ορισμό των ακόλουθων κριτηρίων:

- Απουσία συμπτωμάτων και σημείων (συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης των εργαστηριακών τιμών, [π.χ. νέα υπερασβεστιαμία ή επιδείνωση της υπερασβεστιαμίας]), τα οποία υποδεικνύουν αδιαμφισβήτητη εξέλιξη της νόσου
- Καμία μείωση στην κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG
- Απουσία εξέλιξης του όγκου σε κρίσιμες ανατομικές θέσεις (π.χ. λεπτομηνιγγική νόσος), η οποία δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί και να σταθεροποιηθεί άμεσα με επιτρεπόμενες από το πρωτόκολλο ιατρικές παρεμβάσεις πριν από την επανάληψη της δόσης
- Αποδεικτικά στοιχεία κλινικού οφέλους κατά την εκτίμηση του ερευνητή

Ουροθηλιακό καρκίνωμα

IMvigor211 (GO29294): Τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη, (IMvigor211), για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (επιλογή του ερευνητή μεταξύ βινφλουνίνης, δοσεταξέλης ή πακλιταξέλης) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC που έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα που περιείχε πλατίνη. Η συγκεκριμένη μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ενεργού ή εξαρτώμενης από κορτικοστεροειδή εγκεφαλικής μετάστασης, χορήγησης εμβολίου με ζώντες, εξασθενημένους ιούς σε διάστημα 28 ημερών πριν από την ένταξη και χορήγησης συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων σε διάστημα 4 εβδομάδων ή συστηματικού ανοσοκατασταλτικού προϊόντος σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη. Οι εκτιμήσεις του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 9 εβδομάδες για τις πρώτες 54 εβδομάδες, και κάθε 12 εβδομάδες στη συνέχεια. Τα δείγματα του όγκου

αξιολογήθηκαν προοπτικά για την έκφραση του PD-L1 σε κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο (IC) και τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν για να οριστούν οι υποομάδες έκφρασης του PD-L1 για τις αναλύσεις που περιγράφονται στη συνέχεια.

Εντάχθηκαν συνολικά 931 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη είτε χημειοθεραπεία. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά χημειοθεραπεία (βινφλουνίνη έναντι ταξάνης), κατάσταση έκφρασης του PD-L1 στα IC (< 5% έναντι ≥ 5%), αριθμό προγνωστικών παραγόντων κινδύνου (0 έναντι 1-3), και ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι). Οι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου περιελάμβαναν χρόνο από την προηγούμενη χημειοθεραπεία < 3 μηνών, κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG > 0 και αιμοσφαιρίνη < 10 g/dL.

Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 3 εβδομάδες. Δεν επιτράπηκε μείωση δόσης της ατεζολιζουμάμπης. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι απώλεια του κλινικού οφέλους σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η βινφλουνίνη χορηγήθηκε σε δόση 320 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση στην ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η πακλιταξέλη χορηγήθηκε σε δόση 175 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 3 ωρών την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε σε δόση 75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Για όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,8 μήνες για το σκέλος της ατεζολιζουμάμπης, 2,1 μήνες για τα σκέλη της βινφλουνίνης και της πακλιταξέλης και 1,6 μήνες για το σκέλος της δοσεταξέλης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του κύριου πληθυσμού ανάλυσης ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος: 31 έως 88), και το 77,1% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (72,1%), το 53,9% των ασθενών του σκέλους της χημειοθεραπείας έλαβαν βινφλουνίνη, 71,4% των ασθενών είχαν τουλάχιστον έναν κακό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου και 28,8% είχαν μετάσταση στο ήπαρ κατά την έναρξη. Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (45,6%) ή 1 (54,4%). Η ουροδόχος κύστη ήταν η αρχική εντόπιση του όγκου στο 71,1% των ασθενών, ενώ 25,4% των ασθενών είχαν ουροθηλιακό καρκίνωμα του ανώτερου ουροποιητικού. Ένα ποσοστό 24,2% των ασθενών που έλαβαν μόνο προηγούμενη επικουρική ή εισαγωγική θεραπεία που περιείχε πλατίνη και παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου σε διάστημα 12 μηνών.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για την IMvigor211 είναι η συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν κατά τα εκτιμώμενα από τον ερευνητή Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST), έκδοση 1.1, είναι το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR). Οι συγκρίσεις ως προς την OS μεταξύ του σκέλους θεραπείας και του σκέλους ελέγχου εντός των πληθυσμών IC2/3, IC1/2/3 και ITT (Πρόθεση για θεραπεία, δηλαδή ανεξαρτήτως έκφρασης) ελέγχθηκαν χρησιμοποιώντας μια ιεραρχική σταθερής ακολουθίας διαδικασία με βάση έναν διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank σε αμφίπλευρο επίπεδο της τάξης του 5% ως εξής: στάδιο 1) πληθυσμός IC2/3, στάδιο 2) πληθυσμός IC1/2/3, στάδιο 3) πληθυσμός ανεξαρτήτως έκφρασης. Τα αποτελέσματα της OS για κάθε ένα από τα στάδια 2 και 3 μπορούσαν να ελεγχθούν ως προς τη στατιστική σημαντικότητα μόνο εάν το αποτέλεσμα στο προηγούμενο επίπεδο ήταν στατιστικά σημαντικό.

Η διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης είναι 17 μήνες. Η κύρια ανάλυση της μελέτης IMvigor211 δεν πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο της OS. Η ατεζολιζουμάμπη δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος ως προς την επιβίωση συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα. Σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχική σειρά ελέγχου, ο πληθυσμός IC2/3 ελέγχθηκε πρώτος, με HR για την OS της τάξης του 0,87 (95% ΔΕ: 0.63, 1,21; διάμεση OS 11,1 έναντι 10,6 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη χημειοθεραπεία αντίστοιχα). Η διαστρωματωμένη τιμή-p log-rank ήταν 0,41 και συνεπώς τα αποτελέσματα θεωρούνται στατιστικώς μη σημαντικά σε

αυτόν τον πληθυσμό. Κατά συνέπεια, δεν μπορούσαν να διεξαχθούν επίσημοι έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας για την OS στον πληθυσμό IC1/2/3 ή στους πληθυσμούς ανεξαρτήτως έκφρασης και τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων θα θεωρούνταν διερευνητικά. Τα κύρια αποτελέσματα σε όλους τους πληθυσμούς ανεξαρτήτως έκφρασης συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Πίνακας 3: Σύνοψη αποτελεσματικότητας σε ανεξαρτήτως έκφρασης (IMvigor211)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Ατεζολιζουμάμπη (n=467)	Χημειοθεραπεία (n=464)
Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας		
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αρ. θανάτων (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	8,6	8,0
95% ΔΕ	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Διαστρωματωμένος [‡] λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	0,85 (0,73, 0,99)	
Τιμή p**	0,0378	
OS στους 12 μήνες (%)*	39,2%	32,4%
Δευτερεύοντα και διερευνητικά καταληκτικά σημεία		
PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Αρ. συμβάντων (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	2,1	4,0
95% ΔΕ	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Διαστρωματωμένος λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	1,10 (0,95, 1,26)	
ORR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
	n=462	n=461
Αρ. επιβεβαιωμένων ανταποκριθέντων (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% ΔΕ	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Αρ. πλήρως ανταποκριθέντων (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Αρ. μερικώς ανταποκριθέντων (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Αρ. με σταθερή νόσο (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
	n=62	n=62
Διάμεσος αριθμός μηνών ***	21,7	7,4
95% ΔΕ	13,0, 21,7	6,1, 10,3

ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, DoR= διάρκεια ανταπόκρισης, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS= συνολική επιβίωση, PFS= επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST=Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1.

