

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1200 mg atezolizumabot* tartalmazó koncentrátum 20 ml-es injekciós üvegenként.

Hígítás után egy ml oldat hozzávetőleg 4,4 mg atezolizumabot tartalmaz (lásd 6.6 pont).

*Az atezolizumab programozott sejthalál ligand-1 (PD-L1) elleni, Fc-régióban mérnökileg tervezett, humanizált IgG1 monoklonális antitest, amelyet kínai hörcsög ováriumsejtekben rekombináns DNS technológiával állítottak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tecentriq a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinomában (UC) szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában;

- akik korábban platina-bázisú kemoterápiában részesültek, vagy
- akik ciszplatin kezelésre nem alkalmasak és, akiknél a tumor PD-L1 expressziója $\geq 5\%$ (lásd 5.1 pont)

A Tecentriq a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő, megelőzően kemoterápiában részesült felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában. EGFR aktiváló mutációval vagy ALK-pozitív tumor mutációval rendelkező betegeknek célzott terápiát kell kapniuk a Tecentriq alkalmazása előtt (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tecentriq-kezelést a daganatos betegségek kezelésében jártas kezelőorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A PD-L1 expressziós státusz vizsgálata urothelialis carcinomában (UC) szenvedő betegeknél

A korábban urothelialis carcinomával (UC) nem kezelt betegeket a tumor validált teszttel meghatározott PD-L1 expressziós státusza alapján kell a kezelésre kiválasztani (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A Tecentriq javasolt adagja 1200 mg, 3 hetente, intravénás alkalmazásban.

A kezelés időtartama

A Tecentriq-kezelést a kedvező klinikai hatás megszűnéséig (lásd 5.1 pont) vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig ajánlatos folytatni.

Halasztott vagy kihagyott adagok

Ha a Tecentriq egyik tervezett dózisa kimarad, akkor ezt a lehető leghamarabb pótolni kell. Nem ajánlott várni a következő tervezett adag beadásáig. Az adagolás ütemezését úgy kell módosítani, hogy a kezelések között megmaradjon a 3 hetes időintervallum.

A dózis módosítása a kezelés során

A Tecentriq adagjának csökkentése nem javasolt.

A dózis késleltetése vagy a kezelés leállítása (lásd még 4.4 és 4.8 pont)

1. táblázat: A Tecentriq dózis módosítására vonatkozó ajánlás

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Pneumonitis	2-es fokozatú	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 0. vagy 1-es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették.
	3-as vagy 4-es fokozatú	A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani.
Hepatitis	2-es fokozatú: (az ALT- vagy AST-szint a normálérték felső határának 3-5-szörösénél nagyobb vagy a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 1,5-3-szorosánál nagyobb)	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 0. vagy 1-es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették.
	3-as vagy 4-es fokozatú: (az ALT- vagy AST-szint a normálérték felső határának 5-szörösénél nagyobb vagy a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 3-szorosánál nagyobb)	A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Colitis	2-es vagy 3-as fokozatú hasmenés (a napi székletürítések száma 4-gyel vagy ennél is többel nő, a kiindulási számhoz képest) vagy tünetekkel járó colitis	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. A kezelés folytatható, ha 12 héten belül az esemény 0. vagy 1-es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednisonnal egyenértékű adagra csökkentették.
	4-es fokozatú hasmenés vagy colitis (életveszélyes; sürgős beavatkozás javasolt)	A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani.
Hypothyreosis vagy hyperthyreosis	Tünetekkel járó	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. <u>Hypothyreosis:</u> A kezelés folytatható, ha a tüneteket pajzsmirigy hormonpótló terápiával kontrollálják és a TSH-szintek csökkennek. <u>Hyperthyreosis:</u> A kezelés folytatható, ha a tüneteket antitiroid készítménnyel kontrollálják és a pajzsmirigy működése javul.
Mellékvese-elégtelenség	Tünetekkel járó	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. A kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 0. vagy 1-es fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednisonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették, és a beteg állapota a hormonpótló terápia mellett stabil.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Hypophysitis	2-es vagy 3-as fokozatú	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. A kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 0. vagy 1-es fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették, és a beteg állapota a hormonpótló terápia mellett stabil.
	4-es fokozatú	A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani.
1-es típusú diabetes mellitus	3-as vagy 4-es fokozatú hyperglycaemia (éhségérzési vércukorszint > 250 mg/dl vagy $13,9$ mmol/l)	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. A kezelés folytatható, ha az inzulinpótló terápiával az anyagcserét sikerül kontrollálni.
Infúziós reakciók	1-es vagy 2-es fokozatú	Csökkentse az infúzió sebességét vagy szakítsa meg az alkalmazását. Az esemény megszűnése után a kezelés folytatható.
	3-as vagy 4-es fokozatú	A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani.
Bőrkiütés	3-as fokozatú	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. A kezelés folytatható, ha a bőrkiütés elmúlt, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették.
	4-es fokozatú	A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani.
Myasthenia szindróma/myasthenia gravis, Guillain-Barré szindróma és meningoencephalitis	Minden súlyossági fokozat	A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Pancreatitis	3-as vagy 4-es fokozatú szérum amiláz- vagy lipáz-szint emelkedés (magasabb mint a normálérték felső határának 2,0-szerese), vagy 2-es vagy 3-as fokozatú pancreatitis	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. A Tecentriq kezelés folytatható, ha a szérum amiláz- és lipáz-szintje 12 héten belül 0. vagy 1-es fokozatúra javul, vagy a pancreatitis tünetei megszűnnek és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették.
	4-es fokozatú vagy bármely súlyossági fokozatú kiújuló pancreatitis	A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani.
Myocarditis	2-es fokozatú	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. A kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 0. vagy 1-es fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették.
	3-as és 4-es fokozatú	A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani.
Egyéb immunrendszerrel összefüggő mellékhatások	2-es vagy 3-as fokozatú	A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni amíg a mellékhatások súlyossága 12 héten belül 0. vagy 1-es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették.
	4-es fokozatú vagy visszatérő 3-as fokozatú	A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani (kivéve a hormonpótló terápiával kontrollált endocrinopathiákat).

Megjegyzés: A toxicitási fokozatok a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4.) (a Nemzeti Onkológiai Intézet által kidolgozott, nemkívánatos eseményekre vonatkozó egységes terminológiai kritériumok, 4.0 verziójának) felelnek meg.

A Tecentriq-kezelésben részesülő betegeknek Betegfigyelmeztető kártyát kell adni és tájékoztatni kell őket a Tecentriq kockázatairól (lásd a betegtájékoztatót is).

Speciális betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A Tecentriq biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Időskorúak

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a Tecentriq adagjának módosítására nincs szükség 65 éves és annál idősebb betegeknél.

Vesekárosodás

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az adag módosítására nincs szükség enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél túlságosan korlátozott számú adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy erre a betegcsoportra következtetéseket lehessen levonni.

Májkárosodás

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az adag módosítására nincs szükség enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Tecentriq-et nem vizsgálták közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport) szerinti teljesítmény-státusz ≥ 2

Azokat a betegeket, akiknek az ECOG szerinti teljesítmény-státusza ≥ 2 volt, kizárták a nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) és másodvonalbeli urothelialis carcinómában (UC) végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A Tecentriq-et intravénásan kell alkalmazni. Az infúziót nem szabad intravénás lökésterápia vagy bólus formájában alkalmazni.

A Tecentriq kezdő adagját 60 perc alatt kell beadni. Ha az első infúzió jól tolerálható, akkor minden további infúzió 30 perc alatt beadható.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására és kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

Az atezolizumabmal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A biológiai gyógyszerek hatékonyabb nyomonkövethetősége érdekében a beadott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási tétel számát egyértelműen fel kell jegyezni (vagy fel kell tüntetni) a beteg dokumentációjában.

A legtöbb atezolizumab-kezelés alatt előforduló, immunrendszerrel összefüggő mellékhatás az atezolizumab alkalmazásának megszakításával és a kortikoszteroidok adagolásának elkezdésével és/vagy szupportív kezelés mellett reverzibilis volt. Megfigyeltek több szervrendszert érintő, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat is. Az atezolizumab alkalmazásakor fellépő immunrendszerrel összefüggő mellékhatások az atezolizumab utolsó dózisának alkalmazása után is előfordulhatnak.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások gyanúja esetén az etiológiai tényezők megerősítéséhez, illetve az egyéb kiváltó okok kizárására alapos értékelést kell végezni. A nemkívánatos reakciók súlyosságától függően az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. A nemkívánatos reakciók ≤ 1 -es fokozatúra történő csökkenése után a kortikoszteroidok alkalmazását ≥ 1 hónap alatt fokozatosan kell leépíteni. A klinikai vizsgálatokból származó korlátozott számú adat alapján azoknál a betegeknél, akiknél az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásával nem kontrollálhatóak, megfontolandó az egyéb szisztémás immunszuppresszánsok alkalmazása.

Az atezolizumab alkalmazását végleg le kell állítani minden 3-as fokozatú, visszatérő, immunrendszerrel összefüggő mellékhatás és minden 4-es fokozatú immunrendszerrel összefüggő mellékhatás esetén, kivéve a hormonpótlással kontrollált endocrinopathiákat (lásd a 4.2 és 4.8 pontokat).

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

Pneumonitis eseteket, köztük halálos kimenetelű eseteket is észleltek az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8. pont). A betegeknél a pneumonitis okozta panaszokat és tüneteket monitorozni kell.

Az atezolizumab-kezelést fel kell függeszteni 2-es fokozatú pneumonitis esetén, és napi 1-2 mg/kg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Ha a tünetek 1-es vagy alacsonyabb fokozatúra enyhülnek, akkor a kortikoszteroidok adagját 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha az esemény 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javul 12 héten belül, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést 3-as vagy 4-es fokozatú pneumonitis esetén végleg le kell állítani.

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

Hepatitis eseteket figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban, melyek közül néhány halálos kimenetellel végződött (lásd 4.8 pont). A betegeknél a hepatitis okozta panaszokat és tüneteket monitorozni kell.

Az aszpartát-aminotranszferáz (AST-), az alanin-aminotranszferáz (ALT-) és a bilirubinszinteket monitorozni kell az atezolizumab-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt rendszeresen, illetve ahogyan az a klinikai kép alapján javasolt.

Az atezolizumab-kezelést fel kell függeszteni, ha a 2-es fokozatú esemény (ALT- vagy AST-szint a normálérték felső határának 3–5-szörösénél nagyobb vagy a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 1,5-3-szorosánál nagyobb) 5-7 napnál hosszabb ideig tart, és napi 1-2 mg/kg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Ha az események 1-es vagy alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok adagját 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni.

Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha az esemény 1-es vagy alacsonyabb fokozatúra javul 12 héten belül, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani 3-as vagy 4-es fokozatú események (ALT- vagy AST-szint a normálérték felső határának 5,0-szörösénél nagyobb vagy a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 3-szorosánál nagyobb) előfordulása esetén.

Immunrendszerrel összefüggő colitis

Hasmenés vagy colitis eseteit figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A betegeknél a colitis okozta panaszokat és tüneteket monitorozni kell.

Az atezolizumab-kezelést fel kell függeszteni 2-es vagy 3-as fokozatú hasmenés (a napi székletürítések száma 4-gyel vagy ennél is többel nő, a kiindulási számhoz képest) vagy (tünetekkel járó) colitis esetén. 2-es fokozatú hasmenés vagy colitis esetén, ha a tünetek 5 napnál tovább tartanak vagy visszatérnek, akkor napi 1-2 mg/kg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. 3-as fokozatú hasmenés vagy colitis esetén intravénás kortikoszteroid (naponta 1-2 mg/kg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény) kezelést kell indítani. A tünetek javulása esetén napi 1–2 mg/kg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelést kell megkezdeni. Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani 4-es fokozatú (életveszélyes; sürgős beavatkozást igénylő) hasmenés vagy colitis esetén.

Immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiák

Hypothyreosist, hyperthyreosist, mellékvese-elégtelenséget, hypophysitist és 1-es típusú diabetes mellitust, beleértve a diabeteses ketoacidosist, figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont).

A betegeknél az endocrinopathiák okozta panaszokat és tüneteket monitorozni kell. A pajzsmirigyfunkciót az atezolizumab-kezelés előtt és közben rendszeresen monitorozni kell. A kiinduláskor kóros pajzsmirigyfunkciós eredményekkel rendelkező betegek megfelelő kezelését mérlegelni kell.

