

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecentriq 1200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1200 mg atetsolitsumabia*.

Laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) yksi ml liuosta sisältää noin 4,4 mg atetsolitsumabia.

*Atetsolitsumabi on Fc-muunnettu, humanisoitu IgG1:n monoklonaalinen PD-L1-vasta-aine (anti-programmed death-ligand 1), joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon

- aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen tai
- jos sislplatiinin ei katsota sopivan potilaalle, ja potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on $\geq 5\%$ (ks. kohta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen. Jos kasvaimessa on EGFR-geenin aktivoiva mutaatio tai ALK-positiivinen mutaatio, potilaalle on pitänyt antaa myös kohdennettua hoitoa ennen Tecentriq-hoidon antamista (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin on aloitettava Tecentriq-hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden PD-L1-määritys

Aiemmin hoitamaton uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden hoito pitää valita validoidulla testillä varmistetun kasvainten PD-L1-ilmentymän perusteella (ks. kohta 5.1).

Annostus

Suosittelun Tecentriq-annos on 1200 mg laskimoon kolmen viikon välein.

Hoidon kesto

Tecentriq-hoitoa suositellaan jatkamaan, kunnes hoidosta ei ole enää kliinistä hyötyä (ks. kohta 5.1) tai kunnes ilmaantuu kestävästi haittavaikutuksia, jotka eivät ole hoidettavissa.

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos suunniteltu Tecentriq-annos jää antamatta, annos on annettava mahdollisimman pian. Suosituksena on, ettei potilas odota seuraavaa suunniteltua antoajankohtaa. Antoaikataulua on muutettava niin, että 3 viikon antoväli säilyy.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana

Tecentriq-annoksen pienentämistä ei suositella.

Annostelun siirtäminen tai hoidon lopettaminen (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8)

Taulukko 1. Ohjeet Tecentriq-annoksen muutoksiin

Immuneettiin liittyvä haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Pneumoniitti	Aste 2	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hepatiitti	Aste 2: (ALAT tai ASAT > 3–5x viitevälin yläraja [upper limit of normal, ULN] <i>tai</i> veren bilirubiinipitoisuus > 1,5- 3x ULN)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4: (ALAT tai ASAT > 5x ULN <i>tai</i> veren bilirubiinipitoisuus > 3x ULN)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Koliitti	Asteen 2 tai 3 ripuli (pahentunut lähtötilanteesta ≥ 4 ulostuskertaa/vrk) <i>tai</i> oireinen koliitti	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.

Immuneettiin liittyvä haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
	Asteen 4 ripuli tai koliitti (hengenvaarallinen, kiireellinen hoito aiheellista)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hypotyreoosi tai hypertyreoosi	Oireinen	Keskeytä Tecentriq-hoito <i>Hypotyreoosi:</i> Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet saadaan hallintaan kilpirauhasen korvaushoidolla ja TSH-pitoisuudet pienenevät. <i>Hypertyreoosi:</i> Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet saadaan hallintaan tyreostaattisella lääkevalmisteella ja kilpirauhasen toiminta paranee.
Lisämunuaisenvajaatoiminta	Oireinen	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon ja potilaan tila on korvaushoidon avulla vakaa.
Hypofysiitti	Aste 2 tai 3	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon ja potilaan tila on korvaushoidon avulla vakaa.
	Aste 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Tyypin 1 diabetes mellitus	Asteen 3 tai 4 hyperglykemia (paastotilan glukoosipitoisuus > 250 mg/dl eli 13,9 mmol/l)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun diabetes on saatu insuliinikorvaushoidolla hyvään hoitotasapainoon.
Infuusioon liittyvät reaktiot	Aste 1 tai 2	Hidasta infuusionopeutta tai keskeytä infuusion anto. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma on korjautunut.
	Aste 3 tai 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.

Immuniteettiin liittyvä haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Ihottuma	Aste 3	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun ihottuma on hävinnyt ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis, Guillain-Barré oireyhtymä ja meningoenkefaliitti	Kaikki vaikeusasteet	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Haimatulehdus	Asteen 3 tai 4 seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuden suureneminen (> 2,0x ULN) tai asteen 2 tai 3 haimatulehdus	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuus korjautuu 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 tai haimatulehduksen oireet ovat hävinneet ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Asteen 4 tai minkä tahansa vaikeusasteen toistuva haimatulehdus	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Sydänlihastulehdus	Aste 2	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Asteet 3 ja 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Muut immuniteettiin liittyvät haittavaikutukset	Aste 2 tai aste 3	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutukset vähenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0–1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 4 tai toistuva aste 3	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi (paitsi jos kyseessä on hormonikorvaushoidolla hoitotasapainossa pysyvä umpierityssairaus)

Huom.: Toksisuuden vaikeusasteet perustuvat National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4.) -luokitukseen

Tecentriq-hoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti ja heille on kerrottava Tecentriq-hoidon riskeistä (ks. myös pakkausseloste).

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Tecentriq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

≥ 65-vuotiaiden potilaiden Tecentriq-annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat liian suppeita, jotta tästä potilasryhmästä voitaisiin tehdä päätelmiä.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa. Tecentriq-valmistetta ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykyluokka ≥ 2

ECOG-suorituskykyluokan ≥ 2 potilaita ei otettu mukaan uroteelikarsinooman toisen linjan hoitoa eikä ei-pienisoluista keuhkosyöpää koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Antotapa

Tecentriq annetaan laskimoon. Infuusioita ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Ensimmäinen Tecentriq-annos on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää hyvin ensimmäisen infuusion, seuraavat infuusiot voidaan antaa 30 minuutin kestoisina.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ja käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atetsolitsumabille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalle annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi potilastietoihin biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi.

Useimmat atetsolitsumabihoidon aikana esiintyneet immunitettiin liittyneet haittavaikutukset korjautuivat, kun atetsolitsumabihoito keskeytettiin ja aloitettiin kortikosteroidi- ja/tai tukihoido. Useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään vaikuttavia immunitettiin liittyviä haittavaikutuksia on havaittu. Atetsolitsumabin immunitettiin liittyviä haittavaikutuksia voi ilmaantua viimeisen atetsolitsumabiannoksen jälkeen.

Epäiltäessä immunitettiin liittyviä haittavaikutuksia on tehtävä perusteelliset tutkimukset syyn varmistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella atetsolitsumabihoito on keskeytettävä, ja potilaalle on annettava kortikosteroideja. Kun haittavaikutus lievenee asteeseen ≤ 1, kortikosteroidihoito on lopetettava vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Kliinisistä tutkimuksista saadut suppeat tiedot potilaista, joiden immunitettiin liittyviä haittavaikutuksia ei saatu hallintaan systemisesti käytetyillä kortikosteroideilla, osoittavat, että muiden systemisten immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä voidaan harkita.

Atetsolitsumabin käyttö on lopetettava pysyvästi, jos jokin asteen 3 immuniiteettiin liittyvä haittavaikutus uusiutuu tai jos ilmaantuu jokin asteen 4 immuniiteettiin liittyvä haittavaikutus, lukuun ottamatta umpierityssairauksia, jotka ovat hormonikorvaushoidolla hoitotasapainossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Immuniiteettiin liittyvä pneumoniitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu pneumoniittitapauksia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää tarkkailla pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Asteen 2 pneumoniitin yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa prednisonihoito annoksilla 1-2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 3 tai 4 pneumoniitin yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuniiteettiin liittyvä hepatiitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu hepatiittitapauksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää tarkkailla hepatiitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT), alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja bilirubiinipitoisuuksia pitää seurata ennen atetsolitsumabihoiton aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana sekä kliinisen arvion perusteella tarpeen mukaan.

Jos potilaan asteen 2 tapahtuma (ALAT tai ASAT $> 3-5$ x ULN tai veren bilirubiinipitoisuus $> 1,5-3$ x ULN) jatkuu pidempään kuin 5-7 päivää, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa prednisonihoito annoksilla 1-2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos tapahtuma lievenee asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana.

Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 3 tai asteen 4 tapahtumien (ALAT tai ASAT $> 5,0$ x ULN tai veren bilirubiinipitoisuus > 3 x ULN) ilmaantuessa atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Immuniiteettiin liittyvä koliitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu ripulia ja koliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata koliitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää, jos potilaalla on asteen 2 tai 3 ripulia (pahentunut lähtötilanteesta ≥ 4 ulostuskertaa/vrk) tai koliitti (oireinen). Jos oireet jatkuvat asteen 2 ripulin tai koliitin yhteydessä > 5 päivää tai uusiutuvat, potilaalle on aloitettava hoito prednisoniannoksilla 1-2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos potilaalla on asteen 3 ripuli tai koliitti, hänelle on aloitettava laskimoon annettava kortikosteroidihoito (1-2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, aloitetaan hoito prednisoniannoksilla 1-2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 4 (hengenvaarallisen, kiireellistä hoitoa vaativan) ripulin tai koliitin ilmetessä atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Immuneettiin liittyvät umpierityssairaudet

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu hypotyreoosia, hypertyreosia, lisämunuaisten vajaatoimintaa, hypofysiittiä ja tyypin 1 diabetes mellitusta, myös diabeettista ketoasidoosia (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata umpierityssairauksien kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kilpirauhasen toimintaa pitää seurata ennen atetsolitsumabihoitoa sekä säännöllisesti hoidon aikana. Jos potilaalla on kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeavuuksia ennen hoitoa, potilaalle on harkittava tarkoituksenmukaista hoitoa.

Jos kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeavuudet ovat oireettomia, potilaalle voidaan antaa atetsolitsumabihoitoa. Jos potilaalla on oireinen hypotyreoosi, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa tarpeen mukaan kilpirauhashormonin korvaushoito. Pelkkä hypotyreoosi voidaan hoitaa korvaushoidolla ilman kortikosteroideja. Jos potilaalla on oireinen hypertyreosi, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa tarpeen mukaan hoito tyreostaattisella lääkevalmisteella. Kun oireet ovat hallinnassa ja kilpirauhasen toiminta paranee, atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa.

Jos potilaalla on oireinen lisämunuaisten vajaatoiminta, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1- 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, hoitoa pitää jatkaa prednisoniannoksilla 1- 2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Hoitoa voidaan jatkaa, jos oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa ja potilaan tila on korvaushoidolla (tarvittaessa) vakaa.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen 2 tai asteen 3 hypofysiitti, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1-2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa), ja tarvittaessa pitää aloittaa hormonikorvaushoito. Kun oireet lievenevät, hoitoa jatketaan prednisoniannoksilla 1-2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Hoitoa voidaan jatkaa, jos oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa ja potilaan tila on korvaushoidolla (tarvittaessa) vakaa. Jos ilmaantuu asteen 4 hypofysiitti, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Tyypin 1 diabetekseen pitää aloittaa insuliinihoito. Jos potilaalla on asteen ≥ 3 hyperglykemia (paastotilan glukoosipitoisuus > 250 mg/dl eli 13,9 mmol/l), atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos diabetes on saatu insuliinikorvaushoidolla hyvään hoitotasapainoon.

Immuneettiin liittyvä meningoencefaliitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu meningoencefaliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata meningiitin tai enkefaliitin kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Atetsolitsumabihoito on minkä tahansa asteen meningiitin tai enkefaliitin yhteydessä lopetettava pysyvästi. Potilaalle pitää aloittaa laskimoon annettava kortikosteroidihoito (1- 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet ovat hävinneet, hoitoa jatketaan prednisoniannoksilla 1- 2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla.