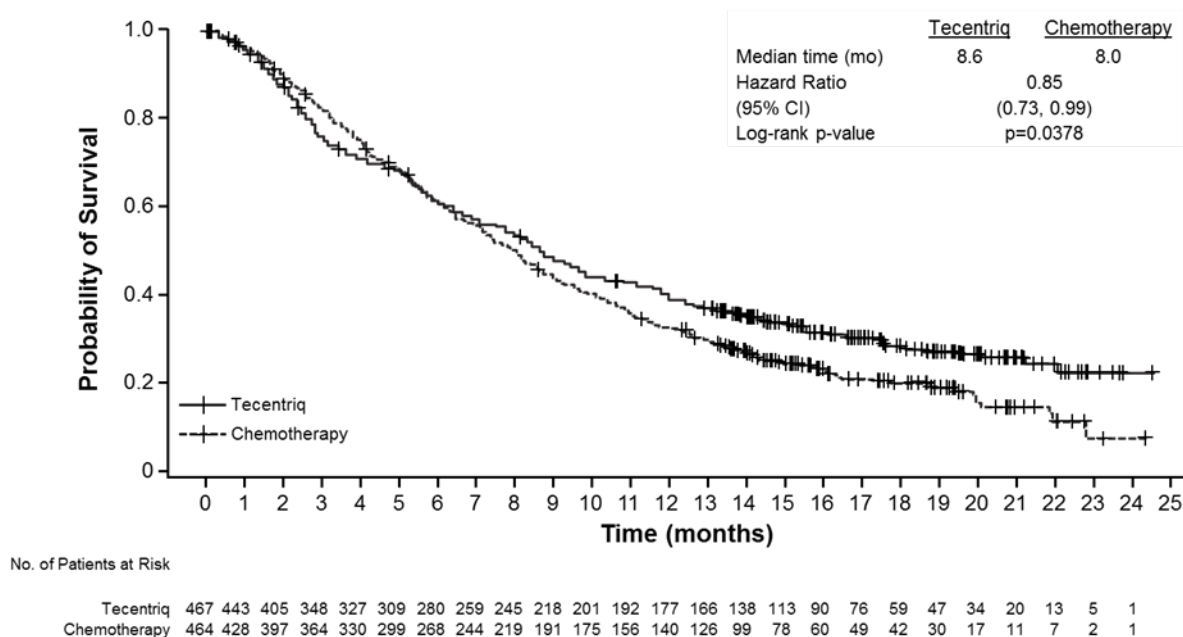
* Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

‡ Διαστρωματώθηκε ανά χημειοθεραπεία (βινφλουνίνη έναντι ταζάνης), κατάσταση στα IC (<5% έναντι 3 5%), αριθμό προγνωστικών παραγόντων κινδύνου (0 έναντι 1-3), και ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι).

** Με βάση τον διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank, παρέχεται μόνο για περιγραφικούς σκοπούς, σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχία της ανάλυσης, η τιμή-p για την ανάλυση OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης δεν μπορεί να θεωρηθεί στατιστικώς σημαντική.

*** Οι ανταποκρίσεις συνεχίζονταν στο 63% των ανταποκριθέντων στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης και στο 21% στο σκέλος των ανταποκριθέντων στο σκέλος της χημειοθεραπείας.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Μελέτη ενός σκέλους σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για το ουροθηλιακό καρκίνωμα και οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με σισπλατίνη και σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία για το ουροθηλιακό καρκίνωμα

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης II, πολυκεντρική, διεθνής, δύο κοορτών, ενός σκέλους κλινική μελέτη, η IMvigor210, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC (γνωστός και ως καρκίνος της ουροδόχου κύστης).

Η μελέτη ενέταξε συνολικά 438 ασθενείς και συμπεριελάμβανε δύο κοορτές ασθενών. Η κοόρτη 1 περιελάμβανε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και έπασχαν από τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC, οι οποίοι δεν ήταν επιλέξιμοι ή κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη ή είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου μετά από τουλάχιστον 12 μήνες μετά το πέρας εισαγωγικής ή επικουρικής χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνη. Η κοόρτη 2 περιελάμβανε ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον ένα σχήμα χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη για το τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC ή είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου εντός 12 μηνών από λήψη εισαγωγικής ή επικουρικής θεραπείας με σχήμα χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνη.

Στην κοόρτη 1, 119 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι να εμφανίσουν εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άρρενες (81%) και η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (91%).

Η κοόρτη 1 περιελάμβανε 45 ασθενείς (38%) με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG της τάξης του 0, 50 ασθενείς (42%) με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG της τάξης του 1 και 24 ασθενείς (20%) με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG της τάξης του 2, 35 ασθενείς (29%) χωρίς παράγοντες κινδύνου κατά Bajorin (κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ³ 2 και σπλαχνική μετάσταση), 66 ασθενείς (56%) με έναν παράγοντα κινδύνου κατά Bajorin και 18 ασθενείς (15%) με δύο παράγοντες κινδύνου κατά Bajorin, 84 ασθενείς (71%) με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] < 60 mL/min) και 25 ασθενείς (21%) με μετάσταση στο ήπαρ.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για την Κοόρτη 1 ήταν το επιβεβαιωμένο αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης αρχής αξιολόγησης (IRF) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1.

Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 15,0 εβδομάδες και η διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης ήταν 8,5 μήνες στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Εμφανίστηκε κλινικά σημάινον εκτιμώμενο από την IRF ποσοστό ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1. Ωστόσο, συγκριτικά με το προκαθορισμένο ιστορικό ποσοστό ανταπόκρισης ελέγχου του 10%, δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα για το κύριο καταληκτικό σημείο. Τα επιβεβαιωμένα ORR σύμφωνα με τα κριτήρια IRF-RECIST έκδοση 1.1 ήταν 21,9% (95% ΔΕ: 9,3, 40,0) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1³ 5%, 18,8% (95% ΔΕ: 10,9, 29,0) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1³ 1%, και 19,3% (95% ΔΕ: 12,7, 27,6) στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) δεν επιτεύχθηκε σε καμία υποομάδα έκφρασης PD-L1 ή στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης (OS) δεν ήταν ώριμα με αναλογία συμβάντος-ασθενών περίπου 40%. Η διάμεση OS για όλες τις υποομάδες ασθενών (έκφραση PD-L1³ 5% και ³ 1%) και στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης ήταν 10,6 μήνες.