A kóros pajzsmirigyfunkciós eredményekkel rendelkező, de tünetmentes betegek kaphatnak atezolizumabot. Tünetekkel járó hypothyreosis esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és szükség szerint pajzsmirigy hormonpótló kezelést kell kezdeni. Az izolált hypothyreosis hormonpótló kezeléssel, kortikoszteroidok alkalmazása nélkül kezelhető. Tünetekkel járó hyperthyreosis esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és szükség szerint antitiroid készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha a tünetek kontrolláltak és a pajzsmirigy működése javul.

Tünetekkel járó mellékvese-elégtelenség esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és intravénás kortikoszteroid (napi 1-2 mg/kg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény) adását kell megkezdeni. A tünetek javulása esetén a kezelést napi 1–2 mg/kg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel kell folytatni. Ha a tünetek 1-es vagy alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok adagját 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. A kezelés folytatható, ha az események 12 héten belül 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették, és a beteg állapota a (szükség szerinti) hormonpótló terápia mellett stabil.

2-es vagy 3-as fokozatú hypophysitis esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és intravénás kortikoszteroidok adását (1-2 mg/kg/nap metilprednizolon vagy azzal egyenértékű), illetve amennyiben szükséges hormonpótlást kell kezdeni. A tünetek javulásakor 1-2 mg/kg/nap prednizon vagy azzal egyenértékű kezelést kell alkalmazni. Ha a tünetek 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak a kortikoszteroidok alkalmazását 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javul és a kortikoszteroidok adagját napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették, és a beteg állapota a (szükség esetén alkalmazott) hormonpótló terápia mellett stabil. 4-es fokozatú hypophysitis esetén az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani.

1-es típusú diabetes mellitus esetén inzulin-kezelést kell kezdeni. 3-as fokozatú vagy annál súlyosabb hyperglykaemia esetén (éhgyomri vércukorszint magasabb mint 250 mg/dl vagy 13,9 mmol/l) az atezolizumab-kezelést fel kell függeszteni. Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha az inzulinpótló terápiával az anyagcserét sikerül kontrollálni.

Immunrendszerrel összefüggő meningoencephalitis

Meningoencephalitist figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A betegeknél a meningitis vagy az encephalitis okozta klinikai panaszokat és tüneteket monitorozni kell.

Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármilyen fokozatú meningitis vagy encephalitis esetén. Intravénás kortikoszteroidokkal (naponta 1–2 mg/kg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény) történő kezelést kell indítani. A tünetek javulása esetén naponta 1-2 mg/kg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel kell a kezelést folytatni.

Immunrendszerrel összefüggő neuropathiák

Myasthenia szindrómát/myasthenia gravist vagy Guillain-Barré szindrómát figyeltek meg az atezolizumab-kezelésben részesülő betegeknél, amelyek életveszélyesek is lehetnek. A betegeknél monitorozni kell a motoros és szenzoros neuropathia tüneteit.

Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármilyen fokozatú myasthenia szindróma/myasthenia gravis vagy Guillain-Barré szindróma kialakulása esetén. Szisztémás kortikoszteroid-kezelés megkezdése mérlegelendő naponta 1–2 mg/kg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel.

Immunrendszerrel összefüggő pancreatitis

Pancreatitist, beleértve a szérum amiláz- és lipázszintek emelkedését figyelték meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A betegeknél szorosan monitorozni kell az akut pancreatitisre utaló panaszokat és tüneteket.

Az atezolizumab-kezelést fel kell függeszteni a szérum amiláz- vagy lipáz-szintek 3-as vagy annál magasabb fokozatú (a normálérték felső határának 2,0-szeresénél magasabb) emelkedése esetén, illetve 2-es vagy 3-as fokozatú pancreatitis jelentkezésekor, és el kell kezdeni az intravénás kortikoszteroidokkal (naponta 1-2 mg/kg metilprednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel) történő kezelést. A tünetek javulása esetén a kezelés napi 1–2 mg/kg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel folytatható. Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha a szérum amiláz- és lipáz-szintek 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak 12 héten belül vagy a pancreatitis tünetei megszűnnek és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani 4-es fokozatú pancreatitis vagy bármilyen fokozatú kiújuló pancreatitis esetén.

Immunrendszerrel összefüggő myocarditis

Az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatok során myocarditis előfordulását figyelték meg (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a myocarditis okozta panaszokat és tüneteket.

Az atezolizumab-kezelést 2-es fokozatú myocarditis esetén fel kell függeszteni, és el kell kezdeni a szisztémás kortikoszteroidokkal (napi 1–2 mg/kg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény) történő kezelést. Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű adagra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést 3-as vagy 4-es fokozatú myocarditis esetén végleg le kell állítani.

Infúzió beadásával összefüggő reakciók

Infúziós reakciókat figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8. pont). Az infúzió adagolási sebességét csökkenteni kell vagy a kezelést meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél 1-es vagy 2-es fokozatú infúziós reakciók lépnek fel. Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél 3-as vagy 4-es fokozatú infúziós reakciók lépnek fel. Azoknál a betegeknél, akiknél 1-es vagy 2-es fokozatú infúziós reakciók jelentkeznek, az

atezolizumab-kezelés szoros monitorozás mellett folytatható és megfontolandó a lázcsillapítókkal és antihisztaminokkal végzett premedikáció.

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akik kórelőzményében autoimmun betegség, pneumonitis szerepelt, illetve akiknél aktív agyi áttét, HIV-, hepatitis B- vagy hepatitis C-fertőzés állt fenn. Azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való beválasztás előtti 28 napban élő attenuált vakcinát kaptak, vagy a vizsgálatba való belépés előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláló kezelésben illetve a vizsgálatba való belépés előtti 2 héten belül szisztémás immunszuppresszív kezelésben részesültek, kizárták a vizsgálatokból.

A kiindulási ≥ 2 teljesítményszűrés értékkel rendelkező betegeket a vizsgálatból kizárták (kivéve a GO29293 [IMvigor210] vizsgálat 1. kohorszát, amelybe ciszplatin-kezelésre nem alkalmas, urothelialis carcinomában szenvedő betegeket vontak be, és lehetséges volt a ≥ 2 kiindulási teljesítményszűrés érték) (lásd 5.1 pont).

Adatok hiányában óvatosan kell alkalmazni az atezolizumabot ezekben a betegpopulációkban, a betegekre gyakorolt előnyök és kockázatok egyensúlyának gondos mérlegelése után.

Az atezolizumab alkalmazása urothelialis carcinomában szenvedő, korábban kezelésben nem részesült betegeknél, akik ciszplatin-kezelésre nem alkalmasak

Az IMvigor210 vizsgálat 1. kohorszába sorolt populáció kiindulási és prognosztikus betegségjellemzői összességében hasonlóak voltak azoknak a klinikai betegeknek a betegségjellemzőihez, akik ciszplatin-kezelésre alkalmatlanok, de karboplatin-bázisú kombinációs kemoterápiás kezelésre alkalmasak voltak. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a betegek azon alcsoportjára vonatkozóan, akik alkalmatlanok voltak bármilyen kemoterápiára. Ezért ezeknél a betegeknél az atezolizumabot körültekintéssel kell alkalmazni, egyénileg, az előnyök és kockázatok potenciális egyensúlyának gondos mérlegelése után.

Betegfigyelmeztető kártya

Minden Tecentriq-et felíró szakorvosnak ismernie kell az Orvosoknak szóló tájékoztatót és a Kezelési irányelveket. A gyógyszer felíró szakorvosnak meg kell beszélnie a Tecentriq-kezelés kockázatait a beteggel. A beteget Betegfigyelmeztető kártyával kell ellátni, és fel kell hívni a figyelmét arra, hogy a kártyát mindig vigye magával.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az atezolizumabbal nem végeztek formális farmakokinetikai gyógyszer-interakciós vizsgálatokat. Mivel az atezolizumab a keringésből katabolizmussal ürül, metabolikus gyógyszerkölsönhatások nem várhatóak.

Az atezolizumab-kezelés megkezdése előtt a szisztémás kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok alkalmazását kerülni kell mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az atezolizumab farmakodinámiás aktivitását és hatásosságát. Azonban szisztémás kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszív szerek alkalmazhatók az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelésére az atezolizumab-kezelés megkezdése után (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az atezolizumab-kezelés alatt és még 5 hónapig azt követően.

Terhesség

Az atezolizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok. Az atezolizumabbal nem végeztek fejlődési és reprodukív vizsgálatokat. Állatkísérletek szerint a PD-L1/PD-1 jelátviteli rendszer gátlása egér vemhességi modellekben a fejlődő magzat immunrendszerrel összefüggő kilökődéséhez vezethet, amely a magzat halálát okozza (lásd 5.3 pont). Ezek az eredmények azt a potenciális kockázatot mutatják az atezolizumab hatásmechanizmusának alapján, hogy az atezolizumab alkalmazása a terhesség alatt magzati károsodást okozhat, beleértve a vetélés és a halvaszületés emelkedett arányát is.

A humán immunglobulin G1 (IgG1)-ről ismert, hogy átjut a placenta barrieren; és mivel az atezolizumab IgG1 típusú molekula, ezért megvan annak a lehetősége, hogy átkerül az anyából a fejlődő magzatba.

Az atezolizumab alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az atezolizumabbal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az atezolizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az atezolizumab egy monoklonális antitest és várhatóan kiválasztódik az előtejbe, és alacsony szinten jelen lehet a későbbiekben. Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell döntenit, hogy a szoptatást függesztik fel vagy megszakítják a Tecentriq-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az atezolizumab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az atezolizumabbal nem végeztek reprodukív- és fejlődési toxicitási vizsgálatokat. Habár a 26 hetes ismételt dózistoxicitási vizsgálatok alapján az atezolizumab hatással volt a menstruációs ciklusra az ajánlott dózist kapó betegek AUC értékének 6-szorosára becsült AUC értékkel rendelkező betegeknél, és ez a hatás reverzibilis volt (lásd 5.3 pont). Nem volt hatása a hím reprodukív szervekre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tecentriq kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azoknak a betegeknél, akik fáradtságot tapasztalnak, javasolni kell, hogy ne vezessenek és ne dolgozzanak gépekkel a tünetek megszűnéséig (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Tecentriq biztonságossága 2160, metasztatikus urothelialis carcinomában (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő beteg összesített adatain alapul. A leggyakoribb gyógyszer mellékhatás a fáradtság (35,4%), az étvágy csökkenése (25,5%), a hányinger (22,9%), a dyspnoe (21,8%), a hasmenés (18,6%), a bőrkiütés (18,6%), a láz (18,3%), a hányás (15,0%), az arthralgia (14,2%), az asthenia (13,8%) és a pruritus (11,3%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A gyógyszer mellékhatások a MedDRA rendszer alapján szervrendszerenként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva találhatóak az alábbiakban. A következő gyakorisági kategóriák kerültek alkalmazásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A klinikai vizsgálatokban Tecentriq-kezelésben részesülő betegeknél előforduló mellékhatások összefoglalása

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	túlérzékenység
Endokrin betegségek és tünetek	
gyakori	hypothyreosis ^a , hyperthyreosis ^b
nem gyakori	diabetes mellitus ^c , mellékvese-elégtelenség ^d
ritka	hypophysitis
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	csökkent étvágy
gyakori	hypokalaemia, hyponatraemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
nem gyakori	Guillain-Barré szindróma ^e , nem fertőző meningitis ^f
ritka	nem fertőző encephalitis ^g , myasthenia szindróma ^h
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
ritka	myocarditis ^h
Érbetegségek és tünetek	
gyakori	hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	dyspnoe
gyakori	pneumonitis ⁱ , hypoxia, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	hányinger, hányás, hasmenés
gyakori	hasi fájdalom, colitis ^j , dysphagia
nem gyakori	pancreatitis ^k , emelkedett lipázszint
ritka	emelkedett amilázszint
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
gyakori	emelkedett AST-szint, emelkedett ALT-szint
nem gyakori	hepatitis ^l
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nagyon gyakori	bőrkiütés ^m , pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
nagyon gyakori	arthralgia
gyakori	mozgásszervi fájdalom

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
nagyon gyakori	pyrexia, fáradtság, asthenia
gyakori	infúziós reakciók, influenzaszerű betegség, hidegrázás

^aBeleértve az alábbi jelentett eseteket: hypothyreosis, emelkedett vér thyreoidea-stimuláló hormonszint, thyroiditis, csökkent vér thyreoidea-stimuláló hormonszint, myxoedema, kóros pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredmények, akut thyreoiditis, csökkent tiroxinszint.