Immuneettiin liittyvät neuropatiat

Atetsolitsumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu myasteenista oireyhtymää/myasthenia gravista tai Guillain-Barrén oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen. Potilasta pitää seurata motorisen ja sensorisen neuropatian oireiden havaitsemiseksi.

Jos potilaalle ilmaantuu minkä tahansa asteen myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis tai Guillain–Barrén oireyhtymä, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi. Systemisen kortikosteroidihoidon aloittamista (prednisoniannoksina 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavaa hoitoa) pitää harkita.

Immuneettiin liittyvä haimatulehdus

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu haimatulehduksia, mukaan lukien suurentuneita seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuuksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata tarkoin akuuttiin haimatulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen ≥ 3 suurentuneita seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuksia ($> 2x$ ULN) tai asteen 2 tai 3 haimatulehdus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, hoitoa pitää jatkaa prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, kun seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuus korjautuu 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 tai haimatulehduksen oireet ovat hävinneet ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 4 tai minkä tahansa asteen toistuvan haimatulehduksen yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuneettiin liittyvä sydänlihastulehdus

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu sydänlihastulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata sydänlihastulehduksen oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Jos potilaalla on asteen 2 sydänlihastulehdus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa systeminen kortikosteroidihoito annoksina 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito. Atetsolitsumabihoitoa voi jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidihoidon annos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 sydänlihastulehdus, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu infuusioon liittyneitä reaktioita (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on asteen 1 tai 2 infuusioon liittyvä reaktio, infuusionopeutta pitää hidastaa tai hoito pitää keskeyttää. Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 infuusioon liittyvä reaktio, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi. Jos potilaalla on asteen 1 tai 2 infuusioon liittyvä reaktio, atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa tarkassa seurannassa. Esilääkitystä antipyreeteillä ja antihistamiinilla voidaan harkita.

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli seuraavia sairauksia: aiemmin sairastettu autoimmuunisairaus, aiemmin sairastettu pneumoniitti, aktiivisia etäpesäkkeitä aivoissa, HIV, hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen tuloa rokotuksen elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävällä rokotteella, 4 viikon kuluessa systeemisiä immuneettia stimuloivia aineita tai 2 viikon kuluessa systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden lähtötilanteen suorituskykyluokka oli ≥ 2 (lukuun ottamatta tutkimuksen GO29293 [Invigor210] kohorttia 1, johon otettiin mukaan sisplatiinihoitoon soveltumatonta uroteelikarsinoomaa sairastavia potilaita ja johon mukaan otettujen potilaiden lähtötilanteen suorituskykyluokka sai olla ≥ 2) (ks. kohta 5.1).

Koska atetsolitsumabin käytöstä näille potilasjoukoille ei ole tietoja, sen käytössä pitää olla varovainen, ja käytön pitää perustua potilaan hyöty-riskitasapainon tarkkaan arviointiin.

Atetsolitsumabin käyttö aiemmin hoitamaton uroteelikarsinoomaa sairastaville potilaille, joille sisplatiinihoidon ei katsota sopivan

IMvigor210-tutkimuksen kohortin 1 tutkimuspotilasjoukon sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa ja ennuste olivat yleisesti ottaen verrannolliset klinikan niihin potilaisiin nähden, joille sisplatiinin ei katsottu sopivan, mutta jotka soveltuivat karboplatiinipohjaiseen yhdistelmäsolunsalpaajahoitoon. Siitä potilaiden osajoukosta, jolle ei sovi mikään solunsalpaajahoito, ei ole riittävästi tietoa, joten näiden potilasryhmien atetsolitsumabihoidossa pitää olla varovainen ja sen pitää perustua mahdollisen riski-hyötytasapainon tarkkaan yksilölliseen arviointiin.

Potilaskortti

Kaikkien Tecentriq-valmistetta määrävien lääkkeiden on tutustuttava lääkäreille tarkoitettuihin ohjeisiin ja hoito-ohjeisiin. Lääkettä määrävän lääkärin on kerrottava potilaalle Tecentriq-hoidon riskeistä. Potilaalle annetaan potilaskortti, ja potilasta kehoitetaan pitämään sitä aina mukana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Atetsolitsumabilla ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Atetsolitsumabi poistuu verenkierrosta kataboloitumalla, joten metabolisia lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei oletettavasti esiinny.

Systeemisten kortikosteroidien tai immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä pitää välttää ennen atetsolitsumabihoidon aloittamista, koska ne saattavat häiritä atetsolitsumabin farmakodynaamista aktiivisuutta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immunosuppressiivisia lääkkeitä voidaan kuitenkin käyttää atetsolitsumabihoidon aloittamisen jälkeen immunitettiin liittyvien haittavaikutusten hoitoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä atetsolitsumabihoidon aikana ja viisi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja atetsolitsumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Atetsolitsumabilla ei ole tehty kehitystä ja lisääntymistä koskevia tutkimuksia. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että PD-L1/PD-1-reitin estyminen hiiren tiineysmallissa voi aiheuttaa immunitettiin liittyvän kehittyvän sikiön hylkimisreaktion, mikä johtaa sikiön kuolemaan (ks. kohta 5.3). Nämä tulokset osoittavat vaikutusmekanismiin perustuvan mahdollisen riskin, että atetsolitsumabin raskaudenaikaisesta käytöstä voi aiheutua sikiölle haittaa, mukaan lukien keskenmenojen ja kuolleena syntyneisyyden lisääntymistä.

Ihmisen G1-immunoglobuliinien (IgG1) tiedetään läpäisevän istukkaesteen, ja koska atetsolitsumabi on IgG1, atetsolitsumabi voi näin ollen kulkeutua äidistä kehittyvään sikiöön.

Atetsolitsumabia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa atetsolitsumabilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö atetsolitsumabi ihmisen rintamaitoon. Atetsolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, ja sitä oletetaan olevan ensimaidossa sekä maidossa myöhemminkin pieninä pitoisuuksina. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tecentriq-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Atetsolitsumabin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Atetsolitsumabilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia, mutta 26 viikkoa kestäneessä toistuvaisannosten toksisuutta koskeneessa tutkimuksessa atetsolitsumabi vaikutti kuukautiskiertoon altistuksella (AUC), jonka arvioitiin olevan noin kuusinkertainen verrattuna altistukseen (AUC) suositusannoksia saaneilla potilailla. Tällainen vaikutus oli korjautuva (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia miesten lisääntymiselimiin ei todettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tecentriq-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla on uupumusta, hän ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ennen kuin oireet häviävät (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tecentriq-valmisteen turvallisuus perustuu 2 160 metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa tai ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavan potilaan yhdistettyihin tietoihin. Yleisimmät haittavaikutukset olivat uupumus (35,4 %), heikentynyt ruokahalu (25,5 %), pahoinvointi (22,9 %), hengenahdistus (21,8 %), ripuli (18,6 %), ihottuma (18,6 %), kuume (18,6 %), oksentelu (15,0 %), nivelkipu (14,2 %), voimattomuus (13,8 %) ja kutina (11,3 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheysluokan mukaisesti. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Yhteenveto haittavaikutuksista Tecentriq-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla

Veri ja imukudos	
Yleinen	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	yliherkkyys
Umpieritys	
Yleinen	hypotyreoosi ^a , hypertyreoosi ^b
Melko harvinainen	diabetes mellitus ^c , lisäkilpirauhasen vajaatoiminta ^d
Harvinainen	hypofysiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	heikentynyt ruokahalu
Yleinen	hypokalemia, hyponatremia
Hermosto	
Melko harvinainen	Guillain–Barrén oireyhtymä ^e , ei-infektiivinen meningiitti ^f
Harvinainen	ei-infektiivinen enkefaliitti ^g , myasteeninen oireyhtymä ^h
Sydän	
Harvinainen	sydänlihastulehdus ^h
Verisuonisto	
Yleinen	hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	hengenahdistus
Yleinen	pneumoniitti ⁱ , hypoksia, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Yleinen	vatsakipu, koliitti ^j , nielemishäiriöt
Melko harvinainen	haimatulehdus ^k , suurentunut lipaasipitoisuus
Harvinainen	suurentunut amylaasipitoisuus
Maksa ja sappi	
Yleinen	suurentunut ASAT-pitoisuus, suurentunut ALAT-pitoisuus
Melko harvinainen	hepatiitti ^l
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	ihottuma ^m , kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	nivelkipu
Yleinen	luusto- ja lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	kuume, uupumus, voimattomuus
Yleinen	infuusioon liittyvät reaktiot, influenssan kaltainen sairaus, vilunväreet

^a Sisältää hypotyreoosia, suurentunutta veren tyreotropiinipitoisuutta, kilpirauhastulehdusta, pienentynyttä veren tyreotropiinipitoisuutta, myksedeemaa, poikkeavuuksia kilpirauhasen toimintakokeissa, akuuttia kilpirauhastulehdusta, pienentynyttä tyreotropiinipitoisuutta koskevat raportit.

^b Sisältää hypertyreoosia, suurentunutta veren tyreotropiinipitoisuutta, kilpirauhastulehdusta, pienentynyttä veren tyreotropiinipitoisuutta, endokriinistä silmäoireyhtymää, eksoftalmusta, poikkeavuuksia kilpirauhasen toimintakokeissa, akuuttia kilpirauhastulehdusta ja pienentynyttä tyreotropiinipitoisuutta koskevat raportit.

^c Sisältää diabetes mellitusta ja tyypin 1 diabetes mellitusta koskevat raportit.

^d Sisältää lisämunuaisten vajaatoimintaa, primaaria lisämunuaisten vajaatoimintaa ja Addisonin tautia koskevat raportit.

^e Sisältää Guillain–Barrén oireyhtymää ja demyelinoivaa polyneuropatiaa koskevat raportit.

^f Sisältää meningiittia koskevat raportit.

^g Sisältää enkefaliittia koskevat raportit.

^h Raportoitu muissa kuin metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa ja ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa. Esiintyvyys perustuu altistukseen kaikissa kliinisissä atetsolitsumabitutkimuksissa 8000 potilaalla.

ⁱ Sisältää pneumoniittia, keuhkoinfiltraatiota, bronkioliittia, interstiaalista keuhkosairautta, sädepneumoniittia koskevat raportit.

^j Sisältää koliittia, autoimmunikoliittia, iskeemistä koliittia, mikroskooppista koliittia koskevat raportit.

^k Sisältää haimatulehdusta ja akuuttia haimatulehdusta koskevat raportit.

^l Sisältää autoimmunihepatiittia, hepatiittia, akuuttia hepatiittia koskevat raportit.

^m Sisältää aknea, ekseemaa, eryteemaa, silmäluomien punoitusta, erythema multiformea, kesivää ihottumaa, silmäluomien ihottumaa, follikuliittia, furunkkelia, dermatiittia, aknetyypistä dermatiittia, allergista dermatiittia, rakkulaista dermatiittia, eksofoliativista dermatiittia, lääkeainehottumaa, käsi-jalkaoireyhtymää, ihottumaa, erytematoottista ihottumaa, yleistynyttä ihottumaa, makulaarista ihottumaa, makulopapulaarista ihottumaa, papulaarista ihottumaa, papuloskvamootista ihottumaa, kutisevaa ihottumaa, pustulaarista ihottumaa, seborrooista dermatiittia, ihon hilseilyä, ihotoksisuutta, ihon haavaumia, toksista ihottumaa koskevat raportit.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot kuvaavat kliinisissä tutkimuksissa atetsolitsumabille altistuneiden kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.1). Näiden haittavaikutusten hoito-ohjeet ovat kohdissa 4.2 ja 4.4.

Immunitettiin liittyvä pneumoniitti

Pneumoniittia esiintyi 3,1 %:lla (68/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. 68 potilaasta yhdellä oli kuolemaan johtanut tapahtuma. Ajan mediaani pneumoniitin ilmaantumiseen oli 3,5 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 20,5 kuukauteen). Pneumoniitin keston mediaani oli 1,5 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 15,1+ kuukauteen, jossa + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Pneumoniitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 10 (0,5 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut pneumoniitti todettiin 1,6 %:lla (34/2 160) atetsolitsumabihoitoa saaneista potilaista.

Immunitettiin liittyvä hepatiitti

Hepatiittia esiintyi 0,3 %:lla (7/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Ajan mediaani hepatiitin ilmaantumiseen oli 1,1 kuukautta (vaihteluväli 9 päivästä 7,9 kuukauteen). Hepatiitin keston mediaani oli 1 kuukausi (vaihteluväli 9 päivästä 1,9+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Hepatiitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 2 (< 0,1 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut hepatiitti todettiin 0,2 %:lla (5/2 160) atetsolitsumabihoitoa saaneista potilaista.

Immunitettiin liittyvä koliitti

Koliittia esiintyi 1,1 %:lla (23/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Ajan mediaani koliitin ilmaantumiseen oli 4 kuukautta (vaihteluväli 15 päivästä 15,2 kuukauteen). Koliitin keston mediaani oli 1,4 kuukautta

(vaihteluväli 3 päivästä 17,8+ kuukauteen, jossa + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Koliitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 5 (0,2 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut koliitti todettiin 0,5 %:lla (10/2 160) atetsolitsumabia saaneista potilaista.

Immunitettiin liittyvät umpierityssairaudet

Hypotyreoosia esiintyi 4,7 %:lla (101/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Ajan mediaani hypotyreoosin ilmaantumiseen oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli 15 päivästä 31,3 kuukauteen). Hypertyreoosia esiintyi 1,7 %:lla (36/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Ajan mediaani hypertyreoosin ilmaantumiseen oli 3,5 kuukautta (vaihteluväli 21 päivästä 31,3 kuukauteen).

Lisämunuaisten vajaatoimintaa esiintyi 0,3 %:lla (7/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Ajan mediaani lisämunuaisten vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 5,7 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 19 kuukauteen). Kortikosteroidihoitoa vaatinut lisämunuaisten vajaatoiminta todettiin 0,3 %:lla (6/2 160) atetsolitsumabia saaneista potilaista.

Hypofysiittiä esiintyi < 0,1 %:lla (1/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Aika hypofysiitin ilmaantumiseen oli tällä potilaalla 13,7 kuukautta.

Diabetes mellitus kehittyi 0,3 %:lle (6/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Aika diabeteksen kehittymiseen vaihteli 3 päivästä 6,5 kuukauteen. Diabetes mellitus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 1 (< 0,1 %) potilaalla.

Immunitettiin liittyvä meningoencefaliitti

Meningiitti ilmaantui 0,1 %:lle (3/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Aika meningiitin ilmaantumiseen vaihteli 15 päivästä 16 päivään. Kaikki kolme potilasta tarvitsi kortikosteroidihoitoa, ja atetsolitsumabihoido oli lopetettava.

Enkefaliitti ilmaantui < 0,1 %:lle (2/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Aika enkefaliitin ilmaantumiseen oli 14 päivää ja 16 päivää. Enkefaliitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen yhdellä (< 0,1 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut enkefaliitti todettiin < 0,1 %:lla (1/2 160) atetsolitsumabia saaneista potilaista.

Immunitettiin liittyvät neuropatiat

Guillain–Barrén oireyhtymää ja demyelinoivaa polyneuropatiaa kehittyi 0,2 %:lle (5/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Ajan mediaani näiden tapahtumien kehittymiseen oli 7 kuukautta (vaihteluväli 18 päivästä 8,1 kuukauteen). Keston mediaani oli 4,6 kuukautta (0+ päivästä 8,3+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Guillain–Barrén oireyhtymä johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen yhdellä potilaalla (< 0,1 %). Kortikosteroidihoitoa vaatinut Guillain–Barrén oireyhtymä todettiin < 0,1 %:lla (2/2 160) atetsolitsumabia saaneista potilaista.

Myasteeninen oireyhtymä

Myasthenia gravis ilmaantui useita eri kasvaintyyppisiä koskeneissa kliinisissä atetsolitsumabitutkimuksissa < 0,1 %:lle (4/6 000) potilaista. Aika myasthenia gravisin ilmaantumiseen oli 20 päivästä 4 kuukauteen. Kaikki neljä potilasta lopetti atetsolitsumabihoidon. Kortikosteroidihoitoa vaatinut myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis ilmaantui < 0,1 %:lle (3/6 000) atetsolitsumabia saaneista potilaista.

Immunitettiin liittyvä haimatulehdus

Haimatulehdus, mukaan lukien suurentuneita amylaasi- ja lipaasipitoisuuksia, ilmaantui 0,5 %:lle (10/2 160) atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista. Ajan mediaani näiden ilmaantumiseen oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli 9 päivästä 16,9 kuukauteen). Niiden keston mediaani oli 19 päivää (vaihteluväli 3 päivästä 11,2+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Kortikosteroidihoitoa vaatinut haimatulehdus todettiin < 0,1 %:lla (2/2 160) atetsolitsumabia saaneista potilaista.

Immunitettiin liittyvä sydänlihastulehdus

Sydänlihastulehdusta esiintyi < 0,1 %:lla (2/8 000) potilaista kaikissa kliinisissä atetsolitsumabitutkimuksissa, jotka koskivat monentyppisiä kasvaimia. Aika sydänlihastulehduksen ilmenemiseen oli 18 vuorokautta ja 33 vuorokautta. Kumpikin potilas tarvitsi kortikosteroidihoitoa ja lopetti atetsolitsumabihoidon.

Immunogeenisuus

Tutkimuksessa IMvigor210 potilaista 43,9 %:lla todettiin yhtenä tai useana ajankohtana annoksen jälkeen atetsolitsumabin vasta-aineiden suhteen positiivinen testitulos. Tutkimuksessa OAK (GO28915) hoidosta aiheutuneita vasta-aineita todettiin 30,4 %:lla potilaista. Positiivisella vasta-ainetestituloksella ei kaiken kaikkiaan näyttänyt olevan kliinisesti oleellista vaikutusta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen.

Neutraloivien vasta-aineiden mahdollisia vaikutuksia koskevien päätelmien tekemiseksi ei ole tietoja saatavissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Atetsolitsumabiyliannoksesta ei ole tietoa.

Yliannoksen saanutta potilasta on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja oireiden tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet. ATC-koodi: **ei vielä määritetty**.

Vaikutusmekanismi

PD-L1 (programmed death-ligand 1) saattaa ilmentyä kasvainsolujen ja/tai kasvaimen infiltroivien immuunisolujen pinnalla. Kasvaimen mikroympäristössä se voi osaltaan estää immuunivastetta kasvainta vastaan. PD-L1:n sitoutuminen T-solujen ja antigeeniä esittelevien solujen pinnalla oleviin PD-1- ja B7.1-reseptoreihin hillitsee sytotoksisten T-solujen aktiivisuutta, T-solujen proliferaatiota ja sytokiini tuotantoa.

Atetsolitsumabi on Fc-muunnettu, humanisoitu G1-immunoglobuliinin (IgG1) monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu suoraan PD-L1:een ja aiheuttaa PD-1- ja B7.1-reseptorien kaksoiseston, jolloin immuunivaste estyy PD-L1/PD-1-välitteisesti. Tällöin myös kasvaimen kasvua estävä immuunivaste

aktivoituu uudelleen indusoimatta solujen vasta-aineriippuvaista sytotoksisuutta. Atetsolitsumabi säästää PD-L2:n ja PD-1:n välisen vuorovaikutuksen eikä PD-L2/PD-1-välitteinen estosignaalointi siten esty.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hoidon kesto

Aiemmin hoitamattomien potilaiden Tecentriq-hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemiseen saakka. Pivotaalitutkimuksissa aiempaa hoitoa saaneiden potilaiden Tecentriq-hoitoa voitiin jatkaa, kunnes siitä ei enää ollut kliinistä hyötyä. Kliininen hyöty määriteltiin seuraavien kriteerien mukaan:

- taudin etenemisen yksiselitteisesti osoittavien oireiden ja löydösten (laboratorioarvojen huononeminen [esim. hyperkalsemian ilmaantuminen tai paheneminen] mukaan lukien) poissaolo
- ei ECOG-suorituskyvyn heikkenemistä
- kasvainten etenemättömyys kriittisillä anatomisilla alueilla (esim. leptomeningeaalinen sairaus), joilla ne eivät ole helposti hoidettavissa ja stabiloitavissa tutkimussuunnitelmassa sallituilla lääketieteellisillä toimenpiteillä ennen toistuvaa antoa
- tutkijan arvion mukaan näyttö kliinisestä hyödystä.

Uroteelikarsinooma

IMvigor211 (GO29294): Satunnaistettu tutkimus paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa

Vaiheen III avoimessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (IMvigor211) arvioitiin atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta solunsalpaajahoitoon verrattuna (tutkijan valinnan mukaan vinfluniini, dosetakseli tai paklitakseli) potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinooma, joka eteni platinaa sisältäneen hoidon aikana tai jälkeen. Tähän tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus, aktiivisia tai kortikosteroidiriippuvaisia aivometastaaseja, jotka olivat saaneet 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen tuloa elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävää rokotetta, 4 viikon kuluessa systeemisiä immuniteettia stimuloivia aineita tai 2 viikon kuluessa ennen tutkimukseen tuloa systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita. Kasvain arvioitiin ensimmäisten 54 viikon aikana 9 viikon välein ja tämän jälkeen 12 viikon välein. Kasvainnäytteistä tutkittiin prospektiivisesti PD-L1:n ilmentyminen kasvainta infiltroivissa immuunisoluissa, ja tulosten perusteella määriteltiin PD-L1:n ilmentymistä koskevat osajoukot jäljempänä kuvattuihin analyyseihin.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 931 potilasta. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko atetsolitsumabia tai solunsalpaajahoitoa. Satunnaistaminen ositettiin solunsalpaajahoidon (vinfluniini vs. taksaani), PD-L1:n ilmentymisen immuunisoluissa (< 5 % vs. ≥ 5 %), ennustetta koskevien riskitekijöiden lukumäärän (0 vs. 1–3) ja maksametastaasien (kyllä vs. ei) perusteella. Ennustetta koskevia riskitekijöitä olivat aika aiemmasta solunsalpaajahoidosta < 3 kuukautta, ECOG-suorituskykyluokka > 0 ja hemoglobiinipitoisuus < 100 g/l.

Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksina 1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein. Atetsolitsumabiannosta ei saanut pienentää. Potilaat saivat hoitoa, kunnes kliinistä hyötyä ei tutkijan arvion mukaan enää todettu tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Vinfluniinia annettiin 320 mg/m² infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Paklitakselia annettiin 175 mg/m² 3 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Dosetakselia annettiin 75 mg/m² infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Kaikkien hoitoa saaneiden potilaiden hoidon keston mediaani oli atetsolitsumabihaarassa 2,8 kuukautta, vinfluniini- ja paklitakselihaarassa 2,1 kuukautta ja dosetakselihaarassa 1,6 kuukautta.

Primaarianalyysin potilasjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 31–88), ja 77,1 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (72,1 %). Solunsalpaajahaarassa 53,9 % potilaista sai vinfluniinia, 71,4 %:lla potilaista oli vähintään yksi huonon ennusteen riskitekijä ja 28,8 %:lla oli lähtötilanteessa maksametastaaseja. Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (45,6 %) tai 1 (54,4 %). Potilaista 71,1 %:lla kasvaimen ensisijainen sijaintikohta oli virtsarakko, ja 25,4 %:lla potilaista oli ylempien virtsateiden uroteelikarsinooma. Potilaista 24,2 % oli saanut aiemmin ainoastaan platinaa sisältänyttä adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoa, ja sairaus oli edennyt 12 kuukauden kuluessa.

Tutkimuksen IMvigor211 ensisijainen tehon päätetapahtuma on kokonaiselossaolo (overall survival, OS). Tutkijan RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) -kriteerien perusteella arvioimat toissijaiset tehon päätetapahtumat ovat kokonaisvasteisuus (objective response rate, ORR), taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) ja vasteen kesto (duration of response, DOR). Kokonaiselossaolon vertailu hoitohaaran ja kontrollihaaran välillä IC2/3-, IC1/2/3- ja hoitoaikeen mukaisessa (Intention-to-treat eli PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat) potilasjoukossa testattiin hierarkkisesti määritellyllä sekvenssimenetelmällä, joka perustuu ositettuun log-rank-testiin kaksitahaisen testauksen 5 %:n merkitsevyystasolla seuraavasti: 1. vaihe IC2/3-potilasjoukko, 2. vaihe IC1/2/3-potilasjoukko, 3. vaihe PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat. Kunkin 2. ja 3. vaiheen kokonaiselossaolon tilastollinen merkitsevyys testattiin varsinaisesti vain, jos edellisen vaiheen tulos oli tilastollisesti merkitsevä.

Seurantavaiheen elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 17 kuukautta. Tutkimuksen IMvigor211 ensisijainen analyysi ei saavuttanut kokonaiselossaoloa koskevaa ensisijaista päätetapahtumaa. Atetsolitsumabista ei osoitettu tilastollisesti merkitsevää hyötyä elossaolon suhteen verrattuna solunsalpaajahoitoa aiemmin saaneisiin paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastaviin potilaisiin. Ennalta määritellyn hierarkkisen testausjärjestyksen mukaisesti IC2/3-potilasjoukko testattiin ensimmäisenä, ja kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,87 (95 %:n luottamusväli: 0,63, 1,21; elossaolon mediaani atetsolitsumabihoidossa 11,1 kuukautta vs. solunsalpaajahoidossa 10,6 kuukautta). Ositetun log-rank-testin p-arvo oli 0,41 eikä tämän potilasjoukon tuloksia siten katsottu tilastollisesti merkitseviksi. Näin ollen IC1/2/3-potilasjoukon tai PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaolon tilastollista merkitsevyyttä ei voitu testata, ja näiden analyysien tulokset katsottiin eksploratiivisiksi. Yhteenveto PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden keskeisistä tuloksista esitetään taulukossa 3. PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrä esitetään kuvassa 1.

Taulukko 3. Yhteenvedo hoidon tehosta PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomilla potilailla tutkimuksessa IMvigor211

Tehon päätetapahtuma	Atetsolitsumabi (n = 467)	Solunsalpaajahoito (n = 464)
Ensisijainen tehon päätetapahtuma		
Kokonaiselossaolo		
Kuolemien lkm (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kuukautta)	8,6	8,0
95 %:n luottamusväli	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Ositettu [‡] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,85 (0,73, 0,99)	
p-arvo**	0,0378	
12 kuukauden kokonaiselossaolo(%)*	39,2 %	32,4 %
Toissijaiset ja eksploraatiiviset päätetapahtumat		
Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1)		
Tapahtumien lkm (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kuukautta)	2,1	4,0
95 %:n luottamusväli	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	1,10 (0,95, 1,26)	
Tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (RECIST v1.1)	n = 462	n = 461
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 %:n luottamusväli	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Stabiilin taudin saavuttaneiden lkm (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
Tutkijan arvioima vasteen kesto (RECIST v1.1)	n = 62	n = 62
Mediaani kuukausina***	21,7	7,4
95 %:n luottamusväli	13,0, 21,7	6,1, 10,3

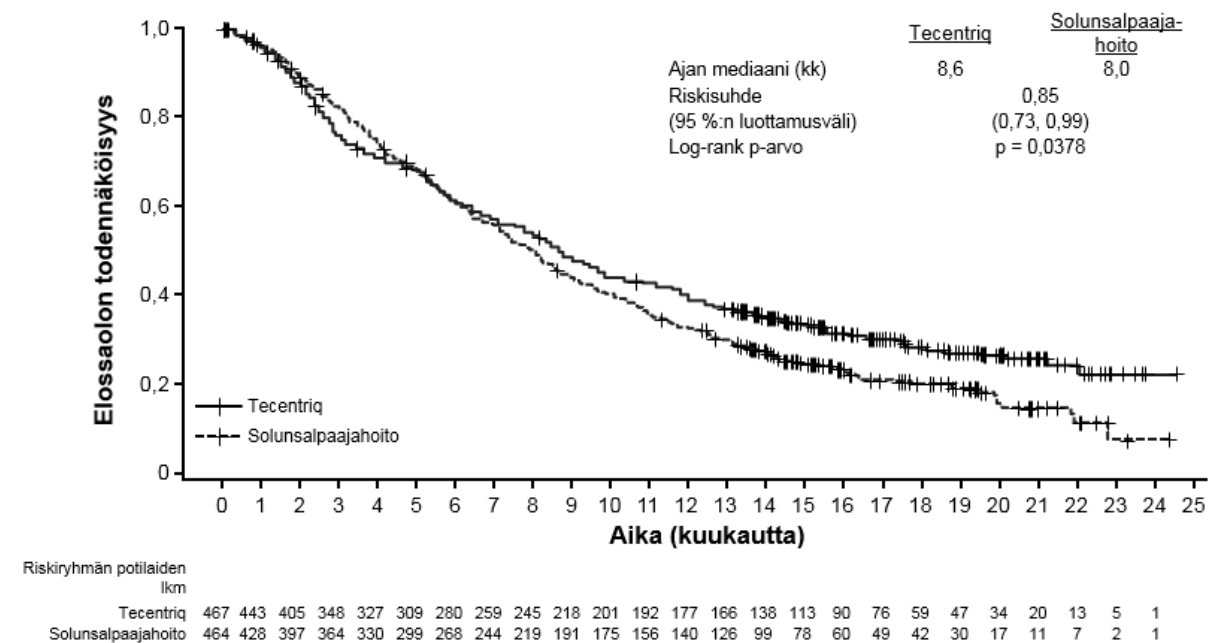
* Perustuu Kaplan–Meierin estimaattiin

‡ Ositettu solunsalpaajahoidon (vinfluniini vs. taksaani), PD-L1:n ilmentymisen immuunisoluissa (< 5 % vs. ≥ 5 %), ennustetta koskevien riskitekijöiden lukumäärän (0 vs. 1–3) ja maksametastaasien (kyllä vs. ei) perusteella.

** Perustuu ositettuun log-rank-testiin; esitetään vain deskriptiivisessä tarkoituksessa; ennalta määritellyn analyysihierarkian mukainen, PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaololuvun analyysin p-arvoa ei voida katsoa tilastollisesti merkitseväksi.

*** Vaste säilyi edelleen 63 %:lla atetsolitsumabihaarassa vasteen saaneista ja 21 %:lla solunsalpaajahoitohaarassa vasteen saaneista.

Kuva 1. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrä (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Yhden hoitohaaran tutkimus aiemmin hoitamattomia uroteelikarsinomia sairastavilla potilailla, joille sisplatiinihoito ei sovi, sekä solunsalpaajahoitoa aiemmin saaneilla uroteelikarsinomia sairastavilla potilailla

Vaiheen II kansainvälisessä, kahden kohortin, yhden hoitoryhmän kliinisessä monikeskustutkimuksessa GO29293 (IMvigor210) oli mukana potilaita, jotka sairastivat paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinomia (jota kutsutaan myös virtsarakon välimuotoisen epiteelin [uroteelin] karsinomaksi).

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 438 potilasta, ja heistä muodostettiin kaksi potilaskohorttia. Kohortissa 1 oli aiemmin hoitamattomia potilaita, jotka sairastivat paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinomia ja joille sisplatiinipohjainen solunsalpaajahoito ei sopinut tai he olivat liian huonokuntoisia tällaiseen hoitoon tai joiden sairaus oli edennyt aikaisintaan 12 kuukauden jälkeen siitä, kun platinaa sisältänyt neoadjuvantti- tai adjuvanttisolunsalpaajahoito oli päättynyt. Kohortissa 2 oli potilaita, jotka olivat saaneet paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinoman hoitoon vähintään yhden platinapohjaisen solunsalpaajahoito-ohjelman tai joiden sairaus oli edennyt 12 kuukauden kuluessa platinaa sisältäneestä neoadjuvantti- tai adjuvanttisolunsalpaajahoidosta.

Kohortissa 1 oli 119 potilasta, ja he saivat 1200 mg atetsolitsumabia infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes tauti eteni. Iän mediaani oli 73 vuotta. Useimmat potilaat olivat miehiä (81 %), ja suurin osa potilaista oli valkoihoisia (91 %).

Kohortissa 1 oli 45 potilasta (38 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0, 50 potilasta (42 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 1, ja 24 potilasta (20 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 2, 35 potilasta (29 %), joilla ei ollut Bajorin-riskitekijöitä (ECOG-suorituskykyluokka ≥ 2 ja viskeraalinen metastaasi), 66 potilasta (56 %), joilla oli yksi Bajorin-riskitekijä, ja 18 potilasta (15 %), joilla oli kaksi Bajorin-riskitekijää, 84 potilasta (71 %), joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] < 60 ml/min), ja 25 potilasta (21 %), joilla oli etäpesäke maksassa.

Kohortin 1 ensisijainen tehon päätetapahtuma oli varmistettu kokonaisvasteisuus (objective response rate, ORR), jonka riippumaton arviointilautakunta (independent review facility, IRF) oli arvioinut RECIST v1.1 -kriteerien perusteella.

Primaarianalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 24 viikkoa. Hoidon kestoajan mediaani oli 15,0 viikkoa, ja PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden elossaolon seurannan mediaani oli 8,5 kuukautta. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti arvioima kokonaisvasteosuus oli kliinisesti oleellinen, mutta kun sitä verrataan ennalta määritetyn historiallisen verrokkiryhmän kokonaisvasteosuuteen 10 %, ei ensisijaisen päätetapahtuman osalta saavutettu tilastollista merkitsevyyttä. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti varmistamat kokonaisvasteosuudet olivat 21,9 % (95 %:n luottamusväli: 9,3, 40,0), jos kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso oli ≥ 5 %, 18,8 % (95 %:n luottamusväli: 10,9, 29,0), jos kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso oli ≥ 1 %, ja 19,3 % (95 %:n luottamusväli: 12,7, 27,6) PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Objektiivisen vasteen keston mediaania ei saavutettu missään PD-L1:n ilmentymisen alaryhmässä eikä PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Kokonaisedossaoloaika koskevat tiedot eivät olleet valmiit, ja niiden potilaiden osuus, joilla oli esiintynyt tapahtumia, oli noin 40 %. Potilaiden kaikkien alaryhmien (kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso ³ 5 % ja ³ 1 %) ja PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä kokonaisedossaoloajan mediaani oli 10,6 kuukautta.

Päivitetty analyysi tehtiin, kun kohortin 1 elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 17,2 kuukautta. Yhteenveto esitetään taulukossa 4. Objektiivisen vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu missään kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen alaryhmässä eikä PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä.

Taulukko 4. Päivitetty yhteenveto hoidon tehosta (IMvigor210, kohortti 1)

	PD-L1:n ilmentymisen taso \geq 5 % kasvaimen infiltoivissa immuunisoluissa	PD-L1:n ilmentymisen taso \geq 1 % kasvaimen infiltoivissa immuuni- soluissa	PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat
Hoidon tehoa koskeva päätetapahtuma			
<i>Kokonaisvasteisuus (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Vasteen saaneiden lkm (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 %:n luottamusväli	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 %:n luottamusväli	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 %:n luottamusväli	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
<i>Objektiivisen vasteen kesto (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)</i>	n = 9	n = 19	n = 27
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
<i>Taudin etenemättömyysaika (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
<i>Kokonaiselossaolo</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
1 vuoden kokonaiselossaoloaika (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

Luottamusväli = confidence interval (CI); Vasteen kesto = duration of response (DOR); Kasvaimen infiltoivat immuunisolut = tumour-infiltrating immune cells (IC); Ei arvioitavissa = not estimable (NE); Kokonaisvasteisuus = objective response rate (ORR); Kokonaiselossaoloaika = overall survival (OS); Etenemättömyysaika = progression-free survival (PFS); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Kohortissa 2 tehon muut ensisijaiset päätetapahtumat olivat riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella varmistettu kokonaisvasteisuus ja tutkijan muokattujen RECIST-kriteerien (mRECIST) mukaisesti arvioima kokonaisvasteisuus. 310 potilasta sai 1200 mg atesolitsumabia infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes kliinistä hyötyä ei enää todettu. Kohortin 2 primaarianalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 24 viikkoa. Tutkimuksessa saavutettiin ensisijaiset päätetapahtumat kaikissa kohortin 2 alaryhmissä, mikä osoitti tilastollisesti merkitsevän kokonaisvasteisuuden riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella ja tutkijan muokattujen RECIST-kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella verrattuna ennalta määriteltyyn historiallisen vertailuryhmän 10 %:n kokonaisvasteosuuteen.

Analyysi tehtiin myös, kun kohortin 2 elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 21,1 kuukautta. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti varmistamat kokonaisvasteosuudet olivat 28,0 % (95 %:n luottamusväli: 19,5, 37,9), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli \geq 5 %, 19,3 % (95 %:n luottamusväli: 14,2, 25,4), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli \geq 1 %, ja 15,8 % (95 %:n luottamusväli: 11,9, 20,4) PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Tutkijan mRECIST-kriteerien mukaisesti tekemän arvion

perusteella varmistettu kokonaisvasteosuus oli 29,0 % (95 %:n luottamusväli: 20,4, 38,9), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli ≥ 5 %, 23,7 % (95 %:n luottamusväli: 18,1, 30,1), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli ≥ 1 %, ja 19,7 % (95 %:n luottamusväli: 15,4, 24,6) PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Riippumaton arviointilautakunta arvioi RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti, että täydellisen vasteen saaneiden osuus PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden joukossa oli 6,1 % (95 %:n luottamusväli: 3,7, 9,4). Kohortissa 2 ei saavutettu vasteen keston mediaania missään kasvaimen PD-L1:n ilmentymistason alaryhmässä eikä PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä, mutta se saavutettiin potilailla, joiden PD-L1:n ilmentymisen taso oli < 1 % (13,3 kuukautta; 95 %:n luottamusväli: 4,2, NE).

PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä 12 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus oli 37 %.

IMvigor130 (WO30070): Vaiheen III satunnaistettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus atetsolitsumabin käytöstä monoterapiana ja yhdistelmänä platinapohjaisten solunsalpaajien kanssa hoitamaton paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden hoitoon

Niitä potilaita, joiden kasvaimet ilmensivät PD-L1:tä niukasti (immunohistokemiallinen PD-L1-värjäystulos oli positiivinen alle 5 %:ssa immuunisoluista), ei otettu riippumattoman tietojenseurantakomitean (independent Data Monitoring Committee, iDMC) suosituksen perusteella mukaan atetsolitsumabimonoterapiahaaraan enää sen jälkeen, kun komitea oli tarkastellut varhaisvaiheen elossaolotietoja ja havainnut potilaiden tämän alaryhmän kokonaiselossaoloajan lyhentyneen. Jos potilas oli jo satunnaistettu monoterapiahoitoon ja sai hoitoa, riippumaton tietojenseurantakomitea ei suositellut hoitoon muutoksia. Muita muutoksia ei suositeltu.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

OAK (GO28915): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa

Vaiheen III avoimessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa, monikeskustutkimuksessa OAK verrattiin atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta dosetakseliini paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joiden sairaus oli edennyt platinaa sisältävän hoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan, jos heillä oli aiemmin ollut autoimmunisairaus, aktiivisia tai kortikosteroideista riippuvaisia etäpesäkkeitä aivoissa, potilas oli saanut 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen mukaan tuloa rokotuksen elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävällä rokotteella tai potilas oli saanut systeemisiä immunitteettia stimuloivia aineita 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita 2 viikon aikana ennen tutkimukseen mukaan tuloa. Kasvaimet arvioitiin kuuden viikon välein ensimmäisten 36 viikon ajan ja sen jälkeen 9 viikon välein. Kasvainnäytteistä arvioitiin prospektiivisesti PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1225 potilasta, ja analyysisuunnitelman mukaisesti 850 ensimmäisenä satunnaistettua potilasta otettiin mukaan ensisijaiseen tehon analyysiin. Satunnaistaminen ositettiin kasvaimen infiltroivien immuunisolujen PD-L1:n ilmentymistason mukaan, aiempien solunsalpaajahoidojen lukumäärän mukaan sekä histologian mukaan. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko atetsolitsumabia tai dosetakselia.

Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksina 1200 mg laskimoon 3 viikon välein. Annoksen pienentäminen ei ollut sallittua. Potilaita hoidettiin, kunnes kliinistä hyötyä ei tutkijan arvion mukaan enää todettu. Dosetakselia annettiin 75 mg/m² laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes sairaus eteni. Kaikkien hoidettujen potilaiden hoidon keston mediaani oli dosetakseliryhmässä 2,1 kuukautta ja atetsolitsumabiryhmässä 3,4 kuukautta.

Primaarianalyysin potilasjoukon demografiset ominaisuudet sekä sairauden lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli:

33–85), ja 61 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (70 %). Noin kolmella potilaalla neljästä oli muu kuin levyepiteeliperäinen histologia (74 %), 10 %:lla tiedettiin olevan EGFR-mutaatio, 0,2 %:lla tiedettiin olevan ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä, 10 %:lla oli lähtötilanteessa etäpesäkkeitä keskushermostossa. Useimmat potilaat olivat parhaillaan tai olivat aiemmin olleet tupakoijia (82 %). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (37 %) tai 1 (63 %). Seitsemänkymmentäviisi prosenttia potilaista oli saanut aiemmin vain yhtä platinapohjaista hoitoa.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Yhteenveto tämän tutkimuksen keskeisistä tuloksista sekä elossaoloajan mediaani 21 kuukauden seurannassa esitetään taulukossa 5. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrät esitetään kuvassa 2. Kuvassa 3 esitetään yhteenveto ITT- ja PD-L1-alaryhmien kokonaiselossaoloajan tuloksista, jotka osoittavat atetsolitsumabin hyödyn kokonaiselossaoloajan suhteen kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien potilaat, joiden kasvainsoluissa ja immuunisoluissa PD-L1:n ilmentymisen taso on < 1 %.

Taulukko 5. Yhteenveto hoidon tehosta primaarianalyysin potilasjoukossa (PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat)* (OAK)

Tehon päätetapahtuma	Atetsolitsumabi (n = 425)	Dosetakseli (n = 425)
<i>Ensisijainen tehon päätetapahtuma</i>		
<i>Kokonaiselossaoloaika</i>		
Kuolleiden lkm (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kk)	13,8	9,6
95 %:n luottamusväli	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Ositettu [‡] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-arvo**	0,0003	
12 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
<i>Toissijaiset päätetapahtumat</i>		
<i>Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1)</i>		
Tapahtumien lkm (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kk)	2,8	4,0
95 %:n luottamusväli	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,95 (0,82, 1,10)	
<i>Tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (RECIST v1.1)</i>		
Vasteen saaneiden lkm (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 %:n luottamusväli	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
<i>Tutkijan arvioima objektiivisen vasteen kesto (RECIST v1.1)</i>		
	n = 58	n = 57
Mediaani (kk)	16,3	6,2
95 %:n luottamusväli	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

Luottamusväli = confidence interval (CI); Vasteen kesto = duration of response (DOR); Kasvaimeen infiltroivat immuunisolut = tumour-infiltrating immune cells (IC); Ei arvioitavissa = not estimable (NE); Kokonaisvasteosuus = objective response rate (ORR); Kokonaiselossaoloaika = overall survival (OS); Etenemättömyysaika = progression-free survival (PFS); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

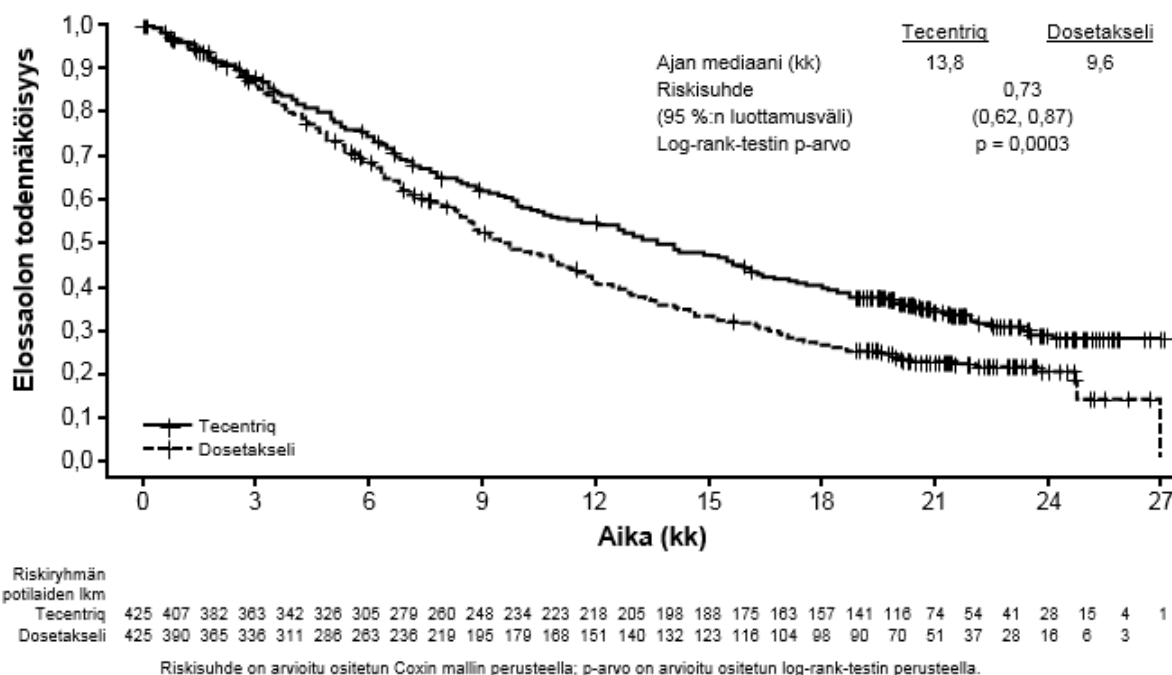
* Primaarianalyysin potilasjoukko, jossa on mukana ensimmäisinä satunnaistetut 850 potilasta.

‡ Ositettu PD-L1:n ilmentymistaso kasvaimeen infiltroivissa immuunisoluissa, aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän ja histologian mukaan.

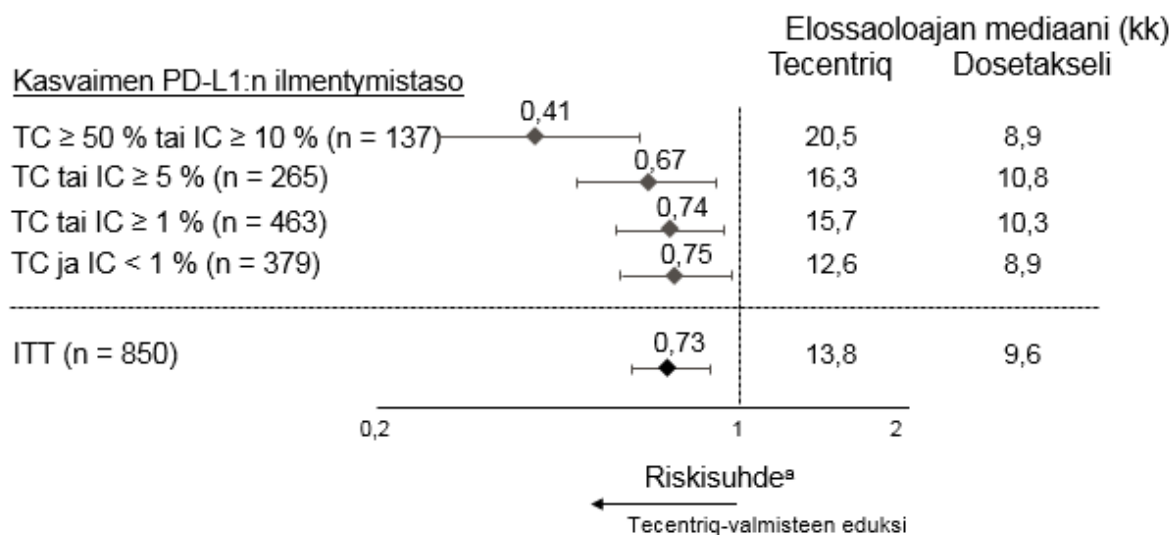
** Perustuu ositettuun log-rank-testiin.

*** Perustuu Kaplan–Meierin estimaatteihin.

Kuva 2. Primaarianalyysin potilasjoukon (PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat) kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä (OAK)



Kuva 3. Kokonaiselossaoloajan Forest plot -alaryhmäanalyysi kasvaimen PD-L1:n ilmentymistason mukaan primaarianalyysin potilasjoukossa (OAK)



^aITT-potilasjoukon ositettu riskisuhde, ja TC* tai IC** ≥ 1 %. Osittamaton riskisuhde muiden eksploraatiivisten osajoukkojen osalta.

*TC = kasvainsolut, **IC = immuunisolut

Kokonaiselossaoloajan havaittiin parantuneen atetsolitsumabiryhmässä dosectaxeliin verrattuna muuta kuin levyepiteeliperäistä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (riskisuhde [HR] 0,73, 95 %:n luottamusväli: 0,60, 0,89; kokonaiselossaoloajan mediaani 15,6 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 11,2 kuukautta [dosectaxeli]) ja levyepiteeliperäistä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (HR 0,73, 95 %:n luottamusväli: 0,54, 0,98; kokonaiselossaoloajan mediaani 8,9 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 7,7 kuukautta [dosectaxeli]). Kokonaiselossaoloajan havaittu piteneminen

osoitettiin yhdenmukaisesti kaikissa potilaiden alaryhmissä, myös niillä potilailla, joilla oli lähtötilanteessa etäpesäkkeitä aivoissa (HR 0,54, 95 %:n luottamusväli: 0,31, 0,94; kokonaiselossaoloajan mediaani 20,1 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 11,9 kuukautta [dosetakseli]) sekä potilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet (HR 0,71, 95 %:n luottamusväli: 0,47, 1,08; kokonaiselossaoloajan mediaani 16,3 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 12,6 kuukautta [dosetakseli]). Potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita, atetsolitsumabin ei todettu parantavan kokonaiselossaoloaikaakaan dosetakseliin verrattuna (HR 1,24, 95 %:n luottamusväli: 0,71, 2,18; kokonaiselossaoloajan mediaani 10,5 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 16,2 kuukautta [dosetakseli]).

Atetsolitsumabihoidossa havaittiin dosetakseliin verrattuna pidempi aika potilaan raportoimaan rintakehässä tuntuneen kivun pahenemiseen, jota mitattiin EORTC QLQ-LC13 -elämänlaatumittarilla (HR 0,71, 95 %:n luottamusväli: 0,49, 1,05; kummassakaan hoitohaarassa ei saavutettu mediaania). Aika keuhkosityövän muiden oireiden (eli yskä, hengenahdistus ja käsi-/hartiakipu) EORTC QLQ-LC13 -elämänlaatumittarilla mitattuun pahenemiseen oli atetsolitsumabilla ja dosetakselilla samanpituisen. Koska tutkimuksen koeasetelma oli avoin, tulosten tulkinnassa pitää olla varovainen.

POPLAR (GO28753): Satunnaistettu vaiheen II tutkimus solunsalpaajahoitoa saaneilla paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla

GO28753 (POPLAR) oli vaiheen II kansainvälinen, satunnaistettu, avoin kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa oli mukana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joiden syöpä oli edennyt platinaa sisältävän hoito-ohjelman aikana tai sen jälkeen PD-L1:n ilmentymisestä riippumatta. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Yhteensä 287 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko atetsolitsumabia (1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes kliinistä hyötyä ei enää todettu) tai dosetakseliä (75 mg/m² infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes sairaus eteni). Potilaat satunnaistettiin immuunisolujen PD-L1:n ilmentymistason, aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän ja histologian perusteella. Päivitetty analyysi osoitti, kun oli havaittu yhteensä 200 kuolemaa ja kun elossaolon seurannan mediaani oli 22 kuukautta, että atetsolitsumabihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 12,6 kuukautta verrattuna dosetakselihoitoa saaneiden 9,7 kuukauteen (HR 0,69, 95 %:n luottamusväli: 0,52, 0,92). Kokonaisvasteosuus oli 15,3 % [atetsolitsumabi] vs. 14,7 % [dosetakseli], ja objektiivisen vasteen keston mediaani oli atetsolitsumabihoidossa 18,6 kuukautta verrattuna dosetakselihoidon 7,2 kuukauteen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Tecentriq-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien syöpäkasvainten (keskushermoston kasvaimia, hematopoeettisia ja imukudoskasvaimia lukuun ottamatta) hoitoon (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Altistus atetsolitsumabille suureni suhteessa annokseen annosvälillä 1 mg/kg – 20 mg/kg, mukaan lukien vakioannos 1200 mg, jota annettiin 3 viikon välein. Potilasjoukon analyysissä, jossa oli mukana 472 potilasta, atetsolitsumabin annosvälin 1- 20 mg/kg farmakokinetiikaksi kuvattiin lineaarisen kaksitila-altistusmalli ja ensimmäisen asteen eliminaatio. Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että vakaa tila saavutetaan toistuvassa annossa 6–9 viikossa (2–3 hoitosykliä). Systeeminen kertyminen oli pitoisuus-aikakäyrän alla olevan pinta-alan suhteen 1,91-kertainen, maksimipitoisuuden suhteen 1,46-kertainen ja pienimmän pitoisuuden suhteen 2,75-kertainen.

Imeytyminen

Atetsolitsumabi annetaan infuusiona laskimoon. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että tyypillisen potilaan keskustilan jakautumistilavuus on 3,28 l ja tilavuus vakaassa tilassa on 6,91 l.

Biotransformaatio

Atetsolitsumabin metaboliaa ei ole suoranaisesti tutkittu. Vasta-aineet poistuvat elimistöstä pääasiassa kataboloitumalla.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että atetsolitsumabin puhdistuma on 0,200 l/vrk ja tyypillinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 27 vuorokautta.

Erityispotilasryhmät

Seuraavilla tekijöillä ei populaatiofarmakokineettisen analyysin ja altistus-vasteanalyysin perusteella ole vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan: ikä (21–89 vuotta), maantieteellinen alue, etninen tausta, munuaisten vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta, kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso tai ECOG-suorituskykyluokka. Painolla, sukupuolella, vasta-ainepositiivisuudella, albumiinipitoisuuksilla ja kasvaintaakalla on tilastollisesti merkitsevä, mutta ei kliinisesti oleellista vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan. Annosmuutoksia ei suositella.

Iäkkäät potilaat

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti iäkkäillä potilailla. Iän vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan tutkittiin populaatiofarmakokineettisen analyysin avulla. Iän ei todettu olevan merkittävä atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan vaikuttava yhteismuuttuja, mikä perustuu iältään 21- 89-vuotiaaseen (n = 472) potilasjoukkoon, jonka iän mediaani oli 62 vuotta. Atetsolitsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, jos potilaan ikä oli < 65 vuotta (n = 274), 65- 75 vuotta (n = 152) tai > 75 vuotta (n = 46) (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Atetsolitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla eikä nuorilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Atetsolitsumabin puhdistumassa ei havaittu populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kliinisesti merkityksellisiä eroja, jos potilaalla oli lievä (laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m²; n = 208) tai keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²; n = 116) munuaisten vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR vähintään 90 ml/min/1,73 m²; n = 140). Vain muutamalla potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (ks. kohta 4.2). Vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Atetsolitsumabin puhdistumassa ei havaittu populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kliinisesti tärkeitä eroja potilaiden välillä, jos heillä oli lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiinipitoisuus \leq ULN ja ASAT > ULN tai bilirubiinipitoisuus > 1,0–1,5 \times ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa, n = 71) tai normaali maksan toiminta (bilirubiinipitoisuus ja ASAT-arvo \leq ULN, n = 401). Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja. Maksan vajaatoiminta määriteltiin maksan toimintahäiriöitä koskevien National Cancer Institute (NCI) -kriteerien mukaisesti (ks.

kohta 4.2). Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan (bilirubiinipitoisuus $> 1,5-3 \times \text{ULN}$ ja ASAT-arvo mikä tahansa tai bilirubiinipitoisuus $> 3 \times \text{ULN}$ ja ASAT-arvo mikä tahansa) vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Atetsolitsumabin karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Mutageenisuus

Atetsolitsumabin mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty mutageenisuustutkimuksia. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät kuitenkaan oletettavasti muuta DNA:ta tai kromosomeja.

Hedelmällisyys

Atetsolitsumabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa on kuitenkin tutkittu cynomolgus-apinaurosten ja -naaraiden lisääntymiselimiä. Atetsolitsumabin viikoittainen anto naarasapinoille potilaille suositeltujen annosten AUC-arvoon verrattuna 6-kertaisiksi arvioituina altistuksina (AUC) aiheutti epäsäännöllisen kiimakierron ja vastamuodostuneiden keltarauhasten puuttumisen munasarjoista, mikä oli korjautuvaa. Urosten lisääntymiselimissä ei todettu vaikutuksia.

Teratogeenisuus

Atetsolitsumabilla ei ole tehty lisääntymistä tai teratogeenisuutta koskevia eläinkokeita. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että PD-L1/PD-1-reitin estyminen voi aiheuttaa kehittyvään sikiöön kohdistuvaa immuunivälitteistä hylkimistä, mikä johtaa sikiön kuolemaan. Atetsolitsumabin antaminen voi vahingoittaa sikiötä ja aiheuttaa myös alkio- ja sikiökuolleisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
Väkevä etikkahappo
Sakkarooosi
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta.

Laimennettu liuos

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi valmistamisen jälkeen on osoitettu enintään 24 tuntia $2\text{ }^{\circ}\text{C}-8\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa tai 24 tuntia $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa.

Valmistettu infuusioliuos tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa tai 8 tuntia vallitsevassa lämpötilassa (≤ 25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja joka sisältää 20 ml liuosta.

Pakkauksessa yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tecentriq ei sisällä antimikrobista säilytysainetta, joten terveydenhuollon ammattilaisen pitää noudattaa sen valmistamisessa aseptista tekniikkaa.

Ei saa ravistaa.

Laimennusohjeet

Injektiopullosta vedetään kaksikymmentä millilitraa Tecentriq-konsentraattia, joka laimennetaan PVC-, polyeteeni- (PE) tai polyolefiini-infuusiopussissa 250 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektio-liuosta (9 mg/ml). Yksi millilitra laimennettua liuosta sisältää noin 4,4 mg Tecentriq-valmistetta (1200 mg/270 ml). Pussia on käännettävä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi, jotta vältetään vaahdonmuodostus. Infuusio on annettava heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti, ettei niissä ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa. Jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa käyttää.

Tecentriq-valmisteen ja sellaisten infuusiopussien välillä, joiden valmisteeseen kosketuksissa oleva pinta on polyvinyylikloridia (PVC), polyeteenia (PE) tai polyolefiinia (PO), ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Myöskään polyeetterisulfonista tai polysulfonista valmistettujen letkunsisäisten suodatinkalvojen tai PVC:stä, PE:stä, polybutadieenistä tai polyeetteriuretaanista valmistettujen infuusion annossa käytettyjen muiden laitteiden käytössä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Letkunsisäisen suodatinkalvon käyttö on valinnaista.

Hävittäminen

Tecentriq-valmisteen joutumista luontoon on vältettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1220/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

· Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

· Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

· Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen kuin Tecentriq-valmiste tuodaan kussakin jäsenvaltiossa markkinoille, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta. Tämä käsittää myös tiedotusvälineet, jakelukanavat ja muut ohjelmaa koskevat seikat.

Koulutusohjelman tarkoitus on lisätä tietoisuutta ja antaa tietoa atetsolitsumabiin liittyvien tiettyjen tärkeiden tunnistettujen riskien oireista ja löydöksistä. Tällaisia tärkeitä tunnistettuja riskejä ovat mm. immuniteettiin liittyvä pneumoniitti, hepatiitti, koliitti, hypotyreoosi, hypertyreoosi, lisämunuaisten vajaatoiminta, hypofysiitti, tyypin 1 diabetes mellitus, neuropatiat, meningoencefaliitti, haimatulehdus ja infuusioon liittyvät reaktiot. Koulutusohjelmassa on tarkoitus antaa tietoa myös näiden hoidosta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa Tecentriq on markkinoilla, kaikille niille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka oletettavasti määräävät lääkettä, sekä potilaille ja potilaita hoitaville henkilöille on saatavissa tai toimitetaan seuraava koulutuspaketti:

- koulutuspaketti lääkäreille
- potilaskortti.

Lääkäreille tarkoitettun koulutuspaketin pitää sisältää seuraavat:

- valmisteyhteenvedo
- opas terveydenhuollon ammattilaisille.
- **Oppaan terveydenhuollon ammattilaisille** pitää sisältää seuraavat keskeiset osiot:
 - oleelliset tiedot (soveltuvin osin esim. vakavuus, vaikeusaste, esiintyvyys, ilmaantumisaikakohta, korjautuvuus) seuraavista Tecentriq-valmisteen käyttöön liittyvistä turvallisuutta koskevista huolenaiheista
 - immuniteettiin liittyvä hepatiitti
 - immuniteettiin liittyvä pneumoniitti
 - immuniteettiin liittyvä koliitti
 - immuniteettiin liittyvä haimatulehdus
 - immuniteettiin liittyvät umpierityssairaudet (tyypin 1 diabetes mellitus, hypotyreoosi, hypertyreoosi, lisämunuaisten vajaatoiminta ja hypofysiitti)
 - immuniteettiin liittyvät neuropatiat (Guillain–Barrén oireyhtymä, myasteeninen oireyhtymä / myasthenia gravis)
 - immuniteettiin liittyvä meningoencefaliitti
 - immuniteettiin liittyvä sydänlihastulehdus
 - infuusioon liittyvät reaktiot
 - kuvaus immuniteettiin liittyvien haittavaikutusten oireista ja löydöksistä
 - tiedot siitä, miten turvallisuutta koskevat huolenaiheet minimoidaan asianmukaisella seurannalla ja hoidolla
 - muistutus siitä, että kaikille Tecentriq-hoitoa saaville potilaille pitää antaa potilaskortti ja että potilasta pitää kehottaa näyttämään potilaskorttia kaikille häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille
 - muistutus siitä, että potilaille tai potilasta hoitaville henkilöille on kerrottava immuniteettiin liittyvien haittavaikutusten oireista ja että heitä on kehoitettava ilmoittamaan niistä heti lääkärille.

Potilaskortissa pitää olla seuraavat keskeiset tiedot:

- tiivistetyt tiedot atetsolitsumabista (käyttöaihe ja potilaskortin tarkoitus)
- tieto siitä, että atetsolitsumabista voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia hoidon aikana tai hoidon jälkeen ja että ne on hoidettava heti
- kuvaus seuraavien turvallisuutta koskevien huolenaiheiden keskeisistä oireista ja löydöksistä sekä muistutus siitä, että on tärkeää ilmoittaa heti hoitavalle lääkärille, jos oireita ilmaantuu, ne pitkiäytyvät tai pahenevat:
 - immuniteettiin liittyvä hepatiitti
 - immuniteettiin liittyvä pneumoniitti
 - immuniteettiin liittyvä koliitti
 - immuniteettiin liittyvä haimatulehdus
 - immuniteettiin liittyvät umpierityssairaudet (tyypin 1 diabetes mellitus, hypotyreoosi, hypertyreoosi, lisämunuaisten vajaatoiminta ja hypofysiitti)
 - immuniteettiin liittyvät neuropatiat (Guillain–Barrén oireyhtymä, myasteeninen oireyhtymä / myasthenia gravis)
 - immuniteettiin liittyvä meningoencefaliitti
 - immuniteettiin liittyvä sydänlihastulehdus

- infuusioon liittyvät reaktiot.
- varoitus siitä, että jos potilaalle kehittyy jokin mainituista oireista tai löydöksistä, hänen on tärkeää kysyä heti neuvoa lääkäriltä, ja että on tärkeää, ettei potilas yritä hoitaa niitä itse
- muistutus siitä, että potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukana ja näytettävä sitä kaikille häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille
- kortissa pitää myös olla kehoitus merkitä siihen lääkärin yhteystiedot sekä varoitus kaikille potilasta, myös hätätilanteissa, hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että potilas saa Tecentriq-hoitoa.

· **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta atetsolitsumabin tehoa paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden hoitoon voidaan arvioida edelleen, myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimuksen IMvigor210 lopulliset kokonaiselossaoloa koskevat tulokset.	Tutkimustulosten toimittaminen: 30. kesäkuuta 2019.
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta atetsolitsumabin tehoa paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden toisen tai kolmannen linjan hoitoon voidaan arvioida edelleen solunsalpaajahoitoon verrattuna, myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimuksen IMvigor211 lopullinen tutkimusraportti.	Tutkimustulosten toimittaminen: 31. toukokuuta 2019.
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta atetsolitsumabimonoterapian tehoa paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinooman hoitoon potilaille, jotka soveltuvat tai eivät sovellu platinapohjaiseen hoitoon, voidaan verrata atetsolitsumabiin yhdessä karboplatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmän kanssa sekä lumevalmisteeseen yhdessä sisplatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmän kanssa, myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimuksen IMvigor130 lopullinen tutkimusraportti.	Tutkimustulosten toimittaminen: 31. heinäkuuta 2021.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecentriq 1200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
atetsolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1200 mg atetsolitsumabia
Laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää noin 4,4 mg atetsolitsumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1200 mg/20 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laimentamisen jälkeen laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä ravista injektiopulloa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1220/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tecentriq 1200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
atetsolitsumabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laimentamisen jälkeen laskimoon

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1200 mg/20 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tecentriq 1200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten atetsolitsumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tecentriq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-valmistetta
3. Miten Tecentriq-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tecentriq-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tecentriq on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tecentriq on

Tecentriq on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena atetsolitsumabia. Se kuuluu monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka on kehitetty tunnistamaan tietyt kohteet elimistössä ja kiinnittymään niihin.

Mihin Tecentriq-valmistetta käytetään

Tecentriq-valmistetta käytetään aikuisille

- uroteelikarsinoomaksi kutsutun virtsarakko- ja virtsatiesyövän hoitoon. Sitä käytetään, kun tällainen syöpä on
 - levinnyt muualle elimistöön
 - uusiutunut aiemman hoidon jälkeen
 - tai jos sinulle ei voi antaa sislplatiinihoitoa, ja lääkäri on todennut syöpäkasvaimestasi tehdyllä testillä, että kasvaimessa on runsaasti tietynlaista valkuaisainetta (proteiinia), joka on nimeltään PD-L1 (programmed death-ligand 1).
- ei-pienisoluiseksi keuhkosityväksi kutsutun keuhkosityövän hoitoon. Sitä käytetään, kun tällainen syöpä on
 - levinnyt muualle elimistöön
 - uusiutunut aiemman hoidon jälkeen.

Miten Tecentriq vaikuttaa

Tecentriq kiinnittyy elimistössä tietyn tyyppiseen valkuaisaineeseen (proteiiniin), jonka nimi on PD-L1 (programmed death-ligand 1). Tämä valkuaisaine lamaa elimistön immuunipuolustusjärjestelmää ja

estää siten immuunisoluja hyökkäämästä syöpäsoluja vastaan. Tecentriq-valmisteen sitoutuminen tähän valkuaisaineeseen auttaa immuunipuolustusjärjestelmää taistelemaan syöpää vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Tecentriq-valmistetta

- jos olet allerginen atetsolitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-hoitoa

- jos sinulla on jokin autoimmuunisairaus (sairaus, jossa elimistö hyökkää sen omia soluja vastaan)
- jos sinulle on kerrottu, että syöpäsi on levinnyt aivoihin
- jos sinulla on aiemmin ollut keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- jos sinulla on tai on ollut krooninen maksan virusinfektio, mukaan lukien B-hepatiitti (HBV) tai C-hepatiitti (HCV)
- jos sinulla on ihmisen immuunikatovirusinfektio (HIV) tai immuunikato (AIDS)
- jos sinulla on ollut vakavia haittavaikutuksia muiden vasta-ainehoidojen kanssa, jotka auttavat immuunijärjestelmää taistelemaan syöpää vastaan
- jos sinulle on annettu immuunijärjestelmää stimuloivia lääkkeitä
- jos sinulle on annettu immuunijärjestelmää lamaavia lääkkeitä
- jos sinulle on annettu elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävää rokotetta.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-hoitoa.

Tecentriq voi aiheuttaa joitakin haittavaikutuksia, joista sinun pitää kertoa heti lääkärille. Niitä voi ilmetä viikkoja tai kuukausia viimeisen annoksen jälkeen. Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- keuhkotulehdus (pneumoniitti): oireita voivat olla yskän ilmaantuminen tai paheneminen, hengenahdistus ja rintakipu
- maksatulehdus (hepatiitti): oireita voivat olla ihon tai silmien keltaisuus, pahoinvointi, oksentelu, verenvuodot tai mustelmat, tumma virtsa ja mahakipu
- suolistotulehdus (koliitti): oireita voivat olla ripuli (vetiset, löysät tai pehmeät ulosteet), verta ulosteissa ja mahakipu
- kilpirauhas-, lisämunuais- tai aivolisäketulehdus (hypotyreoosi, hypertyreoosi, lisämunuaisten vajaatoiminta tai hypofysiitti): oireita voivat olla väsymys, painon lasku, painon nousu, mielialojen vaihtelut, hiustenlähtö, ummetus, heitehuimaus, päänsärky, lisääntynyt jano, lisääntynyt virtsaaminen ja näkökyvyn muutokset
- tyypin 1 diabetes, mukaan lukien diabeteksesta johtuva veren happamuus (diabeettinen ketoasidoosi): oireita voivat olla tavanomaista voimakkaampi nälän tunne tai janoisuus, tihentynyt virtsaamistarve, painon lasku ja väsymyksen tunne
- aivotulehdus (enkefaliitti) tai selkäydintä ja aivoja ympäröivän kalvon tulehdus (meningiitti): oireita voivat olla niskajäykkyys, päänsärky, kuume, vilunväristykset, oksentelu, silmien valoherkkyys, sekavuus ja unisuus
- hermojen häiriöt tai tulehdus (neuropatia): oireita voivat olla lihasheikkous ja tunnottomuus, käsien ja jalkaterien kihelmöinti
- haimatulehdus (pankreatiitti): oireita voivat olla vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu

- sydänlihastulehdus (myokardiitti): oireita voivat olla hengenahdistus, heikentynyt rasituksen sieto, väsymyksen tunne, rintakipu, nilkkojen tai säärtien turpoaminen, sydämen rytmihäiriöt ja pyörtyminen
- infuusioon liittyvät vaikeat reaktiot (infuusion aikana tai sitä seuraavana päivänä ilmaantuvat tapahtumat), joita voivat olla kuume, vilunväristykset, hengenahdistus ja kasvojen ja kaulan punoitus.

Jos huomaat jonkin edellä mainituista oireista, kerro siitä heti lääkärille.

Älä yritä hoitaa itseäsi muilla lääkkeillä. Lääkäri saattaa

- määrätä sinulle muita lääkkeitä lisätautien estämiseksi ja oireiden lievittämiseksi
- siirtää seuraavan Tecentriq-annoksen antamisen myöhempään ajankohtaan
- lopettaa Tecentriq-hoidon.

Laboratoriokokeet ja –tutkimukset

Lääkäri tutkii yleisen terveydentilasi ennen hoitoa. Sinulta otetaan hoidon aikana myös verikokeita.

Lapset ja nuoret

Tecentriq-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotialle nuorille, koska sen vaikutuksia tässä ikäryhmässä ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Tecentriq

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, myös rohdosvalmisteita.

Raskaus ja ehkäisy

- Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta.
- Sinulle ei anneta Tecentriq-hoitoa, jos olet raskaana, paitsi jos lääkäri katsoo hoidon välttämättömäksi, koska Tecentriq-hoidon vaikutusta raskaana oleviin naisiin ei tunneta. On mahdollista, että hoito vahingoittaa sikiötä.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä
 - kun saat Tecentriq-hoitoa ja
 - 5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.
- Jos tulet raskaaksi Tecentriq-hoidon aikana, kerro siitä lääkärille.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Tecentriq rintamaitoon. Kysy lääkäriltä, pitääkö sinun lopettaa imettäminen tai pitääkö Tecentriq-hoito lopettaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tecentriq-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos tunnet itsesi väsyneeksi, et saa ajaa autoa etkä käyttää työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi paranee.

3. Miten Tecentriq-valmistetta annetaan

Syövän hoitoon perehtynyt lääkäri antaa Tecentriq-hoidon sairaalassa tai klinikalla.

Kuinka paljon Tecentriq-valmistetta annetaan

Suositteltu annos on 1200 milligrammaa (mg) kolmen viikon välein.

Miten Tecentriq annetaan

Tecentriq annetaan tiputuksena laskimoon (suonensisäisenä infuusiona).

Ensimmäinen infuusio annetaan 60 minuutin kestoisena.

- Lääkäri seuraa vointiasi tarkoin ensimmäisen infuusion aikana.
- Jos sinulle ei ilmaannu infuusioreaktiota ensimmäisen infuusion aikana, seuraavat infuusiot annetaan 30 minuutin kestoisina.

Miten kauan hoito kestää

Lääkäri jatkaa Tecentriq-hoitoasi niin pitkään kuin siitä on sinulle hyötyä. Hoito voidaan kuitenkin lopettaa, jos haittavaikutukset tulevat liian haittaaviksi.

Jos Tecentriq-annos jää saamatta

Jos unohdat vastaanottokäynnin, varaa heti uusi vastaanottoaika. On hyvin tärkeää jatkaa infuusioita, jotta hoito tehoaa täysin.

Jos lopetat Tecentriq-hoidon

Älä lopeta Tecentriq-hoitoa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, koska lääkkeen vaikutus lakkaa hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavassa mainituista haittavaikutuksista tai jokin niistä pahenee. Niitä voi ilmetä viikkoja tai kuukausia viimeisen annoksen jälkeen. Älä yritä hoitaa itseäsi muilla lääkkeillä.

Tecentriq-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- kuume
- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymyksen tunne, mihin liittyy tarmottomuutta (uupumus)
- tarmottomuus
- ihon kutina
- ripuli
- nivelkipu
- ihottuma
- ruokahaluttomuus
- hengenahdistus.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- keuhkotulehdus
- pieni happipitoisuus, joka saattaa aiheuttaa keuhkotulehduksen (pneumoniitin) seurauksena hengenahdistusta
- mahakipu
- kohonneet maksaentsyymipitoisuudet (todetaan verikokeen avulla), jotka voivat olla maksatulehduksen oire
- nielemisvaikeudet
- verikokeen avulla todettavat pienet veren kalium- (hypokalemia) tai natriumpitoisuudet (hyponatremia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- allerginen reaktio (infuusioon liittyvä reaktio tai yliherkkyys)
- flunssan kaltainen sairaus
- lihasten ja luiden kipu
- vilunväreet
- kilpirauhasen liikatoiminta (hypertyreoosi)
- suolistotulehdus
- pieni verihiutalemäärä, jonka vuoksi mustelmia ja verenvuotoja ilmaantuu todennäköisemmin nenän tukkoisuus.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- maksatulehdus
- haimatulehdus
- tunnottomuus tai halvaus, jotka voivat olla Guillain–Barrén oireyhtymän oireita
- selkäydintä ja aivoja ympäröivän kalvon tulehdus
- pienet lisämunaishormonipitoisuudet
- tyypin 1 diabetes
- suuri lipaasipitoisuus, joka voi olla haimatulehduksen oire (todetaan verikokeen avulla).

Harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta

- sydänlihastulehdus
- aivotulehdus
- myasthenia gravis, joka on lihasheikkoutta aiheuttava sairaus
- aivojen alapinnalla sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus
- suuri amylaasipitoisuus, joka voi olla haimatulehduksen oire (todetaan verikokeen avulla).

Jos huomaat jonkin edellä mainituista oireista tai jos jokin näistä oireista pahenee, kerro siitä heti lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tecentriq-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Tecentriq-valmisteen sairaalassa tai klinikalla.

Säilytysohjeet ovat:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Laimennettua liuosta saa säilyttää enintään 24 tunnin ajan 2 °C–8 °C:n lämpötilassa tai 8 tuntia vallitsevassa lämpötilassa.
- Älä käytä lääkettä, jos se on sameaa, värjäytynyttä tai sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveydenhuollon ammattilainen hävittää lääkkeet, joita ei enää käytetä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tecentriq sisältää

- Vaikuttava aine on atetsolitsumabi. Yksi ml sisältää 60 mg atetsolitsumabia. Yksi injektiopullo sisältää 1200 mg atetsolitsumabia (20 ml:ssa).
- Muut aineet ovat L-histidiini, väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 20 ja injektioneisteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Tecentriq on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Se on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos. Tecentriq-valmistetta on saatavana 1 lasisen injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Laimennusohjeet

Injektiopullosta vedetään kaksikymmentä millilitraa Tecentriq-konsentraattia, joka laimennetaan PVC-, polyeteeni- (PE) tai polyolefiini-infuusiopussissa 250 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektiooliuosta (9 mg/ml). Yksi millilitra laimennettua liuosta sisältää noin 4,4 mg Tecentriq-valmistetta (1200 mg/270 ml). Pussia on käännettävä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi, jotta vältetään vaahdonmuodostus. Infuusio on annettava heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti, ettei niissä ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa. Jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa käyttää.

Tecentriq-valmisteen ja sellaisten infuusiopussien välillä, joiden valmisteeseen kosketuksissa oleva pinta on polyvinyylikloridia (PVC), polyeteenia (PE) tai polyolefiinia (PO), ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Myöskään polyeetterisulfonista tai polysulfonista valmistettujen letkunsisäisten suodatinkalvojen tai PVC:stä, PE:stä, polybutadieenistä tai polyeetteriuretaanista valmistettujen infuusion annossa käytettyjen muiden laitteiden käytössä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Letkunsisäisen suodatinkalvon käyttö on valinnaista.

Laimennettu liuos

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi valmistamisen jälkeen on osoitettu enintään 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa tai 24 tuntia ≤ 30 °C:ssa.

Valmistettu infuusioliuos tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa tai 8 tuntia vallitsevassa lämpötilassa (≤ 25 °C).

Antotapa

Tecentriq annetaan laskimoon. Tecentriq-infuusioita ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena. Ensimmäinen Tecentriq-annos on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää ensimmäisen infuusion, seuraavat infuusiot voidaan antaa 30 minuutin kestoisina.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.