Διεξάχθηκε μια επικαιροποιημένη ανάλυση με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης 17,2 μηνών για την κοόρτη 1 και συνοψίζεται στον Πίνακα 4. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) δεν επιτεύχθηκε σε καμία υποομάδα έκφρασης PD-L1 ή στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης.

Πίνακας 4: Περίληψη επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας (Κοόρτη 1 της μελέτης IMvigor210)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Έκφραση PD-L1 ³ 5% στα IC	Έκφραση PD-L1 ³ 1% στα IC	Ανεξαρτήτως έκφρασης
ORR (Εκτίμηση IRF, κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Αρ. ανταποκριθέντων (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% ΔΕ	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Αρ. πλήρως ανταποκριθέντων (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% ΔΕ	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Αρ. μερικώς ανταποκριθέντων (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% ΔΕ	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
DoR (Εκτίμηση IRF, κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Ασθενείς με συμβάν (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (Εκτίμηση IRF, κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Ασθενείς με συμβάν (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Ασθενείς με συμβάν (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS) στο 1 έτος (%)	52,4%	54,8%	57,2%

ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, DoR= διάρκεια ανταπόκρισης, IC= κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο, IRF= ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης, NE= μη εκτιμήσιμο, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS= συνολική επιβίωση, PFS= επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1.

Στην Κοόρτη 2, τα συγκύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ORR σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης αρχής αξιολόγησης (IRF) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και το εκτιμώμενο από τον ερευνητή ORR σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST (mRECIST). 310 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την απώλεια του κλινικού οφέλους. Η αρχική ανάλυση της κοόρτης 2 πραγματοποιήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Η μελέτη πέτυχε τα συγκύρια καταληκτικά σημεία στην κοόρτη 2 επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντικά ποσοστά ORR σύμφωνα με τα εκτιμώμενα από την IRF κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και τα εκτιμώμενα από τον ερευνητή κριτήρια mRECIST συγκριτικά με το προκαθορισμένο ποσοστό ανταπόκρισης ιστορικού ελέγχου της τάξης του 10%.

Διεξάχθηκε επίσης μια ανάλυση με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης 21,1 μηνών για την Κοόρτη 2. Τα επιβεβαιωμένα ORR σύμφωνα με τα κριτήρια IRF-RECIST έκδοση 1.1 ήταν 28,0% (95% ΔΕ: 19,5, 37,9) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1³ 5%, 19,3% (95% ΔΕ: 14,2, 25,4) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1³ 1%, και 15,8% (95% ΔΕ: 11,9, 20,4) στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Το επιβεβαιωμένο ORR σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή για τα κριτήρια mRECIST ήταν 29,0% (95% ΔΕ: 20,4, 38,9) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1³ 5%, 23,7% (95% ΔΕ: 18,1, 30,1) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1³ 1%, και 19,7% (95% ΔΕ: 15,4, 24,6) στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης σύμφωνα με τα κριτήρια IRF-RECIST έκδοση 1.1 στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης ήταν 6,1% (95% ΔΕ: 3,7, 9,4). Για την κοόρτη 2, η διάμεση DoR δεν επιτεύχθηκε σε οποιαδήποτε υποομάδα έκφρασης του PD-L1 ή στους

ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης, επιτεύχθηκε, ωστόσο, σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 < 1% (13,3 μήνες, 95% ΔΕ 4,2, ΝΕ). Το ποσοστό OS στους 12 μήνες ήταν 37% στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης.

IMvigor130 (WO30070): Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη του atezolizumab ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη σε ασθενείς με μη θεραπευμένο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα.

Βάσει της σύστασης της ανεξάρτητης επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων (iDMC) μετά από πρώιμη ανασκόπηση των δεδομένων επιβίωσης, η ένταξη ασθενών στο σκέλος της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη των οποίων οι όγκοι έχουν χαμηλή έκφραση PD-L1 (λιγότερο από το 5% των κυττάρων του ανοσοποιητικού θετικά για PD -L1 με ανοσοϊστοχημεία) διακόπηκε μετά από παρατήρηση μειωμένης συνολικής επιβίωσης σε αυτήν την υποομάδα. Η iDMC δεν σύστησε αλλαγή θεραπείας σε ασθενείς που είχαν ήδη τυχαιοποιηθεί και είχαν λάβει θεραπεία στο σκέλος της μονοθεραπείας. Δεν συστήθηκαν άλλες αλλαγές.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

OAK (GO28915): Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτή, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη, OAK, για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC που έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα που περιείχε πλατίνη. Η συγκεκριμένη μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ενεργού ή εξαρτώμενης από τα κορτικοστεροειδή εγκεφαλικής μετάστασης, χορήγησης εμβολίου με ζώντες, εξασθενημένους ιούς σε διάστημα 28 ημερών πριν από την ένταξη, χορήγησης συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων σε διάστημα 4 εβδομάδων ή συστηματικού ανοσοκατασταλτικού προϊόντος σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη. Οι εκτιμήσεις του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 36 εβδομάδες, και κάθε 9 εβδομάδες στη συνέχεια. Τα δείγματα του όγκου αξιολογήθηκαν προοπτικά για την έκφραση του PD-L1 σε κύτταρα του όγκου (TC) και κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο (IC).

Συνολικά εντάχθηκαν 1.225 ασθενείς και σύμφωνα με το σχέδιο ανάλυσης οι πρώτοι 850 τυχαιοποιημένοι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας. Η τυχαιοποίηση διαστρωμάτωθηκε ανά κατάσταση έκφρασης PD-L1 στα IC, ανά αριθμό προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ανά ιστολογικό τύπο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη είτε δοσεταξέλη.

Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 3 εβδομάδες. Δεν επιτρεπόταν η μείωση της δόσης. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι να σημειωθεί απώλεια κλινικού οφέλους σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε σε δόση 75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση στην ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Για όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,1 μήνες για το σκέλος της δοσεταξέλης και 3,4 μήνες για το σκέλος της ατεζολιζουμάμπης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του κύριου πληθυσμού ανάλυσης ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 33 έως 85), και το 61% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (70%). Περίπου τα τρία τέταρτα των ασθενών είχαν μη πλακώδη ιστολογικό τύπο (74%), το 10% είχε γνωστή μετάλλαξη EGFR, το 0,2% είχε γνωστές αναδιατάξεις ALK, το 10% είχε μεταστάσεις του ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (82%). Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (37%) ή 1 (63%). Το εβδομήντα πέντε τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει μόνο ένα προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα με βάση την πλατίνη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης αυτής με διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης 21 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 5. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS στον πληθυσμό ITT παρουσιάζονται στην Εικόνα 2. Στην Εικόνα 3 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της OS στις υποομάδες ITT και PD-L1, καταδεικνύοντας όφελος στην OS με την ατεζολιζουμάμπη σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με έκφραση PD-L1 < 1% στα TC και IC.