^bBeleértve az alábbi jelentett eseteket: hyperthyreosis, emelkedett vér thyreoidea-stimuláló hormonszint, thyroiditis, csökkent vér thyreoidea-stimuláló hormonszint, endokrin opthalmopathia, exophthalmus, kóros pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredmények, akut thyreoiditis, csökkent tiroxinszint.

^cBeleértve az alábbi jelentett eseteket: diabetes mellitus és 1-es típusú diabetes mellitus.

^dBeleértve az alábbi jelentett eseteket: mellékvese-elégtelenség, primer mellékvese-elégtelenség, Addison-kór.

^eBeleértve az alábbi jelentett eseteket: Guillain-Barré szindróma és demyelinizációs polyneuropathia.

^fBeleértve az alábbi jelentett eseteket: meningitis.

^gBeleértve az alábbi jelentett eseteket: encephalitis.

^hAzokból a klinikai vizsgálatokból jelentett esetek, amelyeket nem metasztatikus urothelialis carcinómában (UC) vagy nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő betegekkel végeztek. A gyakorisági kategória az összes atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban észlelt 8000 beteg expozícióján alapul.

ⁱBeleértve az alábbi jelentett eseteket: pneumonitis, tüdőinfiltráció, bronchiolitis, intersticiális tüdőbetegség, radiációs pneumonitis.

^jBeleértve az alábbi jelentett eseteket: colitis, autoimmun colitis, ishemiás colitis, mikroszkopikus colitis.

^kBeleértve az alábbi jelentett eseteket: pancreatitis és akut pancreatitis.

^lBeleértve az alábbi jelentett eseteket: autoimmun hepatitis, hepatitis, akut hepatitis.

^mBeleértve az alábbi jelentett eseteket: acné, ekcéma, erythema, szemhéj erythema, erythema multiforme, hámló bőrkiütés, szemhéjon kialakult bőrkiütés, folliculitis, furuncululus, dermatitis, dermatitis acneiformis, allergiás dermatitis, bullosus dermatitis, exfoliatív dermatitis, gyógyszer okozta bőrkiütés, palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculopapulosus bőrkiütés, papularis bőrkiütés, papulosquamosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, pustulosus bőrkiütés, seborrhoeás dermatitis, bőrhámlás, cutan toxicitás, bőrfekély, toxikus bőrkiütés.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi adatok az atezolizumab-expozíció klinikai vizsgálatokban előforduló, klinikailag jelentős mellékhatásait mutatják be. (lásd 5.1 pont). Ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó irányelveket a 4.2 és 4.4 pont tartalmazza.

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

Pneumonitis az atezolizumab-kezelésben részesült, metasztatikus urothelialis carcinómában (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő betegek 3,1%-ánál (68/2160) fordult elő. A 68 eset közül egy halálos kimenetelű volt. A kialakulásig eltelt medián időtartam 3,5 hónap volt (tartomány: 3 nap - 20,5 hónap). Az esemény medián időtartama 1,5 hónap volt (tartomány: 0 nap - 15,1+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Pneumonitis miatt 10 (0,5%) betegnél szakították meg az atezolizumab alkalmazását. Kortikoszteroid-kezelést igénylő pneumonitis az atezolizumab-kezelésben részesülő betegek 1,6%-ánál (34/2160) fordult elő.

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

Hepatitis a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére atezolizumab-terápiában részesülő betegek 0,3%-ánál (7/2160) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 1,1 hónap volt (tartomány: 9 nap - 7,9 hónap). Az esemény medián időtartama 1 hónap volt (tartomány: 9 nap - 1,9+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Hepatitis miatt 2 (< 0,1%) betegél szakították meg az atezolizumab-kezelést. Kortikoszteroid-kezelést igénylő hepatitis az atezolizumab-kezelésben részesülő betegek 0,2%-ánál (5/2160) fordult elő.

Immunrendszerrel összefüggő colitis

Colitis a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére atezolizumab-terápiában részesülő betegek 1,1%-ánál (23/2160) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 4 hónap volt (tartomány: 15 nap - 15,2 hónap). Az esemény medián időtartama 1,4 hónap volt (tartomány: 3 nap - 17,8+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Colitis

miatt 5 (0,2%) betegnél szakították meg az atezolizumab alkalmazását. Kortikoszteroid-kezelést igénylő colitis az atezolizumab-kezelésben részesülő betegek 0,5%-ánál (10/2160) fordult elő.

Immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiák

Hypothyreosis a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére atezolizumab-terápiában részesülő betegek 4,7%-ánál (101/2160) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,5 hónap volt (tartomány: 15 nap - 31,3 hónap).

Hyperthyreosis a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére atezolizumab-terápiában részesülő betegek 1,7%-ánál (36/2160) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 3,5 hónap volt (tartomány: 21 nap – 31,3 hónap).

Mellékvese-elégtelenség a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére atezolizumab-terápiában részesülő betegek 0,3%-ánál (7/2160) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,7 hónap volt (tartomány: 3 nap - 19 hónap). Kortikoszteroid-kezelést igénylő mellékvese-elégtelenség az atezolizumab-kezelésben részesülő betegek 0,3%-ánál (6/2160) fordult elő.

Hyphophysitis a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére atezolizumab-terápiában részesülő betegek kevesebb mint 0,1%-ánál (1/2160) fordult elő. Ennél a betegnél a kialakulásig eltelt időtartam 13,7 hónap volt.

Diabetes mellitus a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére atezolizumab-terápiában részesülő betegek 0,3%-ánál (6/2160) fordult elő. A kialakulásig eltelt időtartam 3 nap-6,5 hónap közötti tartományban volt. Diabetes mellitus miatt 1 (<0,1%) betegnél szakították meg az atezolizumab alkalmazását.

Immunrendszerrel összefüggő meningoencephalitis

Meningitis a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére atezolizumab-terápiában részesülő betegek 0,1%-ánál (3/2160) fordult elő. A kialakulásig eltelt időtartam 15 nap-16 nap közötti tartományban volt. Mindhárom betegnél szükséges volt a kortikoszteroidok alkalmazása és az atezolizumab-kezelés megszakítása.

Encephalitis a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére atezolizumab-terápiában részesülő betegek kevesebb mint 0,1%-ánál (2/2160) fordult elő. A kialakulásig eltelt időtartam 14 nap és 16 nap volt. Encephalitis miatt 1 (<0,1%) betegnél szakították meg az atezolizumab alkalmazását. Encephalitis miatt kortikoszteroidok alkalmazására az atezolizumab-kezelésben részesülő betegek kevesebb mint 0,1%-ánál került sor (1/2160).

Immunrendszerrel összefüggő neuropathiák

Guillain-Barré szindróma és demyelinizációs polyneuropathia a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére atezolizumab-terápiában részesülő betegek 0,2%-ánál (5/2160) fordultak elő. A kialakulásig eltelt medián idő 7 hónap volt (tartomány: 18 nap – 8,1 hónap). A medián időtartam 4,6 hónap volt (0+ nap – 8,3+ hónap, a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Guillain-Barré szindróma miatt 1 betegnél kellett az atezolizumab-kezelést megszakítani (<0,1%). Guillain-Barré szindróma miatt kortikoszteroidok alkalmazására az atezolizumab-kezelésben részesülő betegek kevesebb mint 0,1%-ánál került sor (2/2160).

Myasthenia-szindróma

Az összes, különböző típusú daganatos betegségek kezelésére, atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban myasthenia gravis a betegek < 0,1%-ánál (4/6000) fordult elő. A kialakulásig eltelt időtartam 20 nap és 4 hónap között volt. Mind a négy betegnél leállították az atezolizumab alkalmazását. Myasthenia szindróma/myasthenia gravis miatt kortikoszteroidok alkalmazására az atezolizumab-kezelésben részesülő betegek kevesebb mint 0,1%-ánál (3/6000) került sor.

Immunrendszerrel összefüggő pancreatitis

Pancreatitis, beleértve az emelkedett amiláz- és lipáz-szinteket is, fordult elő a metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) és nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére

atezolizumab-terápiában részesülő betegek 0,5%-ánál (10/2160). A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,5 hónap volt (tartomány: 9 nap – 16,9 hónap). Az esemény medián időtartama 19 nap volt (tartomány: 3 nap – 11,2+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Pancreatitis miatt kortikoszteroidok alkalmazására az atezolizumab-kezelésben részesülő betegek kevesebb mint 0,1%-ánál került sor (2/2160).

Immunrendszerrel összefüggő myocarditis

Myocarditis a betegek < 0,1%-ánál (2/8000) fordult elő az összes, különböző típusú daganatos betegségek kezelésére atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban. A kialakulásig eltelt időtartam 18 nap és 33 nap között volt. Mindkét betegnél szükséges volt a kortikoszteroidok alkalmazása, és az atezolizumab-kezelés megszakítása.

Immunogenitás

Az IMvigor210 klinikai vizsgálatban az anti-atezolizumab antitestekre (ATA) tesztelt betegek 43,9%-a ATA-pozitív volt egy vagy több dózis alkalmazása után. Az OAK (GO28915) vizsgálatban a kezelés hatására kialakuló anti-atezolizumab antitest arány 30,4% volt. Általánosságban az anti-atezolizumab antitest pozitivitás úgy tűnt, hogy nincs klinikailag releváns hatással a farmakokinetikára, a hatásosságra vagy a biztonságosságra.

Nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni neutralizáló antitestek esetleges hatásáról.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az atezolizumab túlادagolásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre információk.

Túlادagolás esetén a betegeknél jelentkező mellékhatások okozta panaszokat és tüneteket szigorúan ellenőrizni kell, és meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitestek. ATC kód: **még nincs meghatározva**

Hatásmechanizmus

A programozott sejthalál-ligand 1 (programmed death-ligand 1) (PD-L1) a daganatsejteken és/vagy a daganatot infiltráló immunsejteken expresszálódhat, és a daganat mikro környezetében hozzájárulhat a daganatellenes immunválasz gátlásához. A T-sejtek és az antigént prezentáló sejtek felszínén lévő PD-1 és B7.1 receptorokhoz kötődve a PD-L1 gátolja a citotoxikus T-sejtek aktivitását, a T-sejtek proliferációját és a citokintermelődést.

Az atezolizumab egy Fc-régióban mérnökiileg tervezett, humanizált immunglobulin G1 (IgG1) monoklonális antitest, amely közvetlenül kötődik a PD-L1-hez, biztosítva a kettős gátlást a PD-1 és a B7.1 receptorokon, ezzel megszünteti az immunválasz PD-L1/PD-1 által mediált gátlását, így a daganatellenes immunválasz reaktiválását váltja ki antitestfüggő celluláris citotoxicitás nélkül. Az

atezolizumab a PD-L2/PD-1 kölcsönhatásra nem hat, ezáltal a PD-L2/PD-1 mediálta gátló jelek továbbra is fennmaradnak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kezelés időtartama

A korábban nem kezelt betegeknél a Tecentriq-kezelés a betegség progressziójáig volt folytatható. A Tecentriq pivotális vizsgálataiban a korábban már kezelt betegeknél a kezelés a kedvező klinikai hatás megszűnéséig volt megengedett. A kedvező klinikai hatást az alábbi kritériumok alapján határozták meg:

- A betegség egyértelmű progresszióját jelző panaszok és tünetek (beleértve a laboratóriumi értékek rosszabbodását is [pl. új vagy súlyosbodó hypercalcaemia]) hiánya.
- Nem csökken az ECOG teljesítményszám.
- Nincs jelen olyan daganatprogresszió a kritikus anatómiai területeken (pl. leptomeningealis betegség), amely az ismételt adagolást megelőzően nem kezelhető azonnal, és nem stabilizálható a protokoll által engedélyezett orvosi beavatkozásokkal.
- Igazolt kedvező klinikai hatás a vizsgálóorvos értékelése alapján.

Urothelialis carcinoma

IMvigor211 (GO29294): randomizált vizsgálat lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinomában (UC) szenvedő, korábban kemoterápiában részesülő betegeknél

Egy fázis III, nyílt elrendezésű, multicentrikus, nemzetközi, randomizált vizsgálatot (IMvigor211) végeztek az atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére kemoterápiával (a vizsgáló választása szerint vinflunin, docetaxel vagy paklitaxel) összehasonlítva olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinomában (UC) szenvedő betegekkel, akiknek a betegsége valamely platina-tartalmú kezelési séma alkalmazása során vagy azt követően progrediált. Ebből a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében autoimmun betegség szerepelt, aktív vagy kortikoszteroid-függő agyi metasztázisuk volt, akiket a vizsgálatba történő bevonás előtti 28 napon belül, illetve a bevonás előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláns gyógyszereket, illetve a bevonás előtti 2 héten belül szisztémás immunuszuppresszív gyógyszereket kaptak. A tumorértékelések 9 hetente történtek az első 54 hét során, majd ezt követően 12 hetente. A tumormintákban prospektíven értékelték a tumort infiltráló immunsejteken (IC) történő PD-L1 expressziót, és az eredményeket a PD-L1 expressziót mutató alcsoportok meghatározására használták az alábbiakban leírt elemzésekhez.

Összesen 931 beteget vontak be a vizsgálatba. A betegeket (1:1 arányban) az atezolizumab-kezelésre vagy kemoterápiára randomizálták. A randomizációt az alábbiak szerint stratifikálták: kemoterápia (vinflunin vs. taxán), a tumort infiltráló immunsejtek (IC) PD-L1 expressziós státusza (< 5% vs. ≥ 5%), a prognosztikai kockázati faktorok száma (0 vs. 1-3), valamint a májállomány jelenléte (igen vs. nem). Prognosztikai kockázati tényezőnek számított a korábbi kemoterápia óta eltelt kevesebb mint 3 hónapos időtartam, a 0-nál magasabb ECOG teljesítményszám érték, és a 10 g/dl-nél alacsonyabb hemoglobinszint.

Az atezolizumabot fix 1200 mg dózisban alkalmazták 3 hetente intravénás infúzió formájában. Nem volt megengedett az atezolizumab dózisának csökkentése. A betegeket a vizsgáló által megítélt kedvező klinikai hatás elvesztéséig, illetve elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kezelték. A vinflunint 320 mg/m² dózisban intravénás infúzió formájában alkalmazták minden 3 hetes ciklus 1. napján a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A paklitaxelt 175 mg/m² dózisban 3 órán keresztül beadott intravénás infúzió formájában alkalmazták minden 3 hetes ciklus 1. napján, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A docetaxelt 75 mg/m² dózisban alkalmazták intravénás infúzió formájában minden 3 hetes ciklus 1. napján a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A kezelés medián időtartama az összes kezelt betegre vonatkozóan 2,8 hónap volt az atezolizumab karon, 2,1 hónap a vinflunin és a paklitaxel karon, illetve 1,6 hónap a docetaxel karon.

Az elsődleges elemzési populáció demográfiai és kiindulási betegségjellemzői egyensúlyban voltak a kezelési karok között. A medián életkor 67 év volt (tartomány: 31-88 év), a betegek 77,1%-a férfi volt. A betegek többsége fehérbőrű (72,1%) volt, a kemoterápiás karon a betegek 53,9%-a kapott vinflunint, a betegek 71,4%-a rendelkezett legalább egy rossz prognosztikai kockázati tényezővel, és a betegek 28,8%-ának volt májattéte kiinduláskor. A kiindulási ECOG teljesítménystátusz 0 (45,6%) vagy 1 (54,4%) volt. A betegek 71,1%-ánál a primer tumor helye a húgyhólyagban volt, míg a betegek 25,4%-ának a húgyúti traktus felső szakaszán lévő urothelialis carcinomája volt. A betegek 24,2%-a korábban csak platina-bázisú adjuváns vagy neoadjuváns kezelésben részesült, és betegségük 12 hónapon belül progrediált.

Az IMvigor211 vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a teljes túlélés (overall survival, OS) volt. A másodlagos hatásossági végpontok a vizsgálói értékelésen alapuló RECIST 1.1 verziója (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, válaszerkékelési kritériumok szolid tumorok esetén 1.1 verzió) szerint értékelt objektív válaszarány (objective response rate, ORR), a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) és a válasz időtartama (duration of response, DOR) voltak. Az OS tekintetében a kezelési kar és a kontroll kar között történő összehasonlításokat az IC2/3, az IC1/2/3 és az ITT (intention-to-treat, kezelni szándékozott; vagyis az összes vizsgálatba bevont beteg) populációkban hierarchikus, rögzített sorrendben végezték a tesztelést, kétoldalas (5%-os) stratifikált log-rang-próba alapján, az alábbiak szerint; 1. lépés: IC2/3 populáció; 2. lépés: IC1/2/3 populáció; 3. lépés: összes vizsgálatba bevont beteget tartalmazó populáció (all comers). A 2. és 3. lépésben az OS eredményeit csak akkor tesztelheték formálisan statisztikai szignifikancia szempontjából, ha az előző lépés eredménye statisztikailag szignifikáns volt.

A túlélés követésének medián értéke 17 hónap volt. Az IMvigor211 vizsgálat elsődleges elemzése szerint az OS elsődleges végpontja nem teljesült. Az atezolizumab nem mutatott statisztikailag szignifikáns túlélési előnyt a kemoterápiával összehasonlítva a korábban kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél. Az előre meghatározott hierarchikus tesztsorrend szerint az IC2/3 populációt vizsgálták először, melynél az OS relatív házard értéke 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21: az OS medián értéke 11,1 hónap vs. 10,6 hónap sorrendben az atezolizumabra és a kemoterápiára vonatkozóan) volt. A stratifikált log-rang próba p-érték 0,41 volt, így ebben a populációban az eredmények nem tekinthetőek statisztikailag szignifikánsnak. Következésképpen az OS tekintetében nem lehet elvégezni a statisztikai szignifikancia formális elemzését az IC1/2/3, illetve az összes vizsgálatba bevont beteget (all comers) tartalmazó populációkra vonatkozóan, és ezeknek az elemzéseknek az eredményei exploratívnak tekinthetőek. Az összes vizsgálatba bevont beteget tartalmazó populációra vonatkozó legfontosabb eredményeket a 3. táblázat összesíti. Az 1. ábra mutatja az OS Kaplan-Meier görbét az összes vizsgálatba bevont beteget tartalmazó populációra vonatkozóan.

3. táblázat: Az IMvigor211 vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása az összes betegre vonatkozóan

Hatásossági végpont	Atezolizumab n = 467	Kemoterápia (n = 464)
<i>Elsődleges hatásossági végpont</i>		
<i>Teljes túlélés (OS)</i>		
Halálozások száma (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Eseményekig eltelt medián idő (hónapok)	8,6	8,0
95%-os CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifikált [‡] relatív hazard (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
p-érték**	0,0378	
12 hónapos OS-arány (%)*	39,2%	32,4%
<i>Másodlagos és exploratív végpontok</i>		
<i>Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST 1.1 verzió)</i>		
Események száma (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
A PFS medián időtartama (hónapok)	2,1	4,0
95%-os CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifikált relatív hazard (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
<i>Vizsgáló által értékelt ORR (RECIST 1.1 verzió)</i>		
	n = 462	n = 461
Megerősített választ adók száma (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95%-os CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Teljes választ adók száma (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Részleges választ adók száma (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Stabil betegek száma (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
<i>Vizsgáló által értékelt DOR (RECIST 1.1 verzió)</i>		
	n = 62	n = 62
Medián hónapokban***	21,7	7,4
95%-os CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI = konfidencia intervallum, DOR = válasz időtartama, ORR = objektív válaszarány, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszéértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió

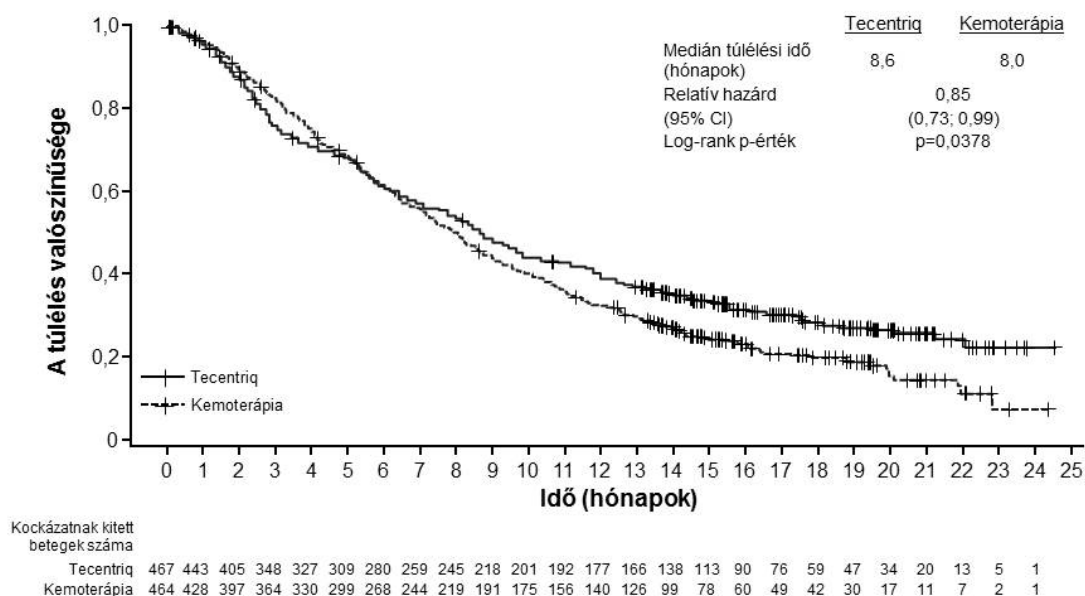
* Kaplan-Meier-féle becslés alapján

‡ A kemoterápia (vinflunin vs. taxán), a tumort infiltráló immunsejtek státusza (<5% vs. ≥ 5%), a prognosztikai kockázati faktorok száma (0 vs. 1-3), és a májártétek jelenléte (igen vs. nem) alapján stratifikálva.

** Stratifikált log-rank teszt alapján csak leíró jelleggel megadva az előre meghatározott elemzés hierarchiája szerint, az OS analízisre vonatkozó p-érték a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan nem tekinthető statisztikailag szignifikánsnak.

*** A válasz fennállt az atezolizumab-karon a válaszadók 63%-ánál, és a kemoterápiás karon a válaszadók 21%-ánál.

1. ábra: A teljes túlélés (OS), Kaplan-Mayer görbe (IMvigor211 vizsgálat)



IMvigor210 (GO29293): egykarú vizsgálat, amelyet olyan korábban nem kezelt, urothelialis carcinómában szenvedő betegekkel végeztek, akiknél ciszplatin-kezelés nem volt alkalmazható, illetve olyan urothelialis carcinómában szenvedő betegekkel végeztek, akik korábban kemoterápiát kaptak

Egy fázis II. multicentrikus, nemzetközi, két kohorszos, egykaros klinikai vizsgálatot (IMvigor210) végeztek lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinómában (urothelialis hólyagrákként is nevezett) szenvedő betegeknél.

A vizsgálatba összesen 438 beteget vontak be, akiket két kohorszba soroltak. Az 1. kohorszba a korábban nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinómában (UC) szenvedő betegek tartoztak, akiknél a ciszplatin-bázisú kemoterápia nem volt megfelelő, illetve nem volt alkalmazható, vagy akiknél a platina-bázisú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiás rezsimmel történő kezelés után legalább 12 hónap eltelté után progrediált a betegség. A 2. kohorszba azok a betegek tartoztak, akik legalább egy platina-bázisú kemoterápiás rezsimet már kaptak a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) kezelésére, vagy akiknél a platina-bázisú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiás rezsimmel történő kezelést követő 12 hónapon belül a betegség progrediált.

Az 1. kohorszban 119 beteget 1200 mg atezolizumabbal kezeltek, amelyet intravénás infúzió formájában 3 hetente a betegség progressziójáig kaptak. A medián életkor 73 év volt. A legtöbb beteg férfi (81%), és a betegek többsége fehérbőrű volt (91%).

Az 1. kohorszban 45 betegnek (38%) az ECOG teljesítménystátusza 0 volt, 50 betegnek (42%) az ECOG teljesítménystátusza 1 volt és 24 betegnek (20%) az ECOG teljesítménystátusza 2 volt, 35 betegnek (29%) nem voltak Bajorin-féle kockázati tényezői (ECOG teljesítménystátusz ≥ 2 és visceralis metasztázásis), 66 betegnek (56%) egy Bajorin-féle kockázati tényezője, 18 betegnek (15%)

két Bajorin-féle kockázati tényezője volt, 84 károsodott vesefunkciójú beteg (71%) (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <60 ml/perc), és 25 (21%) májmetasztázissal rendelkező beteg volt.

Az 1. kohorsz elsődleges hatásossági végpontja a megerősített objektív válaszarány (ORR) volt, egy független értékelő intézmény (IRF, independent review facility) RECIST 1.1 verziót alkalmazó vizsgálata alapján.

Az elsődleges elemzést akkor végezték el, amikor megtörtént minden beteg legalább 24 hetes utánkövetése. A kezelés medián időtartama 15,0 hét volt, a túlélésre vonatkozó követés medián időtartam 8,5 hónap volt a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan. A RECIST 1.1 verziója alapján az IRF által megállapított objektív válaszadási arány (ORR) klinikailag releváns volt, azonban az előre meghatározott historikus kontroll 10%-os válaszadási arányával történő összehasonlításakor az elsődleges végpontra vonatkozóan nem volt statisztikailag szignifikáns az eredmény. A megerősített válaszadási arány (ORR) az IRF-RECIST 1.1 verzió alapján 21,9% volt (95% CI: 9,3; 40,0) azoknál a betegeknél, akiknél a PD-L1 expresszió $\geq 5\%$, 18,8% volt (95% CI: 10,9; 29,0) azoknál a betegeknél, akiknél a PD-L1 expresszió $\geq 1\%$ és 19,3% volt (95% CI: 12,7; 27,6) az összes vizsgálatba bevont betegre vonatkozóan. A válasz időtartamának medián értékét (DOR) egyik PD-L1 expresszió szerinti alcsoportban, illetve az összes vizsgálatba bevont beteg magába foglaló csoportban sem érték el. A teljes túlélés (OS) nem volt érett az eseményt mutató betegek hozzávetőlegesen 40%-os aránya mellett. A teljes túlélés (OS) medián értéke minden alcsoportra vonatkozóan (PD-L1 expresszió $\geq 5\%$ és $\geq 1\%$) és az összes vizsgálatba bevont beteg esetén 10,6 hónap volt.

Az 1. kohorszra vonatkozóan egy frissített elemzést végeztek, melyben a túlélésre vonatkozó utánkövetés medián időtartama 17,2 hónap volt. Ennek eredményeit a 4. táblázat foglalja össze. A válasz időtartamának (DOR) medián értékét egyik PD-L1 expresszió szerinti alcsoportban, illetve az egész betegcsoportra vonatkozóan sem érték el.

4. táblázat: Az IMvigor210 vizsgálat 1. kohorszából származó frissített hatásossági adatok összefoglalása

Hatásossági végpont	PD-L1 expresszió \geq 5% a tumort infiltráló immunsejteken	PD-L1 expresszió \geq 1% a tumort infiltráló immunsejteken	Az összes, vizsgálatba bevont beteg
ORR (IRF által értékelt; RECIST 1.1 verzió)	n = 32	n = 80	n = 119
Válaszadók száma (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95%-os CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Teljes választ adók száma (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95%-os CI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Részleges választ adók száma (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95%-os CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (IRF által értékelt; RECIST 1.1 verzió)	n = 9	n = 19	n = 27
Eseményt mutató betegek száma (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Medián (hónap) (95% CI)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (IRF által értékelt; RECIST 1.1 verzió)	n = 32	n = 80	n = 119
Eseményt mutató betegek száma (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Medián (hónap) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Eseményt mutató betegek száma (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Medián (hónap) (95% CI)	12,30 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
1 éves OS arány (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI = konfidencia intervallum, DOR = válasz időtartama, IC = daganatot infiltráló immunsejtek, IRF = független értékelő intézmény, NE = nem megbecsülhető, ORR = objektív válaszarány, OS = teljes túlélés,

PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszéértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió

A 2. kohorszban az elsődleges együttes (co-primary) végpontok az IRF által a RECIST 1.1. verziója alapján értékelt megerősített objektív válaszadási arány és a vizsgáló által a Módosított RECIST (mRECIST) kritériumok alapján megállapított objektív válaszadási arány voltak. 310 beteg részesült 3 hetente 1200 mg intravénás infúzió formájában atezolizumab-kezelésben a kedvező klinikai hatás elvesztéséig. A 2. kohorsz elsődleges elemzését akkor végezték el, amikor minden beteg legalább 24 hetes utánkötése megtörtént. A vizsgálat teljesítette az elsődleges együttes (co-primary) végpontját a 2. kohorszra vonatkozóan; az IRF által a RECIST 1.1. verziója alapján értékelt és a vizsgáló által mRECIST alapján megállapított, statisztikailag szignifikáns objektív válaszadási arány (ORR) volt kimutatható összehasonlítva az előre meghatározott, 10%-os historikus kontroll válaszadási aránnyal.

A 2. kohorszra vonatkozóan a túlélési idő medián 21,1 hónapos utánkötése mellett is végeztek elemzést. A megerősített, IRF-RECIST 1.1 verzió által mért ORR érték 28,0% volt (95% CI: 19,5; 37,9) a PD-L1-t \geq 5%-ban expresszáló betegeknél, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) volt a PD-L1-t \geq 1%-ban expresszáló betegeknél és 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) volt a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan. A megerősített ORR a vizsgáló által értékelt mRECIST alapján 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) volt a PD-L1-t \geq 5%-ban expresszáló betegeknél, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) volt a PD-L1-t \geq 1%-ban expresszáló betegeknél, és 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) volt a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan. A teljes válaszok aránya az IRF-RECIST 1.1 verzió alapján a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4) volt. A 2. kohorszban a válasz időtartamának (DOR) mediánját egyik PD-L1 expresszió szerinti alcsoportban, illetve az összes bevont beteg esetén sem érték el, azonban a PD-L1-t < 1%-ban (13,3 hónap, 95% CI: 4,2; NE)

expresszáló betegek csoportja elérte ezt az értéket. A 12 hónapos OS arány 37% volt az összes betegre vonatkozóan.

IMvigor130 (WO30070): fázis III, multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat, amelyben az atezolizumabot monoterápiában és platina-bázisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták olyan betegeknél, akik kezeletlen, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinómában szenvedtek.

A független, adatokat értékelő bizottság (independent Data Monitoring Committee, iDMC) javaslata alapján, a túlélési adatok korai felülvizsgálatát követően, az atezolizumab monoterápia karon az alacsony tumor PD-L1 expressziós státuszú (az immunsejtek PD-L1 expressziója alacsonyabb mint 5%, immunhisztokémiával vizsgálva) betegek bevonását leállították, miután ebben az alcsoportban a teljes túlélés csökkenését figyelték meg. A független, adatokat értékelő bizottság (iDMC) nem ajánlotta a kezelés semmilyen változtatását azoknál a betegeknél, akiket már randomizáltak, és a monoterápia karon kezelést kapnak. További változtatást nem javasoltak.

Nem kissejtes tüdőrák

OAK (GO28915): randomizált fázis III vizsgálat, amelyet lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő betegekkkel végeztek, akik megelőzően kemoterápiás kezelésben részesültek.

Az OAK egy III. fázisú, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált vizsgálat, amelyben az atezolizumab hatékonyságát és biztonságosságát értékelték docetaxellel összehasonlítva, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő betegeknél, akiknek betegsége a platina-bázisú kezelés során vagy azt követően progrediált. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, akiknél aktív vagy kortikoszteroid-függő agyi áttét állt fenn, vagy akik élő, attenuált vakcinát kaptak a vizsgálatba történő bevonást megelőző 28 napon, illetve szisztémás immunstimuláns kezelésben részesültek a vizsgálatba történő bevonást megelőző 4 héten belül, vagy szisztémás immunuszuppresszív gyógyszerkészítményt kaptak a vizsgálatba történő bevonást megelőző 2 héten belül. A tumor értékelések az első 36 hétben 6 hetente, majd a későbbiekben 9 hetente történtek. A tumormintákban prospektíven értékelték a tumorsejtek és a tumorinfiltráló immunsejtek PD-L1 expresszióját.

Összesen 1225 beteget vontak be a vizsgálatba, és az elemzési terv szerint az első 850 randomizált beteg került be az elsődleges hatásossági elemzésbe. A randomizációt a tumorinfiltráló immunsejtek PD-L1 expressziós státusza, a korábbi kemoterápiás kezelési sémák száma, valamint a szövettan alapján stratifikálták. A betegeket 1:1 arányban randomizálták atezolizumab vagy docetaxel karra.

Az atezolizumab fix, 1200 mg-os adagban, 3 hetente, intravénás infúzió formájában került beadásra. A dóziscsökkenés nem volt megengedett. A betegeket a vizsgáló által megállapított kedvező klinikai hatás megszűnéséig kezelték. A docetaxelt 75 mg/m² adagban, intravénás infúzió formájában alkalmazták minden 3 hetes ciklus 1. napján, a betegség progressziójáig. Az összes kezelt beteg esetén a kezelés medián időtartama 2,1 hónap volt a docetaxel karon és 3,4 hónap volt az atezolizumab karon.

Az elsődleges elemzési populáció demográfiai jellemzői és a kiindulási betegség-jellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 64 év volt (tartomány: 33-85 év) és a betegek 61%-a férfi volt. A betegek többsége fehér bőrű volt (70%). Hozzávetőlegesen a betegek háromnegyedének (74%) volt nem laphámsejtes szövettani eredménye, 10%-ának volt ismert EGFR-mutációja és 0,2%-ának volt ismert ALK-átrendeződése, a betegek 10%-ának központi idegrendszeri áttétei voltak a vizsgálat kezdetén, és többségük aktuálisan vagy korábban dohányzott (82%). A kiindulási ECOG szerinti teljesítmény státusz 0 (37%) vagy 1 (63%) volt. A betegek hetvenöt százaléka megelőzően csak egy platina-bázisú kezelésben részesült.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. Az 5. táblázat foglalja össze ennek a vizsgálatnak a 21 hónapos medián túlélési utánkövetésére vonatkozó legfontosabb eredményeit. A

2. ábra mutatja a kezelni szándékozott (intent to treat (ITT)) populációban a teljes túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier-görbéket. A 3. ábra a kezelni szándékozott (intent to treat (ITT)) populáció, valamint a PD-L1 alcsoportok teljes túlélési eredményeit foglalja össze, mely alapján az atezolizumab-kezelésben részesülő minden alcsoportban kedvezőbb teljes túlélés igazolódott, beleértve azokat a betegeket is, akik tumorsejtjeinek illetve tumorinfiltráló immunsejtjeinek a PD-L1 expressziója < 1% volt a tumorsejteken (TC) és a tumorinfiltráló immunsejteken (IC).

5. táblázat: Az elsődleges elemzési populációra vonatkozó hatásossági adatok összefoglalása (OAK vizsgálat) (összes vizsgálatba bevont beteg)*

Hatásossági végpont	<u>Atezolizumab</u> (n = 425)	<u>Docetaxel</u> (n = 425)
Elsődleges hatásossági végpont		
Teljes túlélés (OS)		
Halálozások száma (%)	271 (64%)	298 (70%)
Eseményekig eltelt medián idő (hónap)	13,8	9,6
95%-os CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifikált [†] relatív hazard (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-érték**	0,0003	
12 hónapos teljes túlélés (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18 hónapos teljes túlélés (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Másodlagos végpontok		
Vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) (RECIST 1.1 verzió)		
Események száma (%)	380 (89%)	375 (88%)
Progressziómentes túlélés medián időtartama (hónap)	2,8	4,0
95%-os CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifikált relatív hazard (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
Vizsgáló által értékelt objektív válaszadási arány (ORR) (RECIST 1.1 verzió)		
Válaszadók száma (%)	58 (14%)	57 (13%)
95%-os CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Vizsgáló által értékelt objektív válaszadási időtartam (DOR) (RECIST 1.1 verzió)	n = 58	n = 57
Medián hónapokban	16,3	6,2
95%-os CI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

CI = konfidencia intervallum, DOR = válasz időtartama, NE = nem megbecsülhető, ORR = objektív válaszadási arány, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió

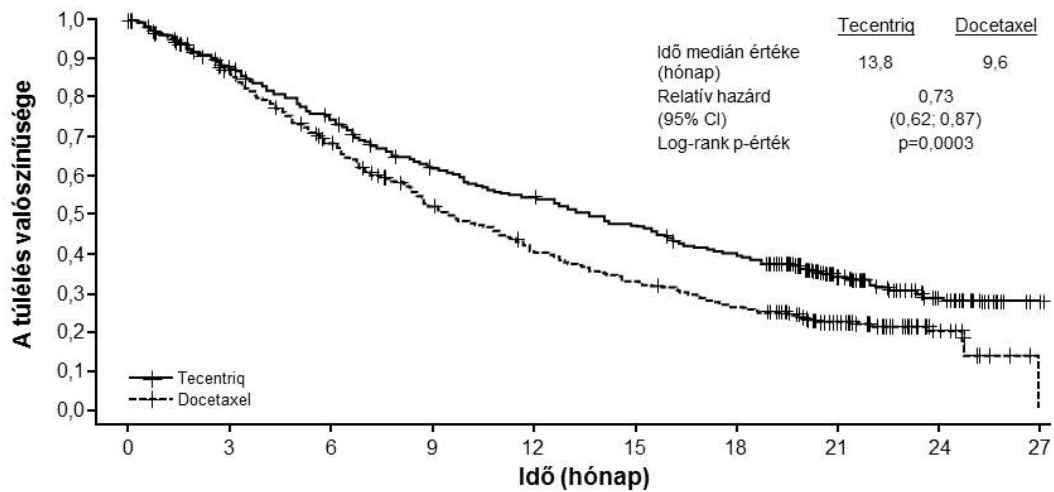
*Az elsődleges elemzési populáció az első 850 randomizált betegből áll.

[†]A tumorinfiltráló immunsejtek PD-L1 expressziója, korábbi kemoterápiás kezelési sémák száma és szövettan alapján stratifikálva.

**Stratifikált log-rank próba alapján.

***A Kaplan-Meier-féle becslés alapján

2. ábra: Az elsődleges elemzési populáció teljes túlélésére vonatkozó Kaplan-Mayer görbe (összes vizsgálatba bevont beteg) (OAK vizsgálat)

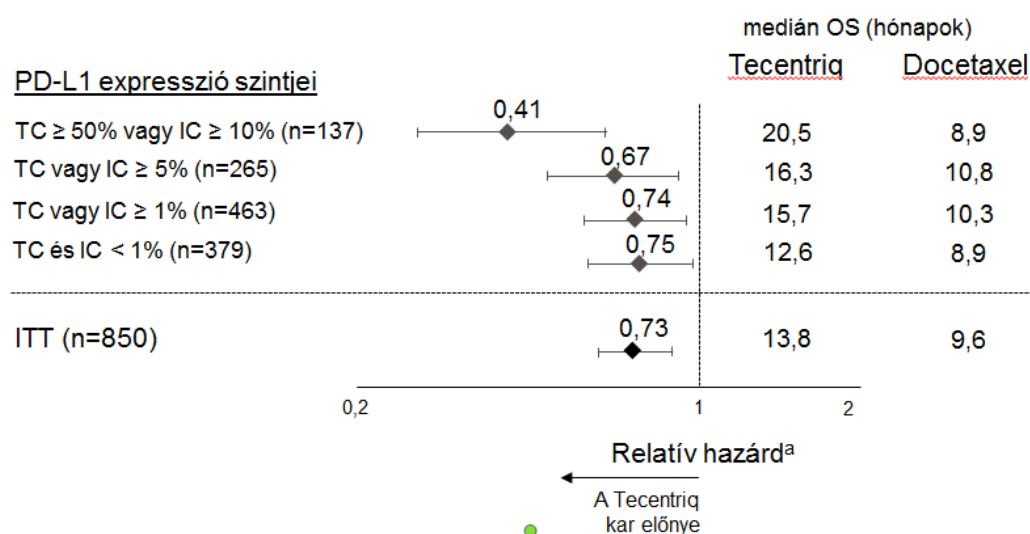


Kockázatnak kitett betegek száma

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

stratifikált Cox modell alapján becsült relatív hazard, stratifikált log-rank teszt alapján becsült p-érték

3. ábra: Az elsődleges elemzési populáció teljes túlélésére vonatkozó forest plot analízis a PD-L1 expresszió alapján (OAK vizsgálat)^a



^aStratifikált relatív házár a kezelni szándékozott populációra (ITT) és azokra a populációkra vonatkozóan, amelyekben a tumorsejtek (TC) vagy a tumorinfiltráló immunsejtek (IC) PD-L1 expressziós státusza ≥ 1%. A többi exploratorikus alcsoportra vonatkozóan a relatív házár nem stratifikált.

Atezolizumab alkalmazása esetén a teljes túlélés javulását figyelték meg docetaxelhez képest, mind a nem-laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegeknél (relatív házár 0,73, 95% CI: 0,60; 0,89, medián teljes túlélés 15,6 hónap illetve 11,2 hónap sorrendben atezolizumab és docetaxel esetén), mind a laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegeknél (relatív házár 0,73, 95% CI: 0,54; 0,98, a medián teljes túlélés 8,9 hónap illetve 7,7 hónap sorrendben atezolizumab és docetaxel esetén). A megfigyelt OS (teljes túlélés) javulását a betegek különböző alcsoportjain keresztül következetesen kimutatták, beleértve azokat a betegeket, akiknek a vizsgálatba történő beválasztáskor agyi áttétük volt (relatív házár: 0,54, 95% CI: 0,31; 0,94; medián teljes túlélés 20,1 hónap illetve 11,9 hónap sorrendben atezolizumab és docetaxel esetén), valamint azokat a betegeket, akik soha nem dohányoztak (relatív házár 0,71, 95% CI 0,47; 1,08, medián teljes túlélés 16,3 hónap illetve 12,6 hónap sorrendben atezolizumab és docetaxel esetén). Azonban, az EGFR mutációval rendelkező betegeknél a teljes túlélés nem javult atezolizumab esetén docetaxellel összehasonlítva (relatív házár: 1,24, 95% CI: 0,71; 2,18, medián teljes túlélés 10,5 hónap illetve 16,2 hónap sorrendben atezolizumab és docetaxel esetén).

A mellkasi fájdalom fokozódásáig hosszabb idő volt megfigyelhető az atezolizumabbal kezelt csoportban, mint a docetaxel mellett, amit a betegek által kitöltött EORTC QLQ-LC13 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer, Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet életminőség kérdőív tüdőganatra vonatkozó modul) kérdőív alapján határoztak meg (relatív házár: 0,71, 95% CI: 0,49; 1,05, a medián értéket egyik karon sem érték el). Az egyéb, tüdőcarcinomához köthető tünetek fokozódásáig (pl. köhögés, nehézlégzés és kar/vállfájdalom) eltelt idő az EORTC QLQ-LC13 alapján meghatározva hasonlóan bizonyult atezolizumab illetve docetaxel esetén. Ezeket az eredményeket körültekintéssel kell értelmezni a vizsgálat nyílt elrendezése miatt.

POPLAR (GO28753): fázis II randomizált vizsgálat, amelyet lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő betegekkkel végeztek, akik megelőzően kemoterápiás kezelésben részesültek.

Egy II. fázisú, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, nyílt, kontrollós vizsgálatot (POPLAR) végeztek olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegekkkel, akiknek betegsége a platina-bázisú kezelés alatt vagy azt követően progrediált, a PD-L1 expressziótól függetlenül. Az elsődleges hatásossági kimenetel a teljes túlélés volt. Összesen 287 beteget randomizáltak 1:1 arányban atezolizumab (1200 mg intravénás infúzió formájában 3 hetente, a

kedvező klinikai hatás megszűnéséig) vagy docetaxel (75 mg/m² intravénás infúzió formájában, minden 3 hetes ciklus 1. napján, a betegség progressziójáig) karra. A randomizáció stratifikálása a tumorinfiltráló immunsejtek PD-L1 expressziója, a korábbi kemoterápiás kezelések száma, valamint a szövettan alapján történt. Egy frisített elemzés szerint, melyben összesen 200 megfigyelt haláleset volt és a medián túlélés időtartamának utánkövetése 22 hónap volt, a teljes túlélés medián időtartama az atezolizumabbal kezelt betegeknél 12,6 hónap, míg a docetaxellel kezelt betegeknél 9,7 hónap volt (relatív hazard: 0,69, 95% CI: 0,52; 0,92). Az objektív válaszadási arány 15,3% illetve 14,7%, a válasz medián időtartama 18,6 hónap illetve 7,2 hónap volt sorrendben atezolizumab és docetaxel esetén.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Tecentriq vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a rosszindulatú daganatok (kivéve a központi idegrendszeri tumorok, a vérképzőszervi és nyirokrendszeri daganatok) kezelésére engedélyezett indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az atezolizumab-expozíció az 1 mg/kg - 20 mg/kg dózistartományon belül dózisarányosan növekszik, beleértve az 1200 mg fix dózisban 3 hetente alkalmazott adagot is. A 472 beteg bevonásával végzett populációs elemzés az 1 mg/kg - 20 mg/kg dózistartományban lineáris kétkompartmentes eloszlási modellel és elsőrendű eliminációval írta le az atezolizumab farmakokinetikáját. Egy populációs farmakokinetikai elemzés szerint a dinamikus egyensúlyi állapot az ismételt adagolás után 6-9 héttel (2-3 ciklus) alakul ki. A szisztémás akkumuláció értéke a görbe alatti terület, a maximális koncentráció és a maradék koncentráció tekintetében sorrendben 1,91-szeres, 1,46-szoros és 2,75-szörös volt.

Felszívódás

Az atezolizumab intravénás infúzióként alkalmazandó. Más alkalmazási módokat nem vizsgáltak.

Eloszlás

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt jelzi, hogy típusos betegnél a centrális kompartment megoszlási térfogata 3,28 l, a dinamikus egyensúlyi állapotú megoszlási térfogat 6,91 l.

Biotranszformáció

Az atezolizumab metabolizmusát közvetlenül nem vizsgálták. Az antitestek főként katabolizmus útján ürülnek ki a szervezetből.

Elimináció

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt jelzi, hogy az atezolizumab clearance-e napi 0,200 l és a jellemző terminális eliminációs felezési ideje 27 nap.

Speciális betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai és expozíció-válasz elemzéseken alapulva az életkor (21-89 év), a regionális és az etnikai hovatartozás, a vesekárosodás, az enyhe májkárosodás, a PD-L1 expresszió szintje, illetve az ECOG teljesítménystatusz értéke nincs hatással az atezolizumab farmakokinetikájára. A testtömeg, a nem, a pozitív ATA-státusz, az albuminszintek és a tumorterhelés statisztikailag szignifikáns tényezők, de nincs klinikailag releváns hatásuk az atezolizumab farmakokinetikájára. A dózis módosítása nem ajánlott.

Idősek

Az atezolizumabbal időskorú betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatokat. Az életkor hatását az atezolizumab farmakokinetikájára egy populációs farmakokinetikai elemzés során értékelték. A 21-89 év közötti tartományba eső (medián életkor 62 év) betegek (n = 472) adatai alapján az életkor nem bizonyult az atezolizumab farmakokinetikáját jelentősen befolyásoló kovariánsnak. Nem figyeltek meg klinikailag lényeges különbséget az atezolizumab farmakokinetikájára vonatkozóan a 65 évnél fiatalabb (n = 274), a 65- 75 év közötti (n = 152) és a 75 évnél idősebb (n = 46) betegeknél (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél vagy serdülőknél nem végeztek az atezolizumab farmakokinetikájára irányuló vizsgálatokat.

Vesekárosodás

Az atezolizumabbal vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatokat. A populációs farmakokinetikai elemzés során nem találtak klinikailag lényeges különbségeket az atezolizumab clearance-e tekintetében enyhe (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] 60-89 ml/perc/1,73 m², n=208) vagy közepesen súlyos (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m², n=116) vesekárosodásban szenvedő betegeknél összehasonlítva a normál (eGFR-érték 90 ml/perc/1,73 m², vagy annál magasabb, n=140) veseműködésű betegekkal. Csak néhány beteg szenvedett súlyos vesekárosodásban (eGFR 15-29 ml/perc/1,73 m², n=8) (lásd 4.2 pont). A súlyos vesekárosodásnak az atezolizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert.

Májkárosodás

Az atezolizumabbal májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatokat. A populációs farmakokinetikai elemzés során nem voltak klinikailag lényeges különbségek az atezolizumab clearance-e tekintetében az enyhe májkárosodásban szenvedő (a bilirubinszint megegyezik a normálérték felső határával vagy annál alacsonyabb és az AST-szint a normálérték felső határánál magasabb vagy a bilirubinszint a normálérték felső határának 1,0-1,5-szeresénél nagyobb és az AST-szint bármilyen értékű lehet, n = 71) és a normál májfunkciójú (a bilirubinszint és az AST-szint a normálérték felső határával megegyezik vagy annál alacsonyabb, n = 401) betegek között. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. A májkárosodás súlyosságát a National Cancer Institute (NCI) (Nemzeti Onkológiai Intézet) májműködési zavarra vonatkozó kritériumai alapján határozták meg (lásd 4.2 pont). A közepes vagy súlyos májkárosodás (a bilirubinszint a normálérték felső határának 1,5-3,0-szorosánál nagyobb és az AST-szint bármilyen értékű lehet vagy a bilirubinszint a normálérték felső határának 3-szorosánál nagyobb és az AST-szint bármilyen értékű lehet) hatása az atezolizumab farmakokinetikájára nem ismert.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás

Az atezolizumab rákkeltő hatásának meghatározására nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Mutagenitás

Az atezolizumab mutagén hatásának meghatározására nem végeztek mutagenitási vizsgálatokat. A monoklonális antitestek várhatóan nem változtatják meg a DNS-t vagy a kromoszómákat.

Termékenység

Az atezolizumabbal nem végeztek fertilitási vizsgálatokat. Azonban hím és nőtény cynomolgus majom reprodukív szerveinek vizsgálatára a krónikus toxicitási vizsgálat keretein belül sor került. Az atezolizumab hetente nőtény majmoknak adagolva az ajánlott dózist kapó betegek AUC-értékének 6-szorosára becsült AUC-érték mellett a menstruációs ciklus rendszertelenné válását, és a petefészkekben az újonnan képződő sárgatest hiányát okozta. Nem volt hatása a hím reprodukív szervekre.

Teratogenitás

Az atezolizumabbal nem végeztek reprodukív vagy teratogenitási állatkísérleteket. Az állatkísérletes vizsgálatok azt igazolták, hogy a PD-L1/PD-1 útvonal gátlása megnövelheti a fejlődő magzat immunrendszeri eredetű kilökődésének kockázatát, ami magzatelhalást eredményez. Az atezolizumab alkalmazása magzati károsodást okozhat, beleértve az embrio-foetalis elhalálózást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
Jégecet
Szacharóz
Poliszorbát 20
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ezt a gyógyszert tilos a 6.6 pontban felsoroltakon kívül más gyógyszerkészítménnyel keverni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Hígított oldat

Az oldat az elkészítés után 2°C-8°C hőmérsékleten tárolva legfeljebb 24 órán át, illetve ≤30°C-on tárolva 24 órán át megőrzi kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben az oldatos infúziót nem használják fel azonnal, az alkalmazás előtti tárolás idejéért és a tárolási körülményekért - amely 2°C-8°C hőmérsékleten tárolva legfeljebb 24 óra, vagy szobahőmérsékleten (≤ 25°C) tárolva legfeljebb 8 óra lehet - a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítása utáni tárolására vonatkozó utasításokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml oldatot tartalmazó, butil gumidugóval lezárt, I.-es típusú injekciós üveg.

Egy doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges tárolási előírások és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Tecentriq nem tartalmaz semmiféle antimikrobás tartósítószert, és az egészségügyi szakembernek aseptikus körülmények között kell elkészíteni.

Nem szabad rázni!

A hígításra vonatkozó utasítások

Húsz ml Tecentriq koncentrátumot kell felszívni az injekciós üvegből és ezt 250 ml-re kell hígítani, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó PVC, polietilén (PE) vagy poliolefin infúziós zsákban. Hígítás után egy ml oldatnak körülbelül 4,4 mg Tecentriq-et (1200 mg/270 ml) kell tartalmaznia. Az oldatot a zsák óvatos fel-le fordításával kell összekeverni, hogy ne habosodjon fel. Az infúziót az elkészítés után azonnal be kell adni (lásd 6.3 pont).

A parenterális gyógyszereket a beadás előtt meg kell nézni, hogy ne legyen bennük lebegő részecske és elszíneződés. Ha lebegő részecskék vagy elszíneződés figyelhető meg, akkor az oldat nem használható fel.

Nem találtak inkompatibilitást a Tecentriq és a polivinil-klorid (PVC)-, polietilén (PE)- vagy poliolefin (PO)- tartalmú felszínekkal rendelkező, intravénás gyógyszereket tartalmazó tasakok között. Ezen túlmenően nem találtak inkompatibilitást az infúziós szerelékbe épített poliéterszulfon vagy poliszulfon összetételű szűrő membránokkal, illetve a PVC, PE, polibutadién vagy poliuretán összetételű infúziós szerelékekkel és egyéb infúziós segédeszközökkel. Az infúziós szerelékbe épített szűrő membránok alkalmazása opcionális.

Megsemmisítés

A Tecentriq környezetbe való kijutását a minimálisra kell csökkenteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1220/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

· **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Tecentriq forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) mindegyik tagállamban megegyezésre kell jutni az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmára és formájára vonatkozóan, beleértve a kommunikációs eszközöket, a disztribúció módozatait, és a program minden egyéb aspektusát.

Az oktatási program célja, hogy fokozottan felhívja a figyelmet és információt adjon az atezolizumab bizonyos fontos azonosított kockázatainak jeleire és tüneteire vonatkozóan, beleértve az immunrendszerrel összefüggő pneumonitist, hepatitist, colitist, hypothyreosist, hyperthyreosist, mellékvese-elégtelenséget, hypophysitist, 1-es típusú diabetes mellitust, neuropathiákat, meningoencephalitist, pancreatitist és infúziós reakciókat, valamint hogy ezek kezelése milyen módon történjen.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítani kell hogy minden olyan tagállamban, ahol a Tecentriq forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember aki várhatóan felírja és minden beteg/gondozó aki várhatóan alkalmazza a Tecentriq-et, hozzáférjen az alább oktatási csomaghoz, illetve megkapja azt:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegfigyelmeztető kártya

Az **orvosoknak szóló oktatóanyagnak** tartalmaznia kell:

- az alkalmazási előírást
- az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót.

· Az **egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak** a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- A Tecentriq alkalmazásával összefüggő, alább felsorolt biztonságossági aggályokra (pl: súlyosság, intenzitás, gyakoriság, a kialakulásig eltelt időtartam, adott esetben a reverzibilitás) vonatkozó releváns információkat:
 - Immunrendszerrel összefüggő hepatitis
 - Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis
 - Immunrendszerrel összefüggő colitis
 - Immunrendszerrel összefüggő pancreatitis
 - Immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiák (1-es típusú diabetes mellitus, hypothyreosis, hyperthyreosis, mellékvese-elégtelenség és hypophysitis)
 - Immunrendszerrel összefüggő neuropathiák (Guillain-Barré szindróma, myasthenia szindróma/myasthenia gravis)
 - Immunrendszerrel összefüggő meningoencephalitis
 - Immunrendszerrel összefüggő myocarditis
 - Infúzió beadásával összefüggő reakciók
 - Az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások jeleinek és tüneteinek leírása
 - A biztonságossági aggályok minimalizálásának részletes leírása a megfelelő monitorozással és kezeléssel
 - Figyelmeztetést arra vonatkozóan, hogy Betegfigyelmeztető kártyát kell adni minden Tecentriq-kezelésben részesülő betegnek és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy a kártyát mutassák meg bármely egészségügyi szakembernek, aki a kezelésükben részt vehet
 - Figyelmeztetést arra vonatkozóan, hogy a betegeknek/gondozóknak oktatni kell az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások tüneteit, valamint azt, hogy ezeket azonnal jelenteni kell a kezelőorvosnak.

· A **Betegfigyelmeztető kártyának** az alábbi kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Az atezolizumab-ra vonatkozó rövid összefoglalót (indikáció és a Betegfigyelmeztető kártya célja)

- Információt arra vonatkozóan, hogy az atezolizumab súlyos mellékhatásokat okozhat a kezelés során és azt követően, amelyeket azonnal kezelni kell
- Az alábbi biztonságossági aggályok fő tüneteinek és jeleinek leírását, valamint a kezelőorvos azonnali értesítésének fontosságára vonatkozó figyelmeztetést a tünetek megjelenése, tartós fennállása vagy rosszabbodása esetén:
 - Immunrendszerrel összefüggő hepatitis
 - Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis
 - Immunrendszerrel összefüggő colitis
 - Immunrendszerrel összefüggő pancreatitis
 - Immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiák (1-es típusú diabetes mellitus, hypothyreosis, hyperthyreosis, mellékvese-elégtelenség és hypophysitis)
 - Immunrendszerrel összefüggő neuropathiák (Guillain-Barré szindróma, myasthenia szindróma/myasthenia gravis)
 - Immunrendszerrel összefüggő meningoencephalitis
 - Immunrendszerrel összefüggő myocarditis
 - Infúzió beadásával összefüggő reakciók
- Egy betegeknek szóló figyelmeztetést annak fontosságáról, hogy azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk, ha a felsorolt mellékhatások okozta panaszok vagy tünetek közül bármelyik jelentkezik, és fontos, hogy ne kíséreljék meg kezelni magukat.
- Figyelmeztetést arra vonatkozóan, hogy a Betegfigyelmeztető kártyát a betegnek mindig magánál kell tartani és meg kell mutatni minden olyan egészségügyi szakembernek, aki a kezelésében részt vehet
- A kártya figyelmeztessen arra, hogy fel kell tüntetni a kezelőorvos elérhetőségének adatait, illetve figyelmeztessen a beteg kezelésében bármikor, akár vészhelyzet esetén részt vevő egészségügyi szakembereket is, hogy a beteg Tecentriq-kezelésben részesül.

• **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): az atezolizumab hatásosságának további értékelése céljából a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinómában szenvedő betegeknek a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtani az IMvigor210 vizsgálat végső OS eredményeit.	A vizsgálat eredményeinek benyújtási határideje: 2019. június 30.
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): az atezolizumab kemoterápiával összehasonlított hatásosságának további értékelése céljából a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinómában szenvedő betegek másod/harmadvonalbeli kezelésére vonatkozóan a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtani az IMvigor211 klinikai vizsgálat végső jelentését.	A vizsgálat eredményeinek benyújtási határideje: 2019. május 31.
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): az atezolizumab monoterápia hatásosságának összehasonlítására atezolizumab plusz karboplatin/gemcitabinnal versus placebo plusz ciszplatinnal/gemcitabinnal olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinómában szenvedő betegek vonatkozóan, akiknél a platina kezelés nem alkalmazható vagy alkalmazható, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtani az Imvigor130 klinikai vizsgálat végső jelentését.	A vizsgálat eredményeinek benyújtási határideje: 2021. július 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
atezolizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 20 ml-es injekciós üveg koncentrátum 1200 mg atezolizumabot tartalmaz.
Hígítás után egy ml oldat hozzávetőleg 4,4 mg atezolizumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, jégecet, szacharóz, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1200 mg/20 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az injekciós üveget nem szabad felrázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1220/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2 D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
atezolizumab
intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1200 mg/20 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz atezolizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tecentriq és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tecentriq alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tecentriq-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tecentriq-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tecentriq és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Tecentriq?

A Tecentriq egy daganatellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga az atezolizumab. Ez az úgynevezett „monoklonális antitestek” gyógyszercsoportba tartozik. A monoklonális ellenanyag egy olyan típusú fehérje, amelyet úgy terveztek meg, hogy a szervezetben felismerjen bizonyos célzott anyagot, és ahhoz kapcsolódjon.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Tecentriq?

A Tecentriq-et felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák:

- egy olyan daganattípusban, amely a húgyhólyagot és a vizeletkiválasztó rendszert érinti, vagyis az úgynevezett „uroteliális karcinómában” szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a daganat:
 - áttért a szervezet más részeire,
 - a korábbi kezelés után kiújult,
 - vagy ha Ön nem kaphat ciszplatin-kezelést, és ha kezelőorvosa vizsgálta az Ön daganatát, és egy specifikus fehérje, az úgynevezett programozott sejthalál ligand 1 (PD-L1) magas szintjét állapította meg Önnél.
- egy olyan daganattípusban, amely a tüdőt érinti, az úgynevezett „nem kissejtes tüdőrákban” szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a daganat:
 - áttért a szervezet más részeire,
 - a korábbi kezelés után kiújult.

Hogyan fejtí ki a hatását a Tecentriq?

A Tecentriq úgy fejtí ki a hatását, hogy a szervezetében egy speciális fehérjéhez, az úgynevezett programozott sejtíhál ligand 1-hez (PD-L1) kötődik. Ez a fehérje gátolja a szervezet immunrendszerét (védekezőrendszerét), ezáltal megvédi a daganatsejtíket az immunsejtíek támadásától. Azáltal, hogy a Tecentriq hozzákötődik ehhez a fehérjéhez, segíti az Ön immunrendszerét a daganat legyőzésében.

2. Tudnivalók a Tecentriq alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tecentriq-et

- ha allergiás az atezolizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnek a Tecentriq-et.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tecentriq alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Ön autoimmun betegségben szenved (egy olyan állapot, amikor a szervezet a saját sejtíjeit támadja meg),
- az mondták Önnek, hogy a daganata áttért a gyra,
- Önnek korábban nem fertőzőes eredetű, tüdőszövet-gyulladás volt (úgynevezett „pneumonitisz”),
- Önnek krónikus vírusos májgyulladás van vagy volt, beleértve a hepatitisz B (HBV) és hepatitisz C (HBC) fertőzéseket is,
- Önnek humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzése vagy szerzett immunhiányos szindrómája (AIDS) van,
- súlyos mellékhatásokat tapasztalt, amikor más, antitest-alapú terápiát kapott, amelyek segítik az immunrendszert a daganat elleni küzdelemben,
- olyan gyógyszereket kapott, amelyek az Ön immunrendszerének működését serkentik,
- olyan gyógyszereket kapott, amelyek az Ön immunrendszerének működését gátolják,
- élő, legyengített kórokozót tartalmazó oltást kapott.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), akkor a Tecentriq alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Tecentriq okozhat néhány olyan mellékhatást, amelyeket azonnal el kell mondania kezelőorvosának. Ezek az utolsó adag alkalmazása után hetekkel vagy hónapokkal is jelentkezhetnek. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- tüdőgyulladás (pneumonitisz), amelynek tünetei lehetnek: az újonnan jelentkező vagy súlyosbodó köhögés, légszomj és mellkasi fájdalom,
- májgyulladás (hepatitisz), amelynek tünetei lehetnek: a bőr vagy a szem besárgulása, hányinger, hányás, vérzés vagy véraláfutás, sötét vizelet és gyomoríjdalom,
- vastagbélgyulladás (kolitisz), amelynek tünetei lehetnek: hasmenés (vizes, laza vagy lágy széklet), véres széklet és gyomoríjdalom,
- a pajzsmirigy, a mellékvese és az agyalapi mirigy gyulladása (hipotireózis, hipertireózis, mellékvese-elégtelenség vagy hipofízisgyulladás), amelynek tünetei lehetnek: fáradtság, fogyás, hízás, hangulatingadozás, hajhullás, székrekedés, szédülés, fejfájás, fokozott szomjúságérzet, fokozott vizeletürítés és látászavarok.

- 1-es típusú cukorbetegség, valamint a vér elsavasodása a cukorbetegség következtében (diabéteszes ketoacidózis), amelynek tünetei lehetnek: az általánosnál fokozottabb éhség vagy szomjúság, a gyakoribb vizelési inger, fogyás és fáradtság érzés,
- agyvelőgyulladás (enkefalitisz) vagy a gerincvelőt és az agyat körülvevő hártya gyulladása (agyhártyagyulladás, meningitisz), amelynek tünetei lehetnek: tarkókötöttség, fejfájás, láz, hidegrázás, hányás, a szemek fényérzékenysége, zavartság és álmoság,
- ideggyulladás vagy idegproblémák (neuropátia), amelynek tünetei lehetnek: az izomgyengeség és a kéz- és lábfejek zsibbadása, bizsergő érzése,
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), amelynek tünetei lehetnek: a hasi fájdalom, hányinger és hányás,
- szívmizomgyulladás (miokarditisz), amelynek tünetei lehetnek: nehézlégzés, csökkent fizikai terhelhetőség, fáradtságérzés, mellkásfájdalom, a lábak vagy a bokák duzzanata, szabálytalan szívverés, ájulás,
- súlyos infúziós reakciók (az infúzió beadása közben vagy utána egy napon belül jelentkező események), amelyek a következők lehetnek: láz, hidegrázás, légszomj és kipirulás.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Ne kísérelje meg más gyógyszerekkel kezelni magát. Kezelőorvosa:

- adhat Önnek más gyógyszereket a szövődmények megelőzésére és a tünetek enyhítésére.
- elhalaszthatja a Tecentriq következő adagjának beadását.
- leállíthatja a Tecentriq kezelést.

Vizsgálatok és ellenőrzések

A kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön általános egészségi állapotát. A kezelés alatt vérvizsgálatokat is végeznek majd Önnél.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek vagy serdülőknek nem adható. Ennek oka, hogy a Tecentriq hatásai ebben a korcsoportban nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a Tecentriq

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható gyógyszerekre és a gyógyhatású készítményekre is vonatkozik.

Terhesség és fogamzásgátlás

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy terhességet tervez.
- Ha terhes, akkor nem kaphat Tecentriq-et, kivéve ha kezelőorvosa szükségesnek tartja. Ennek oka, hogy a Tecentriq hatásai terhes nők esetében nem ismertek – lehetséges, hogy a készítmény ártalmas a születendő gyermekére.
- Ha Ön fogamzóképes, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia:
 - a Tecentriq kezelés alatt és
 - az utolsó adag alkalmazása után még 5 hónapig.
- Ha teherbe esik a Tecentriq kezelés alatt, tájékoztassa kezelőorvosát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Tecentriq kiválasztódik-e az anyatejbe. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy a szoptatást kell-e abbahagynia vagy a Tecentriq kezelést.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tecentriq csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha Ön fáradtnak érzi magát, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket addig, amíg jobban nem érzi magát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tecentriq-et?

A Tecentriq-et egy daganatok kezelésében jártas orvos fogja beadni Önnek egy kórházban vagy klinikán.

Milyen adagban alkalmazzák a Tecentriq-et?

Az ajánlott adag 3 hetente 1200 milligramm (mg).

Hogyan kell alkalmazni a Tecentriq-et?

A Tecentriq-et vénába csepegtetve adják be (intravénás infúzió).

Az első infúziót 60 perc alatt fogják beadni.

- Az első infúzió beadása alatt kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát.
- Ha az első infúzió beadása során nem alakul ki Önnél infúziós reakció, akkor a következő infúziót 30 perc alatt fogják beadni Önnek.

Mennyi ideig tart a kezelés?

Kezelőorvosa addig fogja adni Önnek a Tecentriq-et, amíg annak kedvező hatása teljesen meg nem szűnik. Ha azonban a mellékhatások túl sok problémát okoznak, a kezelést leállíthatják.

Ha kihagy egy Tecentriq adagot

Ha kihagy egy megbeszélte időpontot, azonnal egyeztessen új időpontot. Ahhoz, hogy a kezelés teljes mértékben hatékony legyen, nagyon fontos, hogy minden előírt infúziót megkapjon.

Ha idő előtt abbahagyja a Tecentriq alkalmazását

A Tecentriq-kezelést ne hagyja abba, kivéve ha ezt megbeszélte kezelőorvosával. Ez azért fontos, mert a kezelés abbahagyása megszüntetheti a gyógyszer hatását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét vagy azok súlyosbodását észleli. Ezek az utolsó adag alkalmazása után hetekkel vagy hónapokkal is jelentkezhetnek. Ne próbálja meg más gyógyszerekkel kezelni magát.

A Tecentriq klinikai vizsgálataiban az alábbi mellékhatásokat jelentették:

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- láz
- hányinger

- hányás
- erős energiavesztéssel társuló kifáradás érzés (fáradtság)
- energiahány
- bőrviszketés
- hasmenés
- ízületi fájdalom
- bőrkiütés
- étvágytalanság
- légszomj

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- tüdőgyulladás
- alacsony oxigénszint, amely légszomjat okozhat, tüdőgyulladás (pneumonitisz) következményeként
- hasi fájdalom
- emelkedett májenzimszintek (laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatott) – a májgyulladás jele lehet
- nyelési nehézség
- laboratóriumi vérvizsgálatokkal kimutatott alacsony káliumszint (hipokalémia) vagy alacsony nátriumszint (hiponátrémia) a vérben
- alacsony vérnyomás (hipotenzio)
- a pajzsmirigy alulműködése (hipotireózis)
- allergiás reakció (infúziós reakció vagy túlérzékenység)
- influenzaszerű betegség
- izom- és csontfájdalom
- hidegrázás
- a pajzsmirigy túlműködése (hipertireózis)
- bélgyulladás
- alacsony vérlemezkeszám, ami fokozhatja a véraláfutás vagy vérzés valószínűségét
- orrdugulás

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- májgyulladás
- hasnyálmirigy-gyulladás
- zsibbadás vagy bénulás – ezek a „Guillain Barré” szindróma jelei lehetnek
- a gerincvelőt és az agyat körülvevő hártya gyulladása
- a mellékvesehormonok alacsony szintje
- 1-es típusú cukorbetegség
- magas lipázszint – a hasnyálmirigy-gyulladás egyik jele lehet (laboratóriumi vérvizsgálatokkal kimutatott)

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- szívizomgyulladás
- agyvelőgyulladás
- miaszténia grávisz – egy izomgyengeséget okozó betegség
- az agyalapi mirigy (hipofízis) gyulladása
- magas amidálszint – a hasnyálmirigy-gyulladás egyik jele lehet (laboratóriumi vérvizsgálatokkal kimutatott)

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét vagy azok súlyosbodását észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti [az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tecentriq-et tárolni?

A Tecentriq-et egészségügyi szakember fogja tárolni a kórházban vagy a klinikán. A tárolással kapcsolatos tudnivalók az alábbiak:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő {Felhasználható:/EXP} után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- A hígított oldat maximum 24 órán keresztül 2°C-8°C között, vagy 8 órán keresztül szobahőmérsékleten tárolható.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert ha opálos, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. A fel nem használt gyógyszereket az egészségügyi szakember fogja megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tecentriq?

- A készítmény hatóanyaga az atezolizumab. A koncentrátum 60 mg atezolizumabot tartalmaz milliliterenként.
Egy injekciós üveg (20 ml) 1200 mg atezolizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: L-hisztidin, jégecet, szacharóz, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Tecentriq külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tecentriq egy koncentrátum oldatos infúzióhoz. Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás folyadék.

A Tecentriq 1db injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A hígításra vonatkozó utasítások

Húsz ml Tecentriq koncentrátumot kell felszívni az injekciós üvegből és ezt 250 ml-re kell hígítani, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó PVC, polietilén (PE) vagy poliolefin infúziós zsákban. Hígítás után egy ml oldatnak körülbelül 4,4 mg Tecentriq-et (1200 mg/270 ml) kell tartalmaznia. Az oldatot a zsák óvatos fel-le fordításával kell összekeverni, hogy ne habosodjon fel. Az infúziót az elkészítés után azonnal be kell adni.

A parenterális gyógyszereket a beadás előtt meg kell nézni, hogy ne legyen bennük lebegő részecske és elszíneződés. Ha lebegő részecskék vagy elszíneződés figyelhető meg, akkor az oldat nem használható fel.

Nem találtak inkompatibilitást a Tecentriq és a polivinil-klorid (PVC)-, polietilén (PE)- vagy poliolefin (PO)- tartalmú felszínekkel rendelkező, intravénás gyógyszereket tartalmazó tasakok között. Ezen túlmenően nem találtak inkompatibilitást az infúziós szerelékbe épített poliétersulfon vagy poliszulfon összetételű szűrő membránokkal, illetve a PVC, PE, polibutadién vagy poliuretán összetételű infúziós szerelékekkel és egyéb infúziós segédeszközökkel. Az infúziós szerelékbe épített szűrő membránok alkalmazása opcionális.

A hígított oldat

Az oldat az elkészítés után 2°C-8°C hőmérsékleten tárolva legfeljebb 24 órán át, illetve ≤30°C-on tárolva 24 órán át megőrzi kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben az oldatos infúziót nem használják fel azonnal, az alkalmazás előtti tárolás idejéért és a tárolási körülményekért - amely 2°C-8°C hőmérsékleten tárolva legfeljebb 24 óra, vagy szobahőmérsékleten (≤ 25°C) tárolva legfeljebb 8 óra lehet - a felhasználó a felelős.

Az alkalmazás módja

A Tecentriq-et intravénásan kell alkalmazni. A Tecentriq infúzió nem adható intravénás lökésterápiaként vagy bólusban.

A Tecentriq kezdő adagját 60 perc alatt kell beadni. Ha az első infúziót a beteg tolerálta, akkor a további infúziók 30 perc alatt beadhatók.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.