Πίνακας 5: Περίληψη αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (ανεξαρτήτως έκφρασης*) (OAK)

<i>Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας</i>	<i>Ατεζολιζουμάμπη (n=425)</i>	<i>Δοσεταξέλη (n=425)</i>
Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας		
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αρ. θανάτων (%)	271 (64%)	298 (70%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	13,8	9,6
95% ΔΕ	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Διαστρωματωμένος [‡] λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	0,73 (0,62, 0,87)	
Τιμή p ^{**}	0,0003	
OS στους 12 μήνες (%)***	218 (55%)	151 (41%)
OS στους 18 μήνες (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Αρ. συμβάντων (%)	380 (89%)	375 (88%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	2,8	4,0
95% ΔΕ	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Διαστρωματωμένος λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	0,95 (0,82, 1,10)	
ORR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Αρ. ανταποκριθέντων (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% ΔΕ	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
DOR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
	n=58	n=57
Διάμεσος αριθμός μηνών	16,3	6,2
95% ΔΕ	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, DoR= διάρκεια ανταπόκρισης, NE= μη εκτιμήσιμο, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS= συνολική επιβίωση, PFS= επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1.

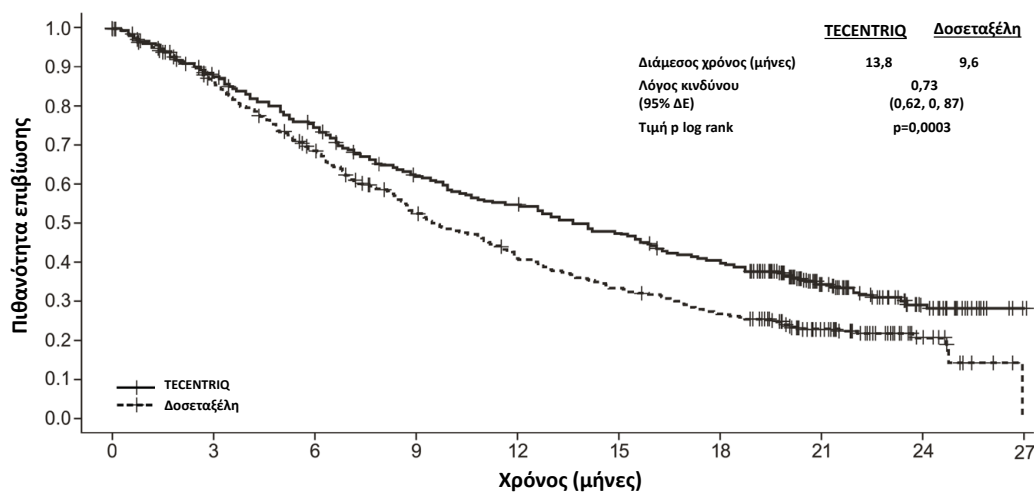
* Ο πληθυσμός αρχικής ανάλυσης αποτελείται από τους πρώτους 850 τυχαιοποιημένους ασθενείς

[‡] Διαστρωματώθηκαν ανά έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο, ανά αριθμό προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ανά ιστολογικό τύπο

** Βάσει διαστρωματοποιημένου ελέγχου λογαριθμικής κατάταξης (log-rank)

*** Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

Εικόνα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (ανεξαρτήτως έκφρασης) (OAK)

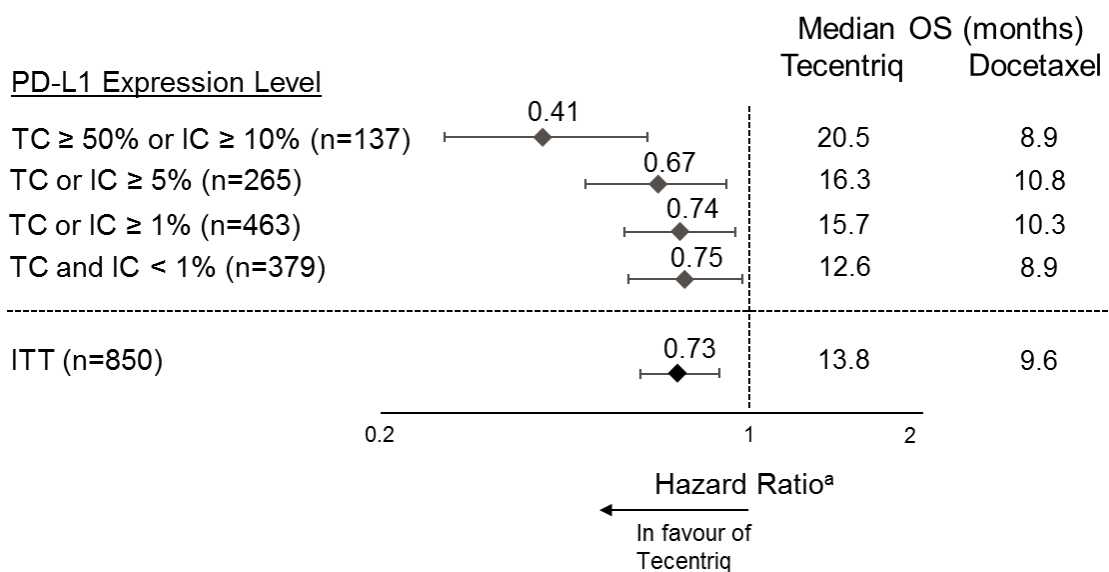


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

TECENTRIQ	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Δοσεταξέλη	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3	

Ο λόγος κινδύνου εκτιμάται βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου Cox. Η τιμή p εκτιμάται βάσει διαστρωματωμένου ελέγχου log-rank.

Εικόνα 3 : Διάγραμμα τύπου forest για τη συνολική επιβίωση ανά έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (OAK)^a



^aΔιαστρωματωμένο HR για ITT και TC ή IC ≥ 1%. Μη διαστρωματωμένο HR για άλλες διερευνητικές υποομάδες.

Με την ατεζολιζουμάμπη παρατηρήθηκε βελτίωση στην OS συγκριτικά με τη δοσεταξέλη τόσο στους ασθενείς με μη πλακώδες NSCLC (λόγος κινδύνου [HR] της τάξης του 0,73, 95% ΔΕ: 0,60, 0,89, διάμεση OS της τάξης των 15,6 έναντι 11,2 μηνών για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα) όσο και στους ασθενείς με πλακώδη NSCLC (HR της τάξεως του 0,73, 95% ΔΕ: 0,54, 0,98, διάμεση OS της τάξης των 8,9 έναντι 7,7 μηνών για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα). Η παρατηρηθείσα βελτίωση της OS καταδείχθηκε με συνέπεια σε υποομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική εκτίμηση (HR 0,54, 95% ΔΕ: 0,31, 0,94, διάμεση OS 20,1 έναντι 11,9 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα) και ασθενών που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (HR της τάξεως του 0,71,

95% ΔΕ: 0,47, 1,08, διάμεση OS 16,3 έναντι 12,6 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR δεν παρουσίασαν βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS) με την ατεζολιζουμάμπη συγκριτικά με τη δοσεταξέλη (HR της τάξης του 1,24, 95% ΔΕ: 0,71, 2,18, διάμεση OS 10,5 έναντι 16,2 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα).

Παράταση του χρόνου έως την επιδείνωση του αναφερόμενου από τον ασθενή πόνου στο στήθος, όπως εκτιμάται από το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-LC13 παρατηρήθηκε με την ατεζολιζουμάμπη συγκριτικά με τη δοσεταξέλη (HR της τάξεως του 0,71, 95% ΔΕ: 0,49, 1,05, η διάμεση τιμή δεν επιτεύχθηκε σε κανένα από τα σκέλη). Ο χρόνος έως την επιδείνωση σε άλλα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα (δηλ. βήχας, δύσπνοια και πόνος στο χέρι/ώμο) όπως εκτιμάται από το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-LC13 ήταν παρόμοιος ανάμεσα στην ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω σχεδιασμού της ανοικτής επισήμανσης της μελέτης.

POPLAR (GO28753): Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης II, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη μελέτη, POPLAR, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC που παρουσίασαν εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από σχήμα που περιέχει πλατίνη, ανεξαρτήτως έκφρασης PD-L1. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 287 ασθενείς σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την απώλεια του κλινικού οφέλους) είτε δοσεταξέλη (75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση στην ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου). Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά κατάσταση έκφρασης PD-L1 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού IC, ανά αριθμό προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ανά ιστολογικό τύπο. Η ενημερωμένη ανάλυση συνολικά 200 παρατηρηθέντων θανάτων και η διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης διάρκειας 22 μηνών επέδειξε διάμεση συνολική επιβίωση (OS) 12,6 μηνών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη, έναντι 9,7 μηνών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη (HR της τάξης του 0,69, 95% ΔΕ: 0,52, 0,92). Το ORR ήταν 15,3% έναντι 14,7% και η διάμεση DOR ήταν 18,6 μήνες έναντι 7,2 μηνών για την ατεζολιζουμάμπη έναντι της δοσεταξέλης, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Tecentriq σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία κακοήθων νεοπλασμάτων (εξαιρουμένων των όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος, των νεοπλασμάτων του αιμοποιητικού και του λεμφικού ιστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η έκθεση στην ατεζολιζουμάμπη αύξησε τη δόση αναλογικά σε δοσολογικό εύρος 1 mg/kg έως 20 mg/kg, συμπεριλαμβανομένης σταθερής δόσης 1.200 mg, η οποία χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες. Η ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 472 ασθενείς περιέγραψε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ατεζολιζουμάμπης για το συγκεκριμένο δοσολογικό εύρος: 1 έως 20 mg/kg με γραμμικό μοντέλο κατανομής δύο διαμερισμάτων με πρωτοταξική αποβολή. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού προτείνει ότι σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 6 έως 9 εβδομάδες (2 έως 3 κύκλους) επαναλαμβανόμενης δοσολόγησης. Η συστηματική συσσώρευση στην περιοχή κάτω από την καμπύλη, η μέγιστη συγκέντρωση και η κατώτατη συγκέντρωση ήταν 1,91, 1,46 και 2,75 φορές μεγαλύτερη, αντίστοιχα.

Απορρόφηση

Η ατεζολιζουμάμπη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

Κατανομή

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδεικνύει ότι ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος είναι 3,28 L και ο όγκος σε σταθερή κατάσταση είναι 6,91 L σε έναν τυπικό ασθενή.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ατεζολιζουμάμπης δεν έχει μελετηθεί άμεσα. Τα αντισώματα καθαίρονται κυρίως μέσω του καταβολισμού.

Αποβολή

Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδεικνύει ότι η κάθαρση της ατεζολιζουμάμπης είναι 0,200 L/ημέρα και η τυπική τελική ημίσεια ζωή αποβολής είναι 27 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού και έκθεσης-απόκρισης, η ηλικία (21-89 έτη), η περιοχή, η εθνικότητα, η νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια ηπατική δυσλειτουργία, το επίπεδο της έκφρασης του PD-L1 ή η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG δεν έχουν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης. Το σωματικό βάρος, το φύλο, η θετική κατάσταση ΑΤΑ, τα επίπεδα αλβουμίνης και το φορτίο του όγκου έχουν στατιστικά σημαντική αλλά όχι κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης. Δε συνιστώνται προσαρμογές της δόσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης εκτιμήθηκε σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η ηλικία δεν εντοπίστηκε ως σημαντική συμμεταβλητή που επηρεάζει τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της ατεζολιζουμάμπης βάσει του ηλικιακού εύρους των ασθενών 21-89 ετών (n=472), και της διάμεσης ηλικίας των 62 ετών. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης μεταξύ των ασθενών ηλικίας < 65 ετών (n=274), ασθενών ηλικίας μεταξύ 65- 75 ετών (n=152) και ασθενών ηλικίας > 75 ετών (n=46) (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της ατεζολιζουμάμπης σε παιδιά ή εφήβους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς με ήπιο (εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR]) 60 έως 89 mL/min/1,73 m², n=208) ή, μέτρια (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m², n=116) νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική (eGFR πάνω από ή ίση με 90 mL/min/1,73 m², n=140) νεφρική λειτουργία. Ορισμένοι μόνο ασθενείς είχαν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15 έως 29 mL/min/1,73 m², n=8) (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης είναι άγνωστη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη \leq ULN και AST $>$ ULN ή χολερυθρίνη $> 1,0$ έως $1,5$ ULN και οποιαδήποτε AST, n= 71) και φυσιολογική ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη και AST \leq ULN, n= 401). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς είτε με μέτρια είτε με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η ηπατική δυσλειτουργία ορίζεται από τα κριτήρια της ηπατικής δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI) (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση της μέτριας ή σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε AST ή χολερυθρίνη $\geq 3 \times$ ULN και οποιαδήποτε AST) στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης είναι άγνωστη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης για να θεμελιωθεί η καρκινογόνος δυναμική της ατεζολιζουμάμπης.

Μεταλλαξιογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες μεταλλαξιογένεσης για να θεμελιωθεί το δυναμικό μεταλλαξιογένεσης της ατεζολιζουμάμπης. Ωστόσο, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναμένεται να μεταβάλλουν το DNA ή τα χρωμοσώματα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με την ατεζολιζουμάμπη. Ωστόσο, η αξιολόγηση των αναπαραγωγικών οργάνων των αρρένων και των θηλέων πιθήκων της οικογένειας cynomolgus συμπεριλήφθηκε στη μελέτη χρόνιας τοξικότητας. Η εβδομαδιαία χορήγηση ατεζολιζουμάμπης σε θηλυκούς πθήκους σε μια εκτιμώμενη AUC περίπου 6 φορές την AUC σε ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση προκάλεσε ένα ακανόνιστο πρότυποέμμηνου κύκλου και έλλειψη σχηματισμού νέου ωχρού σωματίου στις ωοθήκες, επιδράσεις που ήταν αναστρέψιμες. Δεν υπήρξε επίδραση στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων.

Τερατογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής ή τερατογένεσης σε ζώα με την ατεζολιζουμάμπη. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναστολή του μονοπατιού PD-L1/PD-1 μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό απόρριψη του αναπτυσσόμενου εμβρύου που οδηγεί σε εμβρυϊκό θάνατο. Η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης θα μπορούσε να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής θνησιμότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
Κρυσταλλικό οξικό οξύ
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για όχι περισσότερες από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή 24 ώρες σε £ 30 °C από το χρονικό σημείο της προετοιμασίας.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ή 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤ 25 °C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά από την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από γυαλί-τύπου I με ελαστικό πώμα από βουτύλιο, το οποίο περιέχει 20 mL διαλύματος.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Tecentriq δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά και θα πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία της υγείας χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική.

Μην ανακινείτε.

Οδηγίες για την αραιώση

Θα πρέπει να αναρροφηθούν από το φιαλίδιο είκοσι mL Tecentriq και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης όγκου 250 mL από PVC, πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυολεφίνη, που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Μετά από την αραιώση, ένα mL διαλύματος θα πρέπει να περιέχει περίπου 4,4 mg Tecentriq (1.200 mg/270 mL). Ο σάκος θα πρέπει να αναστραφεί απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα προκειμένου να αποφευχθεί ο αφρισμός. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ξένες ουσίες και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες μεταξύ του Tecentriq και των ενδοφλέβιων ασκών με επιφάνειες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυολεφίνη (PO). Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες με μεμβράνες φίλτρων στη γραμμή που αποτελούνται από πολυαιθερική σουλφόνη ή πολυσουλφόνη και σετ έγχυσης και άλλα βοηθήματα έγχυσης που αποτελούνται από PVC, PE, πολυβουταδιένιο ή πολυουρεθάνη. Η χρήση μεμβρανών φίλτρων στη γραμμή είναι προαιρετική.

Απόρριψη

Η απελευθέρωση του Tecentriq στο περιβάλλον πρέπει να ελαχιστοποιείται. Τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1220/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικής δραστικής ουσίας:

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Tecentriq σε κάθε Κράτος Μέλος, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Αρμόδια Εθνική Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει στόχο την ευαισθητοποίηση και την παροχή πληροφοριών σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα ορισμένων σημαντικών κινδύνων που εντοπίστηκαν στο atezolizumab, συμπεριλαμβανομένων: σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας, ηπατίτιδας, κολίτιδας, υποθυρεοειδισμού, υπερθυρεοειδισμού, επινεφριδιακής ανεπάρκειας, υποφυσίτιδας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, νευροπάθειες, μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, παγκρεατίτιδας, και τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, και πώς να τα διαχειριστούν.

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Tecentriq, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς / φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το Tecentriq έχουν πρόσβαση σε /τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό γιατρού
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Στο εκπαιδευτικό υλικό του γιατρού θα πρέπει να περιέχεται:

- Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας

Ο Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Σχετιζόμενες πληροφορίες (π.χ. σοβαρότητα, βαρύτητα, συχνότητα, χρόνος εκδήλωσης, αναστρεψιμότητα κατά περίπτωση) με τα ακόλουθα θέματα ασφάλειας που σχετίζονται με τη χρήση του Tecentriq:
- Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Ηπατίτιδα
- Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Πνευμονίτιδα
- Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Κολίτιδα
- Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Παγκρεατίτιδα
- Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό Ενδοκρινολογικές (Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, Υποθυρεοειδισμός, Υπερθυρεοειδισμός, Ανεπάρκεια Επινεφριδίων και Υποφυσίτιδα)
- Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό Νευροπάθειες (Σύνδρομο Guillain-Barre, Μυασθενικό Σύνδρομο / Myasthenia gravis)
- Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα
- Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Μυοκαρδίτιδα
- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την Έγχυση
- Περιγραφή των σημείων και συμπτωμάτων των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα.
- Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο ελαχιστοποίησης των θεμάτων ασφάλειας μέσω κατάλληλης παρακολούθησης και διαχείρισης.
- Υπενθύμιση για τη διανομή της κάρτας προειδοποίησης ασθενούς σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Tecentriq και για να τους συμβουλευτεί να το δείξουν σε οποιονδήποτε θεράποντα επαγγελματία υγείας που τους παρακολουθεί.

- Υπενθύμιση για την εκπαίδευση των ασθενών / φροντιστών σχετικά με τα συμπτώματα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα και την ανάγκη άμεσης αναφοράς τους στον ιατρό.

Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Σύντομη εισαγωγή στο atezolizumab (ένδειξη και σκοπό αυτού του εργαλείου)
- Πληροφορίες ότι το atezolizumab μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, οι οποίες πρέπει να αντιμετωπιστούν αμέσως
- Περιγραφή των κυριότερων σημείων και συμπτωμάτων των ακόλουθων των θεμάτων ασφάλειας και υπενθύμιση της σημασίας της άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού τους αμέσως, εάν εμφανιστούν, επιμείνουν ή επιδεινωθούν τα συμπτώματα:
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Ηπατίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Πνευμονίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Κολίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Παγκρεατίτιδα
 - Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό Ενδοκρινολογικές (Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, Υποθυρεοειδισμός, Υπερθυρεοειδισμός, Ανεπάρκεια Επινεφριδίων και Υποφυσίτιδα)
 - Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό Νευροπάθειες (Σύνδρομο Guillain-Barre, Μυασθενικό Σύνδρομο / Myasthenia gravis)
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Μυοκαρδίτιδα
 - Αντιδράσεις που σχετίζονται με την Έγχυση
- Προειδοποιητικό μήνυμα για τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της άμεσης ενημέρωσης του γιατρού τους σε περίπτωση εμφάνισης οποιουδήποτε από τα αναφερθέντα σημεία και συμπτώματα και της σημασίας να μην προσπαθήσουν να το αντιμετωπίσουν οι ίδιοι μόνοι τους.
- Υπενθύμιση να έχουν πάντα την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς μαζί τους και να την δίνουν σε όλους τους θεράποντες επαγγελματίες υγείας που τους παρακολουθούν.
- Η κάρτα θα πρέπει επίσης να παραπέμπει ώστε να εισάγονται τα στοιχεία επικοινωνίας του γιατρού και να περιλαμβάνει ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους θεράποντες επαγγελματίες υγείας ανά πάσα στιγμή, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το Tecentriq.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του atezolizumab για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα Συνολικής Επιβίωσης (OS) της μελέτης IMvigor210	Κατάθεση αποτελεσμάτων της μελέτης: 30 Ιουνίου 2019
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του atezolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία για τη θεραπεία δεύτερης / τρίτης γραμμής ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει την τελική αναφορά (CSR) της μελέτης IMvigor211.	Κατάθεση αποτελεσμάτων της μελέτης: 31 Μαΐου 2019
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη έναντι της ατεζολιζουμάμπης και της καρβοπλατίνης / γεμισιταβίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου και της σισπλατίνης / γεμισιταβίνης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο ή ασθενών που θεωρούνται –ακατάλληλοι- και –κατάλληλοι- για πλατίνη, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα πρέπει να υποβάλει την τελική αναφορά (CSR) της μελέτης IMvigor130	Κατάθεση αποτελεσμάτων της μελέτης: 31 Ιουλίου 2021

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecentrig 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ατεζολιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο 20 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 1.200 mg ατεζολιζουμάμπης
Μετά από την αραιώση, 1 mL διαλύματος περιέχει περίπου 4,4 mg ατεζολιζουμάμπης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, κρυσταλλικό οξικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1.200 mg/20 mL
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1220/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ατεζολιζουμάμπη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1.200 mg/20 mL

6. ΆΛΛΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ατεζολιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tecentriq και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecentriq
3. Πώς να πάρετε το Tecentriq
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tecentriq
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tecentriq και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Tecentriq

Το Tecentriq είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία «ατεζολιζουμάμπη». Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων, τα οποία ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα». Το μονοκλωνικό αντίσωμα είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να συνδέεται σε ειδικές ουσίες-στόχους στο σώμα.

Πώς χρησιμοποιείται το Tecentriq

Το Tecentriq χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με:

- Ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει την κύστη και το ουροποιητικό σύστημα, το οποίο ονομάζεται «ουροθηλιακό καρκίνωμα» Χρησιμοποιείται σε αυτόν τον καρκίνο όταν:
 - έχει επεκταθεί σε άλλα μέρη του σώματος
 - έχει επανεμφανιστεί μετά από προηγούμενη θεραπεία
 - ή, εάν δεν μπορείτε να πάρετε θεραπεία με σισπλατίνη και ο γιατρός σας έχει εξετάσει και έχει βρει υψηλά επίπεδα μίας συγκεκριμένης πρωτεΐνης στο σώμα σας που ονομάζεται συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1).
- Καρκίνο που επηρεάζει τους πνεύμονες και ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα. Χρησιμοποιείται σε αυτόν τον καρκίνο όταν:
 - έχει επεκταθεί σε άλλα μέρη του σώματος
 - έχει επανεμφανιστεί μετά από προηγούμενη θεραπεία.

Πώς δρα το Tecentriq

Το Tecentriq δρα μέσω της πρόσδεσης σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη στο σώμα σας, η οποία ονομάζεται συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1). Η πρωτεΐνη αυτή καταστέλλει το ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού, προστατεύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα καρκινικά κύτταρα από την προσβολή από ανοσοκύτταρα. Με την πρόσδεση στην πρωτεΐνη, το Tecentriq βοηθά το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecentriq

Δεν πρέπει να πάρετε το Tecentriq:

- είστε αλλεργικός στην ατεζολιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε σίγουρος(-η), μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tecentriq.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Tecentriq εάν:

- έχετε αυτοάνοση νόσο (κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα κύτταρά του)
- έχετε ενημερωθεί ότι ο καρκίνος σας έχει κάνει μετάσταση στον εγκέφαλό σας
- έχετε ιστορικό φλεγμονής των πνευμόνων (ονομάζεται πνευμονίτιδα)
- έχετε ή είχατε χρόνια ιική λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή ηπατίτιδας C (HCV)
- έχετε λοίμωξη από το ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)
- είχατε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω άλλων θεραπειών με αντισώματα που βοηθούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα να πολεμήσει τον καρκίνο
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για τη διέγερση του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- σας έχει χορηγηθεί εμβόλιο με ζώντες, εξασθενημένους μικροοργανισμούς

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος(-η)), ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tecentriq.

Το Tecentriq μπορεί να προκαλέσει ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν νέο ή επιδεινούμενο βήχα, δύσπνοια και θωρακικό πόνο
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κίτρινη χροιά του δέρματος ή των οφθαλμών, ναυτία, έμετο, αιμορραγία ή εκχύμωση, σκουρόχρωμα ούρα και πόνο στο στομάχι
- φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια (υδαρή, χαλαρά ή μαλακά κόπρανα), αίμα στα κόπρανα και πόνο στο στομάχι
- φλεγμονή του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και της υπόφυσης (υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή υποφυσίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: κόπωση, απώλεια βάρους, αύξηση βάρους, μεταβολές στη διάθεση, απώλεια μαλλιών, δυσκοιλιότητα, ζάλη, κεφαλαλγίες, αυξημένη δίψα, αυξημένη ούρηση και μεταβολές στην όραση.

- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας οξέος στο αίμα που προκαλείται από διαβήτη (διαβητική κετοξέωση): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αύξηση της όρεξης ή της δίψας περισσότερο από το σύνηθες, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα) ή φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυχενική δυσκαμψία, πονοκέφαλο, πυρετό, ρίγη, εμετό, ευαισθησία των ματιών στο φως, σύγχυση και υπνηλία
- φλεγμονή ή προβλήματα στα νεύρα (νευροπάθεια): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία και μούδιασμα, αιμοδιές στα χέρια και τα πόδια
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα): τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς, ναυτία και έμετο
- φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, αίσθημα κόπωσης, πόνο στο στήθος, πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών, μη κανονικό καρδιακό ρυθμό και λιποθυμία
- σοβαρές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (συμβάντα που σημειώνονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ημέρας από την πραγματοποίηση της έγχυσης) μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, δύσπνοια και έξαψη.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Μην προσπαθήσετε να το αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί:

- Να σας δώσει άλλα φάρμακα για να αποτρέψει τις επιπλοκές και να μειώσει τα συμπτώματα.
- Να καθυστερήσει να σας δώσει την επόμενη δόση του Tecentriq.
- Να διακόψει τη θεραπεία σας με το Tecentriq.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Πριν από τη θεραπεία σας, ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Θα υποβληθείτε, επίσης, σε αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το συγκεκριμένο φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει γιατί οι επιδράσεις του Tecentriq στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα δεν είναι γνωστές.

Άλλα φάρμακα και Tecentriq

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων.

Κύηση και αντισύλληψη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, αν νομίζετε ότι είστε έγκυος ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος.
- Δεν θα σας δοθεί Tecentriq εάν είστε έγκυος, εκτός εάν ο γιατρός σας το θεωρήσει απαραίτητο. Αυτό συμβαίνει γιατί η επίδραση του Tecentriq στις εγκύους γυναίκες δεν είναι γνωστή - είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας.
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη,
 - ενώ παίρνετε θεραπεία με Tecentriq και
 - για 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση.
- Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε θεραπεία με Tecentriq, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Tecentriq περνά στο μητρικό γάλα. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε ή εάν πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με το Tecentriq.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tecentriq έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν νιώθετε κόπωση, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να νιώσετε καλύτερα.

3. Πώς να πάρετε το Tecentriq

Το Tecentriq θα σας χορηγηθεί από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του καρκίνου, στο νοσοκομείο ή την κλινική.

Πόσο Tecentriq να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.200 χιλιοστόγραμμα (mg) κάθε τρεις εβδομάδες.

Πώς να πάρετε το Tecentriq

Το Tecentriq χορηγείται στάγδην στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).

Η πρώτη σας έγχυση θα σας χορηγηθεί σε διάστημα 60 λεπτών.

- Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης.
- Εάν δεν παρουσιάσετε αντίδραση στην έγχυση κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, οι επόμενες εγχύσεις θα σας χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.

Πόσο διαρκεί η θεραπεία

Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας δίνει Tecentriq μέχρι να μην ωφελείστε άλλο από αυτό. Ωστόσο, μπορεί να διακοπεί εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελέσουν υπερβολικό πρόβλημα.

Εάν παραλείψετε δόση Tecentriq

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, προγραμματίστε αμέσως άλλο ραντεβού. Για να είναι απολύτως αποτελεσματική η θεραπεία, είναι σημαντικό να συνεχίσετε τις εγχύσεις.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tecentriq

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Tecentriq εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Αυτό έχει σημασία γιατί η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν επιδεινωθούν. Αυτό μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Μην προσπαθήσετε να το αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το Tecentriq:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- πυρετός
- ναυτία
- έμετος
- αίσθημα κόπωσης χωρίς ενέργεια (κόπωση)
- έλλειψη ενέργειας
- κνησμός του δέρματος
- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις
- εξάνθημα
- απώλεια όρεξης
- δύσπνοια

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- φλεγμονή των πνευμόνων
- χαμηλά επίπεδα οξυγόνου που μπορεί να προκαλέσουν δύσπνοια ως συνέπεια της φλεγμονής των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- πόνος στο στομάχι
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (εμφανίζονται στις εξετάσεις) - μπορεί να αποτελούν σημείο φλεγμονής του ήπατος
- δυσκολία στην κατάποση
- αιματολογικές εξετάσεις που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) ή νατρίου (υπονατρίαζα)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- υποδραστήριοι θυροειδείς αδένες (υποθυρεοειδισμός)
- αλλεργική αντίδραση (σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ή υπερευαισθησία)
- γριπώδης νόσος
- πόνος στους μύες και τα οστά
- ρίγη
- υπερδραστήριοι θυροειδείς αδένες (υπερθυρεοειδισμός)
- φλεγμονή των εντέρων
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, που μπορεί να προκαλέσει την ευκολότερη εμφάνιση εκχυμώσεων ή αιμορραγίας
- βουλωμένη μύτη (ρινική συμφόρηση)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- φλεγμονή του ήπατος
- φλεγμονή του παγκρέατος
- αιμωδία ή παράλυση - μπορεί να είναι εκδηλώσεις του συνδρόμου «Guillain Barré»
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει τη σπονδυλική στήλη και τον εγκέφαλο
- χαμηλά επίπεδα επινεφριδιακών ορμονών
- διαβήτης τύπου 1
- υψηλά επίπεδα λιπάσης - μπορεί να αποτελούν σημείο φλεγμονής του παγκρέατος (εμφανίζεται στις αιματολογικές εξετάσεις)

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα

- φλεγμονή του καρδιακού μυός
- φλεγμονή του εγκεφάλου
- μυασθένεια gravis - ασθένεια που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία
- φλεγμονή της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου

- υψηλά επίπεδα αμυλάσης - μπορεί να αποτελούν σημείο φλεγμονής του παγκρέατος (εμφανίζεται στις εξετάσεις)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν επιδεινωθούν, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tecentriq

Το Tecentriq θα φυλάσσεται από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική. Οι λεπτομέρειες φύλαξης έχουν ως εξής:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου με τη συντομογραφία ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να διατηρείται για περισσότερες από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8°C ή για 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tecentriq

- Η δραστική ουσία είναι η ατεζολιζουμάμπη. Κάθε mL περιέχει 60 mg ατεζολιζουμάμπης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.200 mg ατεζολιζουμάμπης (σε 20 mL).
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, κρυσταλλικό οξικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Tecentriq και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Tecentriq είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Είναι ένα διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά κίτρινο υγρό.

Το Tecentriq διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ηνωμένο Βασίλειο

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες για την αραίωση

Θα πρέπει να αναρροφηθούν από το φιαλίδιο είκοσι mL Tecentriq και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης όγκου 250 mL από PVC, πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυολεφίνη, που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Μετά από την αραίωση, ένα mL διαλύματος θα πρέπει να περιέχει περίπου 4,4 mg Tecentriq (1.200 mg/270 mL). Ο σάκος θα πρέπει να αναστραφεί απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα προκειμένου να αποφευχθεί ο αφρισμός. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ξένες ουσίες και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες μεταξύ του Tecentriq και των ενδοφλέβιων ασκών με επιφάνειες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυολεφίνη (PO). Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες με μεμβράνες φίλτρων στη γραμμή που αποτελούνται από πολυαιθερική σουλφόνη ή πολυσουλφόνη και σετ έγχυσης και άλλα βοηθήματα έγχυσης που αποτελούνται από PVC, PE, πολυβουταδιένιο ή πολυουρεθάνη. Η χρήση μεμβρανών φίλτρων στη γραμμή είναι προαιρετική.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για όχι περισσότερες από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή 24 ώρες σε £ 30 °C από το χρονικό σημείο της προετοιμασίας.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ή 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤ 25 °C)..

Τρόπος χορήγησης

Το Tecentriq είναι για ενδοφλέβια χρήση. Οι εγχύσεις του Tecentriq δεν πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Η αρχική δόση του Tecentriq πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών. Εάν η πρώτη έγχυση γίνεται ανεκτή, όλες οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.

Απόρριψη

Τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις