

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tecentriq 1.200 mg innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur 1.200 mg af atezolizumabi*. Eftir þynningu (sjá kafla 6.6) inniheldur einn ml af lausn u.þ.b. 4,4 mg af atezolizumabi.

*Atezolizumab er manngert einstofna IgG1 mótefni gegn PD-L1 (programmed death-ligand 1), með breyttum Fc-hluta, sem framleitt er með erfðatækni í frumum úr eggjastökkum kínverskra hamstra (Chinese hamster ovary cells).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus eða lítillega gulleitur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við þvagfæraþekjukrabbameini sem er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, hjá fullorðnum sjúklingum sem:

- hafa áður fengið meðferð með öðrum krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd eða
- eru ekki taldir geta fengið cisplatín og eru með æxli sem tjá PD-L1 í $\geq 5\%$ frumna (sjá kafla 5.1).

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð og er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með öðrum krabbameinslyfjum. Sjúklingar með æxli með virkjandi stökkbreytingum (activating mutations) í EGFR eða stökkbreytingum í ALK ættu einnig að hafa fengið marksækna meðferð áður en þeir fá Tecentriq (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf Tecentriq á að hefja af og vera undir eftirliti lækna með reynslu af meðferð við krabbameini.

PD-L1 próf hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein

Velja á sjúklinga með áður ómeðhöndlað þvagfæraþekjukrabbamein til meðferðar á grundvelli tjáningar æxlisins á PD-L1, sem staðfest er með gilduðu prófi (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Tecentriq er 1.200 mg í bláæð á þriggja vikna fresti.

Meðferðarlengd

Ráðlagt er að halda áfram meðferð með Tecentriq þar til klínískur ávinningur næst ekki lengur (sjá kafla 5.1) eða eituruhrif verða óviðráðanleg.

Skammtar sem frestast eða gleymast

Ef skammtur af Tecentriq er ekki gefinn þegar það er fyrirhugað á að gefa hann eins fljótt og unnt er; ekki er ráðlagt að bíða eftir næsta fyrirhugaða skammti. Breyta á áætlun um lyfjagjöf til að halda 3 vikna millibili milli skammta.

Skammtabreytingar meðan á meðferð stendur

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af Tecentriq.

Skömmtum frestað eða meðferð hætt (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8)

Tafla 1: Ráðleggingar um breytingar á skömmtum af Tecentriq

Ónæmistengd aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Lungnabólga	2. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	3. eða 4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Lifrabólga	2. stigs: (ALAT eða ASAT > 3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda <i>eða</i> gallrauði í blóði >1,5 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda)	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	3. eða 4. stigs: (ALAT eða ASAT > 5 x efri mörk eðlilegra gilda <i>eða</i> gallrauði í blóði > 3 x efri mörk eðlilegra gilda)	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt

Ónæmistengd aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Ristilbólga	2. eða 3. stigs niðurgangur (aukning um ≥ 4 hægðir/dag umfram upphafsgildi) <i>eða</i> ristilbólga með einkennum	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs niðurgangur eða ristilbólga (lífshættulegt; þörf fyrir bráðainngrip)	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Vanstarfsemi eða ofstarfsemi skjaldkirtils	með einkennum	Hlé gert á notkun Tecentriq <u><i>Vanstarfsemi skjaldkirtils:</i></u> Halda má meðferð áfram þegar náðst hefur stjórn á einkennum með uppbótarmeðferð með skjaldkirtilhormóni og þéttni TSH fer minnkandi <u><i>Ofstarfsemi skjaldkirtils:</i></u> Halda má meðferð áfram þegar náðst hefur stjórn á einkennum með lyfi sem dregur úr starfsemi skjaldkirtils og skjaldkirtilsstarfsemi fer batnandi
Vanstarfsemi nýrnahettna	með einkennum	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna, dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð
Heiladingulsbólga	2. eða 3. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna, dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð
	4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt

Ónæmistengd aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Sykursýki af tegund 1	3. eða 4. stigs blóðsykurhækkun (fastandi blóðsykur > 250 mg/dl eða 13,9 mmól/l)	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar stjórn hefur náðst á efnaskiptum með uppbótarmeðferð með insúlíni
Innrennslistengd viðbrögð	1. eða 2. stigs	Draga á úr innrennslishraða eða gera hlé á innrennsli. Halda má meðferð áfram þegar viðbrögðin hafa gengið til baka.
	3. eða 4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Útbrot	3. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar útbrot eru horfin og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Vöðvaslensheilkenni /vöðvaslensfár, Guillain-Barré heilkenni og heilahimnubólga/heilabólga	Öll stig	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt

Ónæmistengd aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Brisbólga	3. eða 4. stigs aukning á amýlasa eða lípasa í sermi (> 2 x efri mörk eðlilegra gilda) eða 2. eða 3. stigs brisbólga	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð með Tecentriq áfram þegar þéttni amýlasa og lípasa í sermi batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna eða einkenni brisbólgu eru horfin og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs eða endurkomin brisbólga af öllum stigum	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Hjartavöðvabólga	2. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	3. og 4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir	2. eða 3. stigs	Hlé gert á notkun þar til aukaverkanir batna þannig að þær verði 0.-1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs eða endurkomin 3. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt (nema við innkirtlakvilla sem haldið er í skefjum með uppbótarhormónameðferð)

Athugið: Stigun eitúráhrifa er samkvæmt viðmiðum Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar um aukaverkanir, útgáfu 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

Afhenda á sjúklingum sem fá Tecentriq sjúklingakort og upplýsa þá um áhættu við notkun Tecentriq (sjá einnig fylgiseðil).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tecentriq hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahlöfðum er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum af Tecentriq handa sjúklingum ≥65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gögn um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þennan sjúklingahóp.

Skert lifrarstarfsemi

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Notkun Tecentriq hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.2).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistuðull ≥ 2

Sjúklingar með ECOG færnistuðul ≥ 2 voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða meðferð við þvagfæraþekjukrabbameini eftir meðferð með öðrum krabbameinslyfjum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Lyfjagjöf

Tecentriq er til notkunar í bláæð. Ekki má gefa innrennisláusnina sem inndælingu eða hleðsluskammt (bolus).

Gefa á upphafsskammt af Tecentriq á 60 mínútum. Ef fyrsta innrennslipólist vel má gefa öll síðari innrennslí á 30 mínútum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu og meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir atezolizumabi eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til að auka rekjanleika líftækniylfs á að skrá (eða tilgreina) sérheiti og lotunúmer þess lyfs sem gefið er skýrt í sjúkraskrá sjúklingsins.

Flestar ónæmistengdar aukaverkanir sem fram komu við meðferð með atezolizumabi gengu til baka þegar hlé var gert á gjöf atezolizumabs og meðferð með barksterum og/eða stuðningsmeðferð hafin. Ónæmistengdar aukaverkanir sem hafa áhrif á fleiri en eitt líffæraakerfi hafa komið fram. Ónæmistengdar aukaverkanir af atezolizumabi geta komið fram eftir að síðasti skammtur af atezolizumabi hefur verið gefinn.

Ef grunur leikur á um ónæmistengdar aukaverkanir á að leggja vandlegt mat á ástandið til að sannreyna orsökina eða útiloka aðrar orsakir. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi og hefja meðferð með barksterum, eftir því hve alvarlegar aukaverkanirnar eru. Þegar ástandið hefur batnað þannig að það sé orðið ≤ 1 . stigs á að minnka skammta barkstera smám saman á ≥ 1 mánuði. Samkvæmt takmörkuðum gögnum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum þar sem ekki náðist stjórn á ónæmistengdum aukaverkunum með altækri meðferð með barksterum gæti þurft að íhuga meðferð með öðrum altækum ónæmisbælandi lyfjum.

Hætta þarf meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt við endurkomnar 3. stigs ónæmistengdar aukaverkanir og 4. stigs ónæmistengdar aukaverkanir, nema við innkirtlakvilla sem meðhöndlaðir eru með hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ónæmistengd lungnabólga

Tilvik lungnabólgu, þ.m.t. banvæn, hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna lungnabólgu.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. stigs lungnabólgu og hefja meðferð með 1-2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að þau verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs lungnabólgu.

Ónæmistengd lifrabólga

Tilvik lifrabólgu, sem sum hafa verið banvæn, hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna lifrabólgu.

Mæla á aspartat amínótransferasa (ASAT), alanín amínótransferasa (ALAT) og gallrauða áður en meðferð með atezolizumabi hefst, reglulega meðan á henni stendur og eftir því sem tilefni er til samkvæmt klínísku mati.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef 2. stigs tilvik (ALAT eða ASAT >3 til $5 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði í blóði $>1,5$ til $3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda) er viðvarandi í meira en 5 til 7 daga og hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu lyfi. Ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði.

Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs tilvik (ALAT eða ASAT $>5,0 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði í blóði $>3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda).

Ónæmistengd ristilbólga

Tilvik niðurgangs eða ristilbólgu hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna ristilbólgu.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. eða 3. stigs niðurgang (aukning um ≥ 4 hægðir/dag umfram upphafsgildi) eða ristilbólgu (með einkennum). Ef um er að ræða 2. stigs niðurgang eða ristilbólgu á að hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildi þess ef einkenni eru viðvarandi eða koma aftur. Ef um er að ræða 3. stigs niðurgang eða ristilbólgu á að hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg af metýlprednisólóni eða jafngildi þess á dag). Þegar einkenni batna á að hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 4. stigs niðurgang eða ristilbólgu (lífshættulegt; þörf fyrir bráðainngrip).

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi nýrnahettna, heiladingulsbólga og sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki, hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna innkirtlakvillar. Mæla á starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð með atezolizumabi hefst og reglulega meðan á henni stendur. Íhuga á viðeigandi meðferð handa sjúklingum með óeðlilegar niðurstöður skjaldkirtilsprófa við upphaf meðferðar.

Einkennalausir sjúklingar með óeðlilegar niðurstöður skjaldkirtilsprófa mega fá atezolizumab. Ef um er að ræða vanstarfsemi skjaldkirtils með einkennum á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi og

hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilhormóni eftir þörfum. Ef um er að ræða vanstarfsemi skjaldkirtils án einkenna er hægt að meðhöndla hana með uppbótarmeðferð án barkstera. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða ofstarfsemi skjaldkirtils með einkennum og hefja meðferð með lyfi sem dregur úr starfsemi skjaldkirtils eftir þörfum. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný þegar náðst hefur stjórn á einkennum og skjaldkirtilsstarfsemi fer batnandi.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða vanstarfsemi nýrnahettna með einkennum og hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess). Þegar einkenni batna á að breyta meðferðinni í 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð (ef þörf krefur).

Við 2. eða 3. stigs heiladingulsbólgu á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi og hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess), ásamt hormónauppbótarmeðferð eftir þörfum. Þegar einkenni batna á að breyta meðferðinni í 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð (ef þörf krefur). Við 4. stigs heiladingulsbólgu á að hætta meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt.

Hefja á meðferð með insúlíni við sykursýki af tegund 1. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða ≥ 3 . stigs blóðsykurhækkun (fastandi blóðsykur >250 mg/dl eða 13,9 mmól/l). Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef stjórn næst á efnaskiptum með uppbótarmeðferð með insúlíni.

Ónæmistengd heilahimnubólga/heilabólga

Heilahimnubólga/heilabólga hefur sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna heilahimnubólgu eða heilabólgu.

Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða heilahimnubólgu eða heilabólgu af öllum alvarleikastigum. Hefja á meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess). Þegar einkenni batna á að breyta meðferðinni í 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildi þess.

Ónæmistengdir taugakvillar

Vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár eða Guillain-Barré heilkenni, sem geta verið lífshættuleg, hafa sést hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna kvilla í hreyfi- eða skyntaugum.

Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár eða Guillain-Barré heilkenni af öllum alvarleikastigum. Íhuga á að hefja meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildi þess.

Ónæmistengd brisbólga

Brisbólga, þ.m.t. aukning á sermisgildum amýlasa og lípasa, hefur sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna sem benda til bráðrar brisbólgu.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða ≥ 3 . stigs aukningu á amýlasa eða lípasa í sermi (>2 x efri mörk eðlilegra gilda), eða 2. eða 3. stigs brisbólgu, og hefja meðferð með barksterum í

bláæð (1 til 2 mg/kg/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess). Þegar einkenni batna á að fylgja meðferðinni eftir með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný þegar semisgildi amýlasa og lípasa batnar þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna, eða einkenni brisbólgu eru horfin og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 4. stigs brisbólgu eða endurkomna brisbólgu af öllum alvarleikastigum.

Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Vart hefur orðið við hjartavöðvabólgu í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna hjartavöðvabólgu.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. stigs hjartavöðvabólgu og hefja altæka meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef tilvikið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs hjartavöðvabólgu.

Innrennslistengd viðbrögð

Vart hefur orðið við innrennslistengd viðbrögð í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem fá 1. eða 2. stigs innrennslistengd viðbrögð á að draga úr hraða innrennslis eða gera hlé á meðferð. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá 3. eða 4. stigs innrennslistengd viðbrögð. Sjúklingar sem fá 1. eða 2. stigs innrennslistengd viðbrögð geta haldið áfram að fá atezolizumab undir nánu eftirliti; íhuga má forlyfjagjöf með hitastillandi lyfjum og andhistamínunum.

Sjúklingar sem voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum

Sjúklingar með eftirtalda kvilla voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum; sögu um sjálfsofnæmissjúkdóma, sögu um lungnabólgu, virk meinvörp í heila, HIV, lifrabólgu B eða lifrabólgu C sýkingu. Sjúklingar sem höfðu fengið lifandi, veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir inntöku í rannsóknina, altæk (systemic) ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir inntöku í rannsóknina voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum.

Sjúklingar með færnistuðul ≥ 2 við upphaf rannsókna voru útilokaðir (nema í hópi 1 í GO29293-rannsókninni [IMvigor210], þar sem voru teknir inn sjúklingar með þvagfæraþekjukrabbamein sem ekki hentaði til meðferðar með cisplatíni og máttu þeir vera með færnistuðul ≥ 2) við upphaf rannsóknarinnar (sjá kafla 5.1).

Þar sem engin gögn liggja fyrir á að gæta varúðar þegar atezolizumab er notað handa þessum sjúklingum og aðeins á að gera það að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn.

Notkun atezolizumabs við þvagfæraþekjukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð en eru ekki taldir geta fengið cisplatín

Einkenni og horfur sjúklinga í hópi 1 við upphaf IMvigor210-rannsóknarinnar voru á heildina litið sambærileg við sjúklinga á sjúkradeildum sem ekki voru taldir geta fengið cisplatín en samsett meðferð með krabbameinslyfjum sem innihélt carbóplatín var talin henta. Ekki liggja fyrir gögn um þann undirhóp sjúklinga sem ekki er talinn geta fengið neina meðferð með krabbameinslyfi; því á að gæta varúðar þegar atezolizumab er notað handa þessum sjúklingum og aðeins á að gera það að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn.

Sjúklingakort

Allir lækningar sem ávísa Tecentriq þurfa að þekkja til upplýsinga fyrir lækna og leiðbeininga um meðferð. Lækningar þurfa að ræða við sjúklinga um áhættu sem tengist meðferð með Tecentriq. Sjúklingar fá afhent sjúklingakort og fyrirmæli um að bera það alltaf á sér.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum atezolizumabs við önnur lyf. Þar sem atezolizumab er fjarlægt úr blóðrás með niðurbroti er ekki búist við neinum milliverkunum við önnur lyf.

Forðast á altæka notkun barkstera eða ónæmisbælandi lyfja áður en meðferð með atezolizumabi er hafin, vegna hugsanlegra áhrifa þeirra á lyfhrif og verkun atezolizumabs. Þó er hægt að nota altæka meðferð með barksterum eða önnur ónæmisbælandi lyf til að meðhöndla aukaverkanir sem tengjast ónæmiskerfinu eftir að meðferð með atezolizumabi er hafin (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með atezolizumabi stendur og í 5 mánuði eftir að henni lýkur.

Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun atezolizumabs á meðgöngu. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum atezolizumabs á þroskun eða æxlun. Dýrarannsóknir hafa sýnt að hömlun PD-L1/PD-1 boðferilsins í líkönum sem líkja eftir þungun hjá músum getur valdið ónæmistengdri höfnun fósturs, sem leiðir til fósturdauða (sjá kafla 5.3). Þessar niðurstöður benda til hugsanlegrar hættu á að vegna verkunarháttar atezolizumabs geti gjöf lyfsins á meðgöngu valdið fósturskaða, þ.m.t. aukið tíðni fósturláta og andvana fæðinga.

Vitað er að manna immúnóglóbúlín úr flokki G1 (IgG1) fara yfir fylgju og þar sem atezolizumab er IgG1-mótefni gæti það borist frá móður til fósturs.

Ekki á að nota atezolizumab á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með atezolizumabi.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort atezolizumab skilst út í brjóstamjólk. Atezolizumab er einstofna mótefni og gert er ráð fyrir því að það sé til staðar í broddmjólk og síðan í litlum mæli í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Ákveða þarf hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með Tecentriq, að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina.

Frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um hugsanleg áhrif atezolizumabs á frjósemi. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á hugsanlegum eituráhrifum atezolizumabs á æxlun eða þroskun, en samkvæmt 26 vikna rannsókn á eituráhrifum endurtekinna skammta hafði atezolizumab áhrif á tíðahring við AUC sem áætlað var að næmi u.þ.b. 6-földu AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta og voru þessi áhrif afturkræf (sjá kafla 5.3). Engin áhrif sáust á æxlunarfæri karldýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tecentriq hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir þreytu ættu þó ekki að aka eða stjórna vélum fyrr en einkenni eru horfin (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Upplýsingar um öryggi Tecentriq eru byggðar á uppsöfnuðum gögnum frá 2.160 sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein með meinvörpum og lungnakrabbamein með meinvörpum, sem ekki er af smáfrumugerð. Algengustu aukaverkanir voru þreyta (35,4%), minnkuð matarlyst (25,5%), ógleði (22,9%), mæði (21,8%), niðurgangur (18,6%), útbrot (18,6%), hiti (18,3%), uppköst (15,0%), liðverkir (14,2%), þröttleysi (13,8%) og kláði (11,3%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðniflokkum. Eftirtaldir tíðniflokkar eru notaðir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Samantekt aukaverkana sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Tecentriq í klínískum rannsóknum

Blóð og eitlar	
Algengar	blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	
Algengar	ofnæmi
Innkirtlar	
Algengar	vanstarfsemi skjaldkirtils ^a , ofstarfsemi skjaldkirtils ^b
Sjaldgæfar	sykursýki ^c , vanstarfsemi nýrnahettna ^d
Mjög sjaldgæfar	heiladingulsbólga
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	minnkuð matarlyst
Algengar	blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun
Taugakerfi	
Sjaldgæfar	Guillain-Barré heilkenni ^e , ósmitandi heilahimnubólga ^f
Mjög sjaldgæfar	ósmitandi heilabólga ^g , vöðvaslensheilkenni ^h
Hjarta	
Mjög sjaldgæfar	hjärtavöðvabólga ^h
Æðar	
Algengar	lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	mæði
Algengar	lungnabólga ⁱ , súrefnisskortur, nefstífli

Meltingarfæri	
Mjög algengar	ógleði, uppköst, niðurgangur
Algengar	kviðverkur, ristilbólga ^l , kyngingarerfiðleikar
Sjaldgæfar	brislbólga ^k , hækkun á lípasagildum
Mjög sjaldgæfar	hækkun á amýlasagildum
Lifur og gall	
Algengar	hækkun á ASAT gildum, hækkun á ALAT gildum
Sjaldgæfar	lifrabólga ^l
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	útbrot ^m , kláði
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar	liðverkir
Algengar	vöðva- og beinverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	hiti, þreyta, þröttleysi
Algengar	innrennslistengd viðbrögð, influensulíkur lasleiki, kuldaþrollur

^a Þ.m.t. tilkynningar um vanstarfsemi skjaldkirtils, hækkad gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, skjaldkirtilsbólgu, lækkað gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, slímlopa (myxoedema), óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á starfsemi skjaldkirtils, bráða skjaldkirtilsbólgu og lækkað gildi fyrir skjaldkirtilshormón.

^b Þ.m.t. tilkynningar um ofstarfsemi skjaldkirtils, hækkad gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, skjaldkirtilsbólgu, lækkað gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, augnkvilli af völdum innkirtlaröskunar (endocrine ophthalmopathy), útstæð augu, óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á starfsemi skjaldkirtils, bráða skjaldkirtilsbólgu og lækkað gildi skjaldkirtilshormóns.

^c Þ.m.t. tilkynningar um sykursýki og sykursýki af tegund 1.

^d Þ.m.t. tilkynningar um vanstarfsemi nýrnahettna, frumkomna vanstarfsemi nýrnahettna og Addison's sjúkdóm.

^e Þ.m.t. tilkynningar um Guillain-Barré heilkenni og afmýlandi fjöltaugakvilla (demyelinating polyneuropathy).

^f Þ.m.t. tilkynningar um heilahimnubólgu.

^g Þ.m.t. tilkynningar um heilabólgu.

^h Hefur verið tilkynnt í öðrum rannsóknum en á sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein með meinvörpum eða lungnakrabbamein með meinvörpum, sem ekki er af smáfrumgerð. Tíðni er reiknuð út frá útsetningu hjá 8.000 sjúklingum í öllum klínískum rannsóknum á atezolizumabi.

ⁱ Þ.m.t. tilkynningar um lungnabólgu, íferð í lungu, berkjungabólga (bronchiolitis), millivefslungnasjúkdóm og geislunarlungnabólgu.

^j Þ.m.t. tilkynningar um ristilbólgu, sjálfsöfnæmisristilbólgu, blóðþurrðarristilbólgu og smásæja ristilbólgu (colitis microscopic).

^k Þ.m.t. tilkynningar um brislbólgu og bráða brislbólgu.

^l Þ.m.t. tilkynningar um sjálfsöfnæmislifrabólgu, lifrabólgu og bráða lifrabólgu.

^m Þ.m.t. tilkynningar um þrymlabólur, exem, roðapot, roða á augnlokum, regnbogaroðasótt, flögnunarútbrot, útbrot á augnlokum, hársöksbólgu, kýli (furuncle), húðbólgu, húðbólgu sem líkist þrymlabólum, ofnæmishúðbólgu, húðbólgu með blöðrum, flögnunarhúðbólgu, lyfjaútbrot, handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), útbrot, roðaútbrot, almenn útbrot, dröfnuútbrot, dröfnu-örðuútbrot, örðuútbrot, nabba- og hreisturútbrot (rash papulosquamous), útbrot með kláða, graftarútbrot, flöshúðbólgu, húðflögnun, eituráhrif á húð, sár á húð og eitrunarútbrot í húð (toxic skin eruption).

Lýsing valinna aukaverkana

Eftirtalin gögn endurspeglar tengsl útsetningar fyrir atezolizumab við aukaverkanir sem skiptu máli klínískt í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Leiðbeiningar um meðhöndlun þessara aukaverkana eru í köflum 4.2 og 4.4.

Ónæmistengd lungnabólga

Lungnabólga kom fram hjá 3,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (68/2.160). Hjá þessum 68 sjúklingum var eitt tilvik banvænt. Miðgildi tíma þar til lungnabólga kom fram var 3,5 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 20,5 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1,5 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 15,1+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). Lungnabólga leiddi til þess að 10 sjúklingar (0,5%) hættu notkun atezolizumabs. Lungnabólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 1,6% sjúklinga sem fengu atezolizumab (34/2.160).

Ónæmistengd lifrabólga

Lifrabólga kom fram hjá 0,3% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (7/2.160). Miðgildi tíma þar til lifrabólga kom fram var 1,1 mánuður (á bilinu 9 dagar til 7,9 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1 mánuður (á bilinu 9 dagar til 1,9+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). Lifrabólga leiddi til þess að 2 sjúklingar (<0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Lifrabólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab (5/2.160).

Ónæmistengd ristilbólga

Ristilbólga kom fram hjá 1,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (23/2.160). Miðgildi tíma þar til ristilbólga kom fram var 4 mánuðir (á bilinu 15 dagar til 15,2 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1,4 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 17,8+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). Ristilbólga leiddi til þess að 5 sjúklingar (0,2%) hættu notkun atezolizumabs. Ristilbólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,5% sjúklinga sem fengu atezolizumab (10/2.160).

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 4,7% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (101/2.160). Miðgildi tíma þar til vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram var 5,5 mánuðir (á bilinu 15 dagar til 31,3 mánuðir). Ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 1,7% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (36/2.160). Miðgildi tíma þar til ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram var 3,5 mánuðir (á bilinu 21 dagur til 31,3 mánuðir).

Vanstarfsemi nýrnahettna kom fram hjá 0,3% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (7/2.160). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 5,7 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 19 mánuðir). Vanstarfsemi nýrnahettna sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,3% sjúklinga sem fengu atezolizumab (6/2.160).

Heiladingulsbólga kom fram hjá < 0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (1/2.160). Tími þar til kvillinn kom fram hjá þessum sjúklingi var 13,7 mánuðir.

Sykursýki kom fram hjá 0,3% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (6/2.160). Tími þar til kvillinn kom fram var á bilinu 3 dagar til 6,5 mánuðir. 1 sjúklingur (<0,1%) hætti notkun atezolizumab vegna sykursýki.

Ónæmistengd heilahimnubólga/heilabólga

Heilahimnubólga kom fram hjá 0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð (3/2.160). Tími þar til kvillinn kom fram var á bilinu 15 til 16 dagar. Allir þrír sjúklingarnir þurftu barkstera og hættu notkun atezolizumabs.

Heilabólga kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (2/2.160).

Tími þar til kvillinn kom fram var 14 dagar og 16 dagar. Heilabólga leiddi til þess að 1 sjúklingur (<0,1%) hætti notkun atezolizumabs. Heilabólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab (1/2.160).

Ónæmistengdir taugakvillar

Guillain-Barré heilkenni og afmýlandi fjöltaugakvilli, komu fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (5/2.160). Miðgildi tíma þar til kvillarnir komu fram var 7 mánuðir (á bilinu 18 dagar til 8,1 mánuður). Miðgildi lengdar var 4,6 mánuðir (0+ dagar til 8,3+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). 1 sjúklingur (<0,1%) hætti notkun atezolizumabs vegna Guillain-Barré heilkennis. Guillain-Barré heilkenni sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab (2/2.160).

Vöðvaslensheilkenni

Vöðvaslensfár kom fram hjá <0,1% sjúklinga í öllum klínískum rannsóknum á notkun atezolizumabs við ýmsum tegundum krabbameins (4/6.000). Tími þar til kvillinn kom fram var á bilinu 20 dagar til 4 mánuðir. Allir fjórir sjúklingarnir hættu notkun atezolizumabs. Vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab (3/6.000).

Ónæmistengd brisbólga

Brisbólga, þ.m.t. hækkun á gildum amýlasa og lípasa, kom fram hjá 0,5% sjúklinga sem fengu atezolizumab við þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð (10/2.160). Miðgildi tíma þar til brisbólga kom fram var 5,5 mánuðir (á bilinu 9 dagar til 16,9 mánuðir). Miðgildi lengdar var 19 dagar (á bilinu 3 dagar til 11,2+ mánuðir; + táknar aðlöguð (censored) gildi). Brisbólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab (2/2.160).

Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Hjartavöðvabólga kom fram hjá <0,1% sjúklinga (2/8.000) í öllum klínískum rannsóknum á notkun atezolizumabs við ýmsum tegundum krabbameins. Tími þar til kvillinn kom fram var 18 dagar og 33 dagar. Báðir sjúklingarnir þurftu barkstera og hættu notkun atezolizumabs.

Mótefnamyndun

Í IMvigor210-rannsókninni greindust mótefni gegn atezolizumabi (ATA) hjá 43,9% sjúklinga á einum eða fleiri tímapunktum eftir að þeir fengu lyfið. Í OAK-rannsókninni (GO28915) var tíðni mótefna gegn atezolizumabi sem komu fram við meðferð 30,4%. Mótefni gegn atezolizumabi virtust ekki hafa nein áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf, verkun eða öryggi.

Engin gögn liggja fyrir sem leyfa að dregnar séu ályktanir um hugsanleg áhrif hlutleysandi mótefna.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun atezolizumabs.

Ef til ofskömmtnunar kemur á að fylgjast vandlega með sjúklingnum með tilliti til ummerkja og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi meðferð samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir.**

Verkunarháttur

Sameindin PD-L1 (programmed death-ligand 1) getur verið tjáð á æxlisfrumum og/eða frumum ónæmiskerfisins sem eru ífarandi í æxli og getur átt þátt í hömlun viðbragða ónæmiskerfisins gegn æxlinu í nærumhverfi æxlisins. Binding PD-L1 við PD-1 og B7.1 viðtaka á T-eitilfrumum og sýnifrumum (antigen presenting cells) bælir virkni T-drápsfrumna (cytotoxic T cells), fjölgun T-eitilfrumna og framleiðslu cýtókína.

Atezolizumab er manngert einstofna IgG1 mótefni með breyttum Fc-hluta sem binst beint við PD-L1 og veldur tvöfaldri hömlun á PD-1 og B7.1 viðtökum, sem afléttir PD-L1/PD-1 miðlaðri hömlun á ónæmissvarinu, þ.m.t. með endurvirkjun viðbragða ónæmiskerfisins gegn æxlinu án þess að örva mótefnaháð frumumiðlað frumudráp. Atezolizumab verndar PD-L2/PD-1 tenginguna og veldur því að hamlandi merki, sem miðlað er af PD-L2/PD-1, verða viðvarandi.

Verkun og öryggi

Meðferðarlengd

Hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð var leyfilegt að halda meðferð með Tecentriq áfram þar til sjúkdómurinn versnaði.

Hjá sjúklingum í lykilrannsóknunum sem höfðu áður fengið meðferð var leyfilegt að halda meðferð með Tecentriq áfram þar til klínískur ávinningur var ekki lengur til staðar, samkvæmt eftirtöldum viðmiðum:

- Engin einkenni eða ummerki sem bentu til ótvíræðrar versunar sjúkdómsins (þ.m.t. versnandi rannsóknarniðurstöður [t.d. nýkomin eða versnandi blóðkálúmþækkun])
- Engin versnun á ECOG færnistuðli
- Engin framvinda æxlisvaxtar á mikilvægum stöðum í líkamanum (t.d. sjúkdómur í innri heilahimnum (leptomeningeal disease)) sem ekki var auðvelt að bregðast við og gera stöðuga með læknisfræðilegum inngripum sem voru leyfileg samkvæmt rannsóknaráætlun áður en skömmtun var haldið áfram
- Vísbendingar um klínískan ávinning að mati rannsakanda

Þvagfæraþekjukrabbamein

IMvigor211 (GO29294): Slembiröðuð rannsókn hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum

Opin, fjölsetra, alþjóðleg og slembiröðuð III. stigs rannsókn (IMvigor211) var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs, borið saman við krabbameinslyfjameðferð (vinflúnín, dócetaxel, eða paclitaxel að vali rannsakanda) hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, þar sem sjúkdómurinn versnaði meðan á meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd stóð eða strax eftir að henni lauk. Sjúklingar með sögu um sjálfsöfnæmissjúkdóm, sjúklingar með virk eða barksteraháð meinvörp í heila, sjúklingar sem höfðu fengið lifandi, veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir inntöku í rannsóknina; sjúklingar sem höfðu fengið altæk (systemic) ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina og sjúklingar sem höfðu fengið altæk (systemic) ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir inntöku í rannsóknina voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Mat var lagt á æxli á 9 vikna fresti fyrstu 54 vikurnar og á 12 vikna fresti eftir það. Tjáning PD-L1 var metin framskyggt á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli og niðurstöðurnar notaðar til að skilgreina undirhópa eftir tjáningu PD-L1, fyrir greiningar sem lýst er hér fyrir neðan.

Alls var 931 sjúklingur tekinn inn í rannsóknina. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá annað hvort atezolizumab eða krabbameinslyfjameðferð. Slembiröðun var lagskipt eftir krabbameinslyfjameðferð (vinflúnín eða taxan), tjáningu PD-L1 á frumum ónæmiskerfisins (< 5% eða ≥ 5%), fjölda áhættuþátta með forspárgildi (0 eða 1-3) og meinvörpum í lifur (já eða nei). Meðal áhættuþátta með forspárgildi voru tími frá fyrri krabbameinslyfjameðferð < 3 mánuðir, ECOG færnistuðull > 0 og blóðrauði < 10 g/dl.

Atezolizumab var gefið í föstum 1.200 mg skammti með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti. Ekki var leyfilegt að minnka skammta af atezolizumabi. Sjúklingar fengu meðferð þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af henni að mati rannsakanda eða þar til óásættanleg eituráhrif komu fram. Vinflúnín var gefið í 320 mg/m² skömmtum með innrennsli á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Paclitaxel var gefið í 175 mg/m² skömmtum með innrennsli á 3 klukkustundum á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Dócetaxel var gefið í 75 mg/m² skömmtum með innrennsli á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Fyrir alla sjúklinga sem fengu meðferð var miðgildi meðferðarlengdar 2,8 mánuðir í hópnum sem fékk atezolizumab, 2,1 mánuðir í hópnum sem fengu vinflúnín og paclitaxel og 1,6 mánuðir í hópnum sem fékk dócetaxel.

Meðal þýðisins sem notað var við frumgreiningu niðurstaðna voru lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknarinnar svipuð milli meðferðarhópa. Miðgildi aldurs var 67 ár (á bilinu 31 til 88) og 77,1% sjúklinga voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (72,1%), 53,9% sjúklinga í hópnum sem fékk krabbameinslyf fengu vinflúnín, 71,4% sjúklinga var með a.m.k. einn slæman áhættuþátt sem hafði forspárgildi og 28,8% voru með meinvörp í lifur við upphaf rannsóknarinnar. ECOG færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (45,6%) eða 1 (54,4%). Þvagblaðra var upphafsstaður æxlis hjá 71,1% sjúklinga en 25,4% sjúklinga voru með þekjufrumukrabbamein í efri hluta þvagrásar. 24,2% sjúklinga fengu eingöngu viðbótarmeðferð (adjuvant) eða formeðferð (neoadjuvant) sem innihélt platinusambönd og versnaði innan 12 mánaða.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í IMvigor211-rannsókninni var heildarlifun. Viðbótarmælibreytur fyrir verkun, sem metnar voru af rannsakendum samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) voru hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate), lifun án versunar sjúkdóms og svörunarlengd. Samanburður á heildarlifun milli meðferðarhóps og samanburðarhópa innan IC2/3, IC1/2/3 og ITT (Intention-to-treat, þ.e. allir sjúklingar) þýðis var prófaður með ferli sem fylgdi fastri stigveldisröð (hierarchical fixed-sequence procedure) og byggði á lagskiptu log-rank prófi með tvíhliða 5% mörkum, sem hér segir: skref 1) IC2/3 þýði; skref 2) IC1/2/3 þýði; skref 3) allir sjúklingar. Niðurstöður varðandi heildarlifun fyrir skref 2 og 3 voru ekki formlega prófuð með tilliti til tölfræðilegrar marktækni nema niðurstöður úr fyrra þrepi væru tölfræðilega marktækar.

Miðgildislengd eftirfylgni var 17 mánuðir. Frumgreining á niðurstöðum IMvigor211-rannsóknarinnar náði ekki meginmarkmiði rannsóknarinnar varðandi heildarlifun. Ekki var sýnt fram á tölfræðilega marktækt lengri lifun hjá þeim sem fengu atezolizumab en hjá þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferð meðal sjúklinga með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum. Samkvæmt fyrirfram skilgreindri stigveldisröð prófunar var IC2/3 þýðið prófað fyrst og var áhættuhlutfall fyrir heildarlifun 0,87 (95% öryggismörk: 0,63; 1,21; miðgildi heildarlifunar var 11,1 mánuður fyrir atezolizumab og 10,6 mánuðir fyrir krabbameinslyfjameðferð). p-gildi samkvæmt lagskiptu log-rank prófi var 0,41 og því voru niðurstöðurnar ekki tölfræðilega marktækar fyrir þetta þýði. Af því leiddi að ekki var lagt formlegt mat á tölfræðilega marktækni varðandi heildarlifun fyrir IC1/2/3 þýðið eða alla sjúklinga og var litið á niðurstöður þeirra greininga sem könnunarniðurstöður. Lykilniðurstöður fyrir alla sjúklinga eru teknar saman í töflu 3. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun hjá öllum sjúklingum er á mynd 1.

Tafla 3: Samantekt á verkun hjá öllum sjúklingum (IMvigor211-rannsóknin)

Mælibreytur fyrir verkun	Atezolizumab (n = 467)	Krabbameinslyfjameðferð (n = 464)
Aðalmælibreyta fyrir verkun		
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)	8,6	8,0
95% öryggismörk	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Lagskipt [‡] áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,85 (0,73; 0,99)	
p-gildi ^{**}	0,0378	
12 mánaða heildarlifun (%)*	39,2%	32,4%
Viðbótarmælibreytur og könnunarmælibreytur		
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		
Fjöldi dauðsfalla (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)	2,1	4,0
95% öryggismörk	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Lagskipt [‡] áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	1,10 (0,95; 1,26)	
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n = 462	n = 461
Fjöldi sjúklinga með staðfesta svörun (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% öryggismörk	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Fjöldi sjúklinga með algera svörun (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Fjöldi sjúklinga með hlutasvörun (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Fjöldi sjúklinga með stöðugan sjúkdóm (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n = 62	n = 62
Miðgildi í mánuðum ^{***}	21,7	7,4
95% öryggismörk	13,0; 21,7	6,1; 10,3

RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

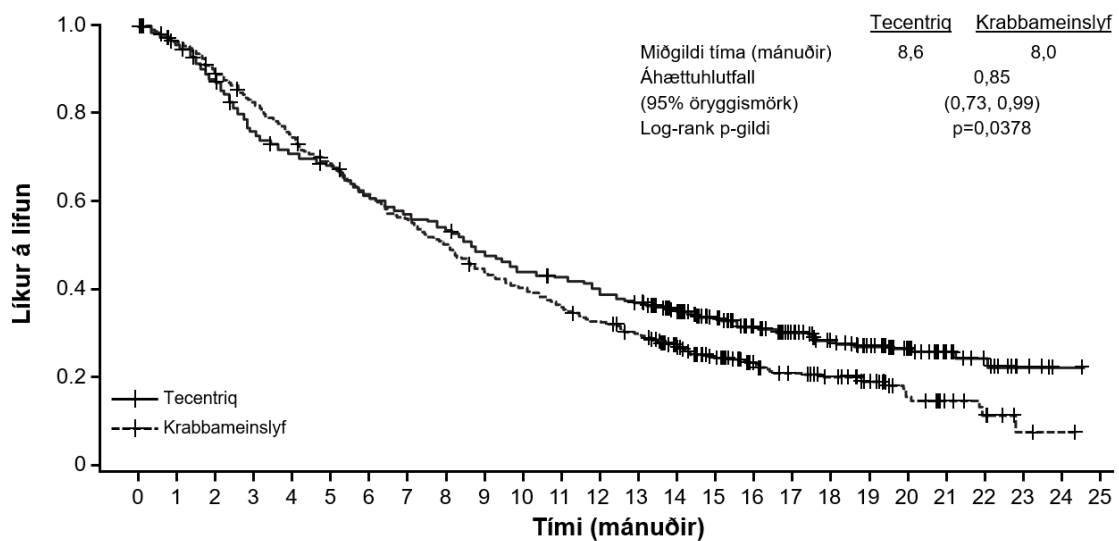
* Byggt á Kaplan-Meier mati

‡ lagskipt eftir krabbameinslyfjameðferð (vinflúnín eða taxan), IC-stöðu (< 5% eða ≥ 5%), fjölda áhættuþátta með forspárgildi (0 eða 1-3) og meinvörpum í lifur (já eða nei).

** Byggt á lagskiptu log-rank prófi; eingöngu tekið með í lýsandi tilgangi; samkvæmt fyrirfram skilgreindri stigveldisgreiningu er ekki hægt að líta svo á að p-gildi fyrir greiningu á heildarlifun hjá öllum sjúklingum sé tölfræðilega marktækt.

*** Svörun var enn viðvarandi hjá 63% sjúklinga sem svöruðu meðferð í hópnum sem fékk atezolizumab og 21% sjúklinga sem svöruðu meðferð í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun (IMvigor211)



Fjöldi sjúklinga í hættu

Tecentriq	467	443	405	348	327	309	280	259	245	218	201	192	177	166	138	113	90	76	59	47	34	20	13	5	1
Krabbameinslyf	464	428	397	364	330	299	268	244	219	191	175	156	140	126	99	78	60	49	42	30	17	11	7	2	1

IMvigor210 (GO29293): Rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein, sem ekki hentuðu til meðferðar með cisplatíni, og sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð

II. stigs, fjölsetra, alþjóðleg tveggja hópa klínísk rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, IMvigor210, var gerð hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein (einnig þekkt sem þekjufrumukrabbamein í þvagblöðru), langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum.

Alls voru 438 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og skipt í tvo hópa. Í hópi 1 voru sjúklingar með þvagfæraþekjukrabbamein, langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð og voru ekki gjaldgengir í eða hentuðu ekki fyrir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt cisplatín og sjúklingar sem sjúkdómurinn hafði versnað hjá a.m.k. 12 mánuðum eftir undirbúningsmeðferð (neoadjuvant) eða viðbótarmeðferð (adjuvant) með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd. Í hópi 2 voru sjúklingar sem höfðu fengið a.m.k. eina krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínusambönd við þvagfæraþekjukrabbameini, langt gengnu og staðbundnu eða með meinvörpum eða þar sem sjúkdómurinn hafði versnað innan 12 mánaða eftir formeðferð eða viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum sem innihélt platínusambönd.

119 sjúklingar fengu meðferð með 1.200 mg skammti af atezolizumabi með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til sjúkdómurinn versnaði. Miðgildi aldurs var 73 ár. Flestir sjúklingar voru karlkyns (81%) og meirihluti sjúklinga var af hvítum kynþætti (91%).

Í hópi 1 voru 45 sjúklingar (38%) með ECOG færnistuðul 0, 50 sjúklingar (42%) með ECOG færnistuðul 1 og 24 sjúklingar (20%) með ECOG færnistuðul 2, 35 sjúklingar (29%) með engan Bajorin áhættuþátt (ECOG færnistuðul ≥ 2 og meinvörp í innyflum), 66 sjúklingar (56%) með einn Bajorin áhættuþátt og 18 sjúklingar (15%) með tvo Bajorin áhættuþætti, 84 sjúklingar (71%) með skerta nýrnastarfsemi (gaukulsúnarhraði [GFR] < 60 ml/mín), og 25 sjúklingar (21%) með meinvörp í lifur.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í hópi 1 var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum.

Frumgreining var framkvæmd þegar öllum sjúklingum hafði verið fylgt eftir í a.m.k. 24 vikur. Miðgildi meðferðarlengdar var 15,0 vikur og miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun var 8,5 mánuðir

fyrir alla sjúklinga. Sýnt var fram á hlutlægt svörunarhlutfall sem skipti máli klínískt að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECISTv1.1 viðmiðunum, en við samanburð við fyrir fram skilgreinda viðmiðunarsvörunarhlutfallið 10%, sem byggði á sögulegum gögnum, náðist ekki tölfræðileg marktækni varðandi aðalmælibreytuna. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECISTv1.1, var 21,9% (95% öryggismörk: 9,3; 40,0) fyrir sjúklinga þar sem tjáning PD-L1 var $\geq 5\%$, 18,8% (95% öryggismörk: 10,9; 29,0) fyrir sjúklinga þar sem tjáning PD-L1 var $\geq 1\%$ og 19,3% (95% öryggismörk: 12,7; 27,6) fyrir alla. Ekki náðist að meta miðgildi lengdar svörunar fyrir neinn undirhópna sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1 eða fyrir alla. Niðurstöður varðandi heildarlifun voru ekki tilbúnar og höfðu u.þ.b. 40% sjúklinga látist. Miðgildi lengdar heildarlifunar fyrir alla undirhópa sjúklinga (tjáning PD-L1 $\geq 5\%$ eða $\geq 1\%$) og fyrir alla var 10,6 mánuðir.

Uppfærð greining var gerð þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun í hópi 1 var 17,2 mánuðir og er hún sýnd í töflu 4. Ekki náðist að meta miðgildi lengdar svörunar fyrir neinn undirhópna sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1 eða fyrir alla.

Tafla 4: Samantekt á uppfærðum niðurstöðum varðandi verkun (IMvigor210-rannsóknin, hópur 1)

Mælibreytur fyrir verkun	Tjáning PD-L1	Tjáning PD-L1	Allir
	$\geq 5\%$ í IC	$\geq 1\%$ í IC	
Hlutlægt svörunarhlutfall, að mati óháðrar matsnefndar (RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Fjöldi sjúklinga sem svöruðu (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% öryggismörk	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Fjöldi sjúklinga með algera svörun (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% öryggismörk	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Fjöldi sjúklinga með hlutasvörun (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% öryggismörk	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
Lengd svörunar, að mati óháðrar matsnefndar (RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Sjúklingar með tilvik (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
Lifun án versunar sjúkdóms, að mati óháðrar matsnefndar (RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Sjúklingar með tilvik (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
Heildarlifun	n = 32	n = 80	n = 119
Sjúklingar með tilvik (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Heildarlifunarhlutfall eftir 1 ár (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IC= frumur ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli; NE=ekki hægt að meta (not estimable);

RECIST=Viðmið fyrir mat á svörun í föstum æxlum útgáfa 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1).

Í hópi 2 voru sameiginlegar aðalmælibreytur fyrir verkun staðfest hlutlægt svörunarhlutfall, sem metið var af óháðri matsnefnd samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum og hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakenda samkvæmt breyttum RECIST viðmiðum (Modified RECIST, mRECIST). 310 sjúklingar fengu meðferð með 1.200 mg skammti af atezolizumabi með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af meðferðinni. Frumgreining á hópi 2 var framkvæmd þegar öllum sjúklingum hafði verið fylgt eftir í a.m.k. 24 vikur. Rannsóknin náði sameiginlegum meginmarkmiðum sínum í hópi 2 og sýndi fram á tölfræðilega marktækan mun á hlutlægu svörunarhlutfalli að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECISTv1.1 og að mati rannsakenda, samkvæmt mRECIST og fyrir fram skilgreinda viðmiðunarsvörunarhlutfallinu 10%, sem byggði á sögulegum gögnum.

Einnig var framkvæmd greining þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun í hópi 2 var 21,1 mánuðir. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 var 28,0% (95% öryggismörk: 19,5; 37,9) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 5\%$, 19,3% (95% öryggismörk: 14,2; 25,4) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$ og 15,8% (95% öryggismörk: 11,9; 20,4) fyrir alla sjúklinga. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakenda samkvæmt mRECIST var 29,0% (95% öryggismörk: 20,4; 38,9) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 5\%$, 23,7% (95% öryggismörk: 18,1; 30,1) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$ og 19,7% (95% öryggismörk: 15,4; 24,6) fyrir alla sjúklinga. Tíðni algerrar svörunar að mati óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 fyrir alla sjúklinga var 6,1% (95% öryggismörk: 3,7; 9,4). Í hópi 2 náðist ekki að meta miðgildi lengdar svörunar fyrir neinn undirhópanna sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1 eða fyrir alla sjúklinga, en unnt var að gera það fyrir sjúklinga þar sem tjáning PD-L1 var $<1\%$ (13,3 mánuðir; 95% öryggismörk 4,2; NE). Heildarlifunarhlutfall eftir 12 mánuði var 37% fyrir alla sjúklinga.

IMvigor130 (WO30070): Fjölsetra, slembiröðuð, III. stigs rannsókn á notkun atezolizumabs sem einlyfjameðferð og ásamt krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd, með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum með ómeðhöndlað þvagsfærþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum

Á grundvelli ráðlegginga óháðrar gagnaeftirlitsnefndar (independent Data Monitoring Committee) eftir skoðun gagna um lifun snemma í rannsóknarferlinu var hætt að taka sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 í litlum mæli (tjáning PD-L1 greindist hjá innan við 5% frumna ónæmiskerfisins með mótefnalitun) inn í einlyfjameðferð með atezolizumabi, eftir að í ljós kom að heildarlifun var styttr hjá þessum undirhóp. Óháða gagnaeftirlitsnefndin lagði ekki til neinar breytingar á meðferð sjúklinga sem þegar hafði verið slembiraðað og fengu einlyfjameðferð. Engar aðrar breytingar voru ráðlagðar.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

OAK (GO28915): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð

Opin, fjölsetra, fjölþjóðleg, slembiröðuð III. stigs rannsókn, OAK, var gerð til að leggja mat á verkun og öryggi atezolizumabs borið saman við docetaxel hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem versnaði meðan á meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd stóð, eða eftir að henni lauk. Útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni voru sjúklingar með sögu um sjálfsofnæmissjúkdóm, virk eða barksteraháð meinvörp í heila, gjöf lifandi veiklaðs bóluefnis innan 28 daga fyrir inntöku í rannsóknina, gjöf altækra ónæmisörvandi lyfja innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina eða gjöf altækra ónæmisbælandi lyfja innan 2 vikna fyrir inntöku í rannsóknina. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 36 vikurnar og síðan á 9 vikna fresti. Tjáning PD-L1 í krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) var metin með framskyggnum hætti í æxlum.

Alls voru 1225 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og samkvæmt rannsóknaráætlun var frumgreining niðurstaðna fyrir verkun gerð á niðurstöðum frá fyrstu 850 sjúklingunum sem var slembiraðað. Slembiröðun var lagskipt eftir tjáningu PD-L1 í frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC), fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða og vefjagreiningu. Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort atezolizumab eða docetaxel.

Atezolizumab var gefið með innrennsli fastra 1.200 mg skammta í bláæð á 3 vikna fresti. Ekki var heimilt að minnka skammta. Sjúklingar fengu meðferð þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af henni að mati rannsakandans. Docetaxel var gefið með innrennsli 75 mg/m² á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði. Miðgildi meðferðarlengdar fyrir alla sjúklinga sem fengu meðferð var 2,1 mánuðir fyrir þá sem fengu docetaxel og 3,4 mánuðir fyrir þá sem fengu atezolizumab.

Í þýðinu sem notað var fyrir frumgreiningu niðurstaðna voru lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar svipaðir í báðum meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 33 til 85) og 61% sjúklinga voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (70%). U.þ.b. þrír af hverjum fjórum sjúklingum var með sjúkdóm sem ekki var af flöguþekjuuppruna (74%), 10% voru með þekktar stökkbreytingar í EGFR, 0,2% voru með þekktar umraðanir í ALK, 10% voru með meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar og flestir sjúklinganna reyktu eða höfðu reykt (82%). ECOG-færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (37%) eða 1 (63%). 75% sjúklinganna höfðu aðeins fengið eina fyrri meðferð með lyfjum sem innihéldu platínusambönd.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var heildarlifun. Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eftir eftirfylgni með lifun sem var að miðgildi 21 mánuður eru sýndar í töflu 5. Kaplan-Meier-graf fyrir heildarlifun í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) er á mynd 2. Mynd 3 sýnir niðurstöður varðandi heildarlifun í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla og undirhópum sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1, sem sýna ávinning af atezolizumabi varðandi heildarlifun í öllum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum þar sem tjáning PD-L1 expression var <1% í TC og IC.

Tafla 5: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun í þýðinu sem notað var fyrir frumgreiningu niðurstaðna (allir sjúklingar)* (OAK-rannsóknin)

Mælibreyta fyrir verkun	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Aðalmælibreyta fyrir verkun		
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	271 (64%)	298 (70%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)	13,8	9,6
95% öryggismörk	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Lagskipt [†] áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-gildi**	0,0003	
12 mánaða heildarlifun (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18 mánaða heildarlifun (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Viðbótarmælibreytur		
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		
Fjöldi tilvika (%)	380 (89%)	375 (88%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	2,8	4,0
95% öryggismörk	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Lagskipt áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,95 (0,82; 1,10)	
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		
Fjöldi sem svaraði meðferð (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% öryggismörk	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		
Miðgildi í mánuðum	16,3	6,2
95% öryggismörk	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

NE=ekki hægt að meta (not estimable); RECIST=Viðmið fyrir mat á svörun í föstum æxlum útgáfa 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1).

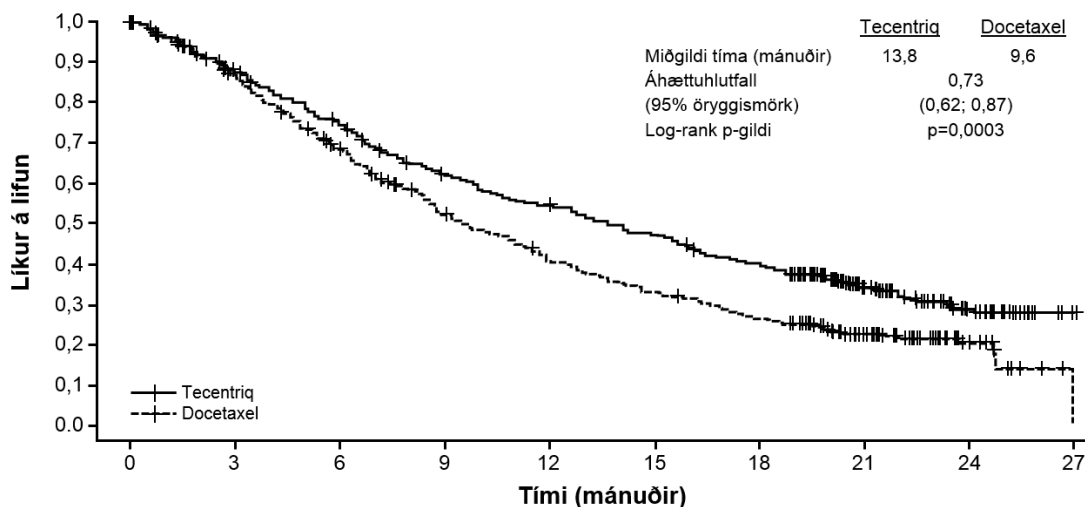
* Þýðið sem notað var fyrir frumgreiningu niðurstaðna, þ.e. fyrstu 850 sjúklingarnir sem var slembiraðað

† Lagskipt eftir tjáningu PD-L1 á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli, fjölda fyrir krabbameinslyfjameðferða og vefjagreiningu

** Byggt á lagskiptu log-rank prófi

*** Byggt á Kaplan-Meier mati

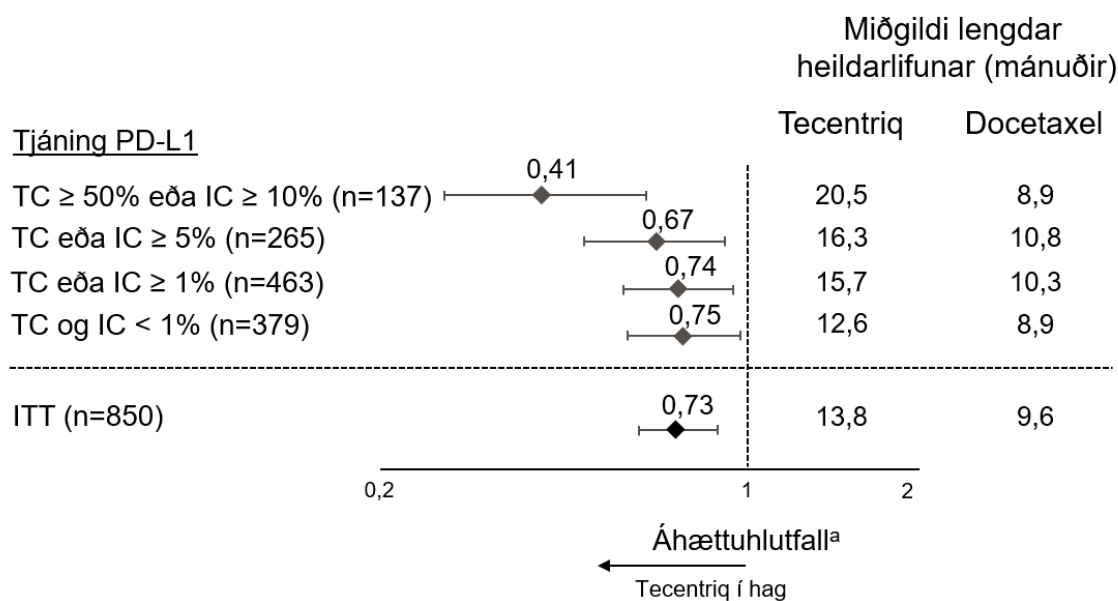
Mynd 2: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun í þýðinu sem notað var við frumgreiningu niðurstaðna (allir sjúklingar) (OAK-rannsóknin)



Fjöldi sjúklinga í hættu																												
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	

Áhættuhlutfall er áætlað út frá lagskiptu Cox-líkani; p-gildi er ákvarðað út frá lagskiptu log-rank prófi.

Mynd 3: Forest-graf yfir heildarlifun eftir tjáningu PD-L1 í þýðinu sem notað var við frumgreiningu niðurstaðna (OAK-rannsóknin)



^aLagskipt áhættuhlutfall fyrir ITT og TC eða IC ≥ 1%. Ólagskipt áhættuhlutfall fyrir aðra undirhópa.

Heildarlifun var lengri hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en hjá sjúklingum sem fengu docetaxel, bæði hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og ekki var af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall 0,73, 95% öryggismörk 0,60; 0,89; miðgildi lengdar heildarlifunar var 15,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 11,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel) og hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð en var af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall 0,73, 95% öryggismörk 0,54; 0,98; miðgildi lengdar heildarlifunar var 8,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 7,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel). Lenging heildarlifunar sást í öllum undirhópum sjúklinga, þ.m.t. sjúklingum með meinvörp

í heila við upphaf rannsóknarinnar (áhættuhlutfall 0,54, 95% öryggismörk 0,31; 0,94; miðgildi lengdar heildarlifunar var 20,1 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 11,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel) og sjúklingum sem aldrei höfðu reykt (áhættuhlutfall 0,71, 95% öryggismörk 0,47; 1,08; miðgildi lengdar heildarlifunar var 16,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 12,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel). Hjá sjúklingum með stökkbreytingar í EGFR var heildarlifun þó ekki lengri hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en hjá sjúklingum sem fengu docetaxel (áhættuhlutfall 1,24, 95% öryggismörk 0,71; 2,18; miðgildi lengdar heildarlifunar var 10,5 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 16,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel).

Tími þar til sjúklingar tilkynntu um versnandi verki í brjóstholi samkvæmt EORTC QLQ-LC13 spurningalistanum var lengri hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en hjá sjúklingum sem fengu docetaxel (áhættuhlutfall 0,71, 95% öryggismörk 0,49; 1,05; miðgildi tímalengdar náðist í hvorugum hópnum). Tími þar til önnur einkenni lungnakrabbameins versnuðu samkvæmt EORTC QLQ-LC13 spurningalistanum (þ.e. hósti, mæði og verkur í handlegg/öxl) var svipaður hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og sjúklingum sem fengu docetaxel. Þessar niðurstöður á að túlka með varúð vegna rannsóknargerðarinnar sem er opin (open-label).

POPLAR (GO28753): Slembiröðuð II. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð

II. stigs, fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð og opin samanburðarrannsókn, POPLAR, var gerð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem versnaði meðan á krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínusambönd stóð eða eftir að henni lauk, óháð tjáningu PD-L1. Aðalmælibreytan fyrir verkun var heildarlifun. Alls var 287 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annað hvort atezolizumab (1.200 mg með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til ekki var lengur klínískur ávinningur af meðferðinni) eða docetaxel (75 mg/m² með innrennsli á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði). Slembiröðuðum sjúklingum var lagskipt eftir tjáningu PD-L1 í frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC), fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða og vefjagreiningu. Í uppfærðri greiningu, sem gerð var þegar 200 dauðsföll höfðu orðið og miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun hafði náð 22 mánuðum, var miðgildi lengdar heildarlifunar 12,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en 9,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel (áhættuhlutfall 0,69, 95% öryggismörk 0,52; 0,92). Hlutlægt svörunarhlutfall var 15,3% hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en 14,7% hjá sjúklingum sem fengu docetaxel og miðgildi lengdar svörunar var 18,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en 7,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Tecentriq hjá öllum undirhópum barna við illkynja æxlum (fyrir utan æxli í miðtaugakerfi, blóðmyndandi vef og eitilvef) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning fyrir atezolizumabi jókst skammtaháð á skammtabilinu 1 mg/kg til 20 mg/kg, en fastur 1.200 mg skammtur sem gefinn var á 3 vikna fresti er á því bili. Þýðisgreining á gögnum frá 472 sjúklingum lýsti lyfjahvörfum atezolizumabs á skammtabilinu: 1 til 20 mg/kg með línulegu tveggja hólfa dreifingarlíkani með fyrstu gráðu brotthvarfi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til þess að jafnvægi sé náð eftir 6 til 9 vikur með endurteknum skömmtum (2 til 3 meðferðarlotur). Altæk uppsöfnun (systemic accumulation) flatarmáls undir þéttiferli var 1,91-föld, altæk uppsöfnun hámarksþéttni var 1,46-föld og altæk uppsöfnun lágmarksþéttni var 2,75-föld.

Frásog

Atezolizumab er gefið með innrennsli í bláæð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öðrum íkomuleiðum.

Dreifing

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að hjá dæmigerðum sjúklingi sé dreifingarrúmmál miðjuhólfs (central compartment volume of distribution) 3,28 l og að rúmmál við jafnvægi sé 6,91 l.

Umbrot

Umbrot atezolizumabs hefur ekki verið rannsakað sérstaklega. Brotthvarf mótefna verður yfirleitt með niðurbroti.

Brotthvarf

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að úthreinsun atezolizumabs sé 0,200 l/dag og dæmigerður endanlegur helmingunartími sé 27 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og greiningu á útsetningu og svörun hafa aldur (21-89 ára), heimshluti, kynþáttur, skerðing nýrnastarfsemi, væg skerðing lifrarástarfsemi, umfang tjáningar PD-L1 eða ECOG-færnistuðull engin áhrif á lyfjahvörf atezolizumabs. Líkamsþyngd, kyn, tilvist mótefna gegn atezolizumabi (ATA), albúmíngildi og æxlisbyrði hafa tölfraðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf atezolizumabs, en þau skipta ekki máli klínískt. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.

Aldraðir

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun atezolizumabs handa öldruðum sjúklingum. Áhrif aldurs á lyfjahvörf atezolizumabs voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Aldur reyndist ekki vera marktæk skýribreyta fyrir lyfjahvörf atezolizumabs hjá sjúklingum á aldursbilinu 21-89 ára (n=472), miðgildi aldurs var 62 ár. Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum atezolizumabs milli sjúklinga <65 ára (n=274), sjúklinga á aldrinum 65–75 ára (n=152) og sjúklinga >75 ára (n=46) (sjá kafla 4.2).

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum atezolizumabs hjá börnum eða unglingum.

Skert nýrnastarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun atezolizumabs handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sást enginn klínískt marktækur munur á úthreinsun atezolizumabs milli sjúklinga með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] 60 til 89 ml/mín/1,73 m²; n=208) eða sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30 til 59 ml/mín/1,73 m²; n=116) og sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥90 ml/mín/1,73 m²; n=140). Eingöngu fáir sjúklingar voru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15 til 29 ml/mín/1,73 m²; n=8) (sjá kafla 4.2). Áhrif alvarlegrar skerðingar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf atezolizumabs eru ekki þekkt.

Skert lifrarástarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun atezolizumabs handa sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sást enginn klínískt marktækur munur á úthreinsun atezolizumabs milli sjúklinga með vægt skerta lifrarástarfsemi (gallrauði ≤ efri mörk eðlilegra gilda og

ASAT > efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði >1,0 til 1,5 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er, n= 71) og sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (gallrauði og ASAT ≤ efri mörk eðlilegra gilda, n= 401). Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Skerðing á lifrarstarfsemi var skilgreind samkvæmt viðmiðum Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar um vanstarfsemi lifrar (National Cancer Institute (NCI) criteria of hepatic dysfunction) (sjá kafla 4.2). Áhrif miðlungi alvarlegrar eða alvarlegrar skerðingar á lifrarstarfsemi (þéttni gallrauða >1,5 × til 3 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi AST sem er, eða gildi gallrauða >3 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi AST sem er) á lyfjahvörf atezolizumabs eru ekki þekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum atezolizumabs.

Stökkbreytandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum stökkbreytandi áhrifum atezolizumabs. Ekki er þó búist við að einstofna mótEfni breyti DNA eða litningum.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum atezolizumabs á frjósemi; mat á æxlunarfærum karlkyns og kvenkyns cynomolgus apa var þó hluti af rannsókn á langvinnum eituráhrifum. Vikuleg gjöf atezolizumabs hjá kvenkyns öpum við áætlað AUC sem var u.þ.b. 6 sinnum AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta olli óreglulegum tíðahring og skorti á nýjum gulbúum í eggjastokkum, og voru þau áhrif afturkræf. Engin áhrif sáust á karlkyns æxlunarfæri.

Vanskapandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum atezolizumabs á æxlun eða vansköpun hjá dýrum. Dýrarrannsóknir hafa sýnt að hömlun PD-L1/PD-1 boðkerfisins getur leitt til ónæmistengdrar höfnunar fósturs, sem leiðir til fósturdauða. Gjöf atezolizumabs getur haft skaðleg áhrif á fóstur, þ.m.t. valdið dauða fósturvísa og fósra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
Hrein ediksýra
Súkrósi
Pólýsorbat 20
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

3 ár.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun að hámarki í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C eða í 24 klukkustundir við ≤30°C eftir að lyfið er blandað.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina strax eftir að hún hefur verið blönduð. Ef það er ekki gert eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og venjulega ekki lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C eða í 8 klukkustundir við herbergishita (≤ 25 °C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af tegund I með tappa úr bútýlgúmmí, sem inniheldur 20 ml af lausn.

Pakkning með einu hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tecentriq inniheldur engin rotvarnarefni og á heilbrigðisstarfsmaður að blanda lyfið að viðhafðri smitgát.

Má ekki hrista.

Þynningarleiðbeiningar

Draga á upp 20 ml af Tecentriq þykkni úr hettuglasinu og þynna í 250 ml innrennslispoka úr PVC, pólýetýleni (PE) eða pólýólefíni, sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar. Eftir þynningu á einn ml af lausn að innihalda u.þ.b. 4,4 mg af Tecentriq (1.200 mg/270 ml). Hvolfa á pokanum varlega til að blanda lausnina án þess að hún freyði. Gefa á innrennslislausnina strax eftir að hún hefur verið blönduð (sjá kafla 6.3).

Skoða á lyf til gjafar í æð fyrir notkun, með tilliti til agna eða mislitunar. Ekki á að nota lausnina ef vart verður við agnir eða mislitun.

Enginn ósamrýmanleiki hefur sést milli Tecentriq og innrennslispoka með yfirborð úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýetýleni (PE) eða pólýólefíni (PO). Ekki hefur heldur sést neinn ósamrýmanleiki milli lyfsins og síuhimnu úr pólýetersúlfóni eða pólýsúlfóni eða innrennslisbúnaðar og annarra hjálpartækja fyrir innrennslisli úr PVC, PE, pólýbútadíeni eða pólýeterúretani. Notkun síu á innrennslisslöngunni er valkvæð.

Förgun

Lágmarka á losun Tecentriq í umhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/17/1220/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. september 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu Tecentriq í hverju aðildarlandi skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi um innihald og útlit fræðsluefnis, ásamt samskiptaleiðum, dreifingaráætlun, og öðru sem snýr að efninu, við lyfjayfirvöld í hverju aðildarlandi.

Markmiðið með fræðsluefninu er að auka vitund og veita upplýsingar um merki og einkenni ákveðinna þekktra áhættuþátta við notkun atezolizumab, þ.m.t. ónæmistengd lungabólga, lifrabólga, ristilbólga, vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi nýrnahetna, heiladingulsbólga, sykursýki af tegund 1, taugakvillar, heilahimnubólga/heilabólga, brisbólga og innrennslistengd viðbrögð, og hvernig á að meðhöndla þá.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem Tecentriq er markaðssett, hafi allir heilbrigðisstarfsmenn sem geta ávísað Tecentriq og allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem nota Tecentriq aðgang að/fái eftirfarandi fræðsluefni:

- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Sjúklingakort

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn á að innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** eiga að innihalda eftirfarandi lykilatriði:
 - Viðeigandi upplýsingar (t.d. alvarleika, tíðni, upphafstíma, afturkræfni, eins og við á) um eftirfarandi þætti er varða öryggi í tengslum við notkun Tecentriq:
 - Ónæmistengd lifrabólga
 - Ónæmistengd lungnabólga
 - Ónæmistengd ristilbólga
 - Ónæmistengd brisbólga
 - Ónæmistengdir innkirtlakvillar (sykursýki af tegund 1, vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi nýrnahetna og heiladingulsbólga)
 - Ónæmistengdir taugakvillar (Guillain-Barré heilkenni, vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár)
 - Ónæmistengd heila- og heilahimnubólga
 - Ónæmistengd hjartavöðvabólga
 - Innrennslistengd viðbrögð
 - Lýsing á merkjum og einkennum ónæmistengdra aukaverkana.
 - Upplýsingar um hvernig á að draga úr þáttunum sem varða öryggi með viðeigandi eftirliti og viðbrögðum.
 - Áminning um að dreifa sjúklingakorti til allra sjúklinga sem fá meðferð með Tecentriq og leiðbeina þeim með að sýna kortið öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að meðferð þeirra.
 - Áminning um að fræða sjúklinga/umönnunaraðila um einkenni ónæmistengdra aukaverkana og mikilvægi þess að tilkynna þær strax til læknisins.

Sjúklingakortið á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Stutt kynning á atezolizumab (ábending og tilgangur lyfsins)
- Upplýsingar um að atezolizumab getur valdið alvarlegum aukaverkunum á meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur, sem þarfnast tafarlausrar meðhöndlunar
- Lýsingar á aðal merkjum og einkennum eftirfarandi þátta er varða öryggi og áminning um mikilvægi þess að láta lækninn sem annast meðferðina tafarlaust vita ef einkenna verður vart, þau eru viðvarandi eða versna:
 - Ónæmistengd lifrabólga
 - Ónæmistengd lungnabólga
 - Ónæmistengd ristilbólga
 - Ónæmistengd brisbólga
 - Ónæmistengdir innkirtlakvillar (sykursýki af tegund 1, vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi nýrnahetna og heiladingulsbólga)
 - Ónæmistengdir taugakvillar (Guillain-Barré heilkenni, vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár)
 - Ónæmistengd heila- og heilahimnubólga
 - Ónæmistengd hjartavöðvabólga
 - Innrennslistengd viðbrögð

- Varnaðarorð fyrir sjúklinga varðandi mikilvægi þess að ráðfæra sig strax við lækinn ef einhver upptalinna merkja eða einkenna koma fram og mikilvægi þess að reyna ekki að meðhöndla sig sjálfur.
- Áminning um að hafa sjúklingakortið alltaf meðferðis og sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem veita þeim meðferð.
- Einnig skal hvatt til þess að á kortið séu skráðar upplýsingar um lækinn og kortið á að innihalda varnaðarorð fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem veitt gætu sjúklingnum meðferð hvenær sem er, þ.m.t. í neyðartilvikum, um að sjúklingurinn notar Tecentriq.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að leggja frekara mat á verkun atezolizumabs til meðferðar hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, á markaðsleyfishafi að senda inn lokaniðurstöður varðandi heildarlifun úr IMvigor210-rannsókninni.	Innsending rannsóknar-niðurstaðna: 30. júní 2019
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES):): Til að leggja frekara mat á verkun atezolizumabs borið saman við krabbameinslyfjameðferð sem annan/þriðja meðferðarvalkost hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, á markaðsleyfishafi að senda inn lokaskýrslu úr IMvigor211-rannsókninni.	Innsending rannsóknar-niðurstaðna: 31. maí 2019
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES):): Til að leggja mat á verkun atezolizumabs sem einlyfjameðferð borið saman við atezolizumab ásamt karbóplatíni/gemcitabíni og lyfleysu ásamt cisplatíni/gemcitabíni hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sjúklingum sem eru ekki taldir geta fengið eða eru taldir geta fengið platínusambönd, á markaðsleyfishafi að senda inn lokaskýrslu úr IMvigor130-rannsókninni.	Innsending rannsóknar-niðurstaðna: 31. júlí 2021

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tecentriq 1.200 mg innrennslisþykkni, lausn
atezolizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 20 ml hettuglas með þykkni inniheldur 1.200 mg af atezolizumabi.
Eftir þynningu inniheldur 1 ml af lausn u.þ.b. 4,4 mg af atezolizumabi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, hrein ediksýra, súkrósi, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1.200 mg/20 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Hristið ekki hettuglasið

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1220/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tecentriq 1.200 mg innrennslisþykkni, lausn
atezolizumab
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.200 mg/20 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tecentriq 1.200 mg innrennslisþykkni, lausn atezolizumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tecentriq og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tecentriq
3. Hvernig nota á Tecentriq
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tecentriq
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tecentriq og við hverju það er notað

Hvað er Tecentriq?

Tecentriq er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið atezolizumab. Það er lyf úr flokki einstofna mótefna. Einstofna mótefni eru prótein sem þekkja og bindast sértækt við tiltekin markefni í líkamanum.

Við hverju er Tecentriq notað?

Tecentriq er notað til meðferðar hjá fullorðnum við:

- krabbameini í þvagblöðru og þvagfærum sem nefnist þvagfæraþekjukrabbamein (urothelial carcinoma). Lyfið er notað við þessari tegund krabbameins þegar það hefur:
 - dreifst til annarra hluta líkamans
 - tekið sig upp aftur eftir fyrri meðferð.
 - eða ef sjúklingurinn getur ekki fengið meðferð með cisplatíni og læknirinn hefur framkvæmt próf á æxlinu og fundið mikið magn af tilteknu próteini í líkamanum, sem nefnist PD-L1 (programmed death-ligand 1).
- krabbameini í lungum, sem nefnist lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Lyfið er notað við þessari tegund krabbameins þegar það hefur:
 - dreifst til annarra hluta líkamans
 - tekið sig upp aftur eftir fyrri meðferð.

Hvernig verkar Tecentriq?

Tecentriq verkar með því að bindast tilteknu próteini í líkamanum sem nefnist PD-L1 (programmed death-ligand 1). Þetta prótein bælir ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans og verndar þannig krabbameinsfrumur fyrir frumum ónæmiskerfisins. Með því að bindast próteininu hjálpar Tecentriq ónæmiskerfinu að vinna gegn krabbameininu.

2. Áður en byrjað er að nota Tecentriq

Ekki má gefa þér Tecentriq ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir atezolizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert í vafa skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Tecentriq.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tecentriq er notað ef:

- þú ert með sjálfsofnæmissjúkdóm (kvilli þar sem líkaminn ræðst á eigin frumur)
- þér hefur verið sagt að sjúkdómurinn hafi dreift sér til heilans
- þú hefur sögu um bólgu í lungum (lungnabólga).
- þú ert með eða hefur fengið langvinna veirusýkingu í lifur, þ.m.t. lifrabólgu B eða lifrabólgu C
- þú ert með sýkingu af völdum alnæmisveiru (HIV) eða alnæmi (AIDS)
- þú hefur fundið fyrir alvarlegum aukaverkunum af völdum meðferðar með öðrum mótefnum sem hjálpa ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameini
- þú hefur fengið lyf til að örva ónæmiskerfið
- þú hefur fengið lyf til að bæla ónæmiskerfið
- þú hefur fengið lifandi, veiklað bóluefni

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Tecentriq.

Tecentriq getur valdið aukaverkunum sem segja þarf læknum frá tafarlaust. Þær geta komið fram vikum eða mánuðum eftir að þú færð síðasta skammt af lyfinu. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna:

- bólgu í lungum (lungnabólgu): meðal einkenna geta verið nýtilkominn eða versnandi hósti, mæði og brjóstverkur
- bólgu í lifur (lifrabólgu): meðal einkenna geta verið gullitun húðar eða augna, ógleði, uppköst, blæðingar eða mar, dökkt þvag og magaverkur
- bólgu í þörmum (ristilbólgu): meðal einkenna geta verið niðurgangur (vökvakenndar, lausar eða mjúkar hægðir), blóð í hægðum og magaverkur
- bólgu í skjaldkirtli, nýrnahettum eða heiladingli (vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi nýrnahetta eða heiladingulsbólgu): meðal einkenna geta verið þreyta, þyngdartap, þyngdaraukning, skapbreytingar, hárlos, hægðatregða, sundl, höfuðverkur, aukinn þorsti, aukin þvagmyndun og breytingar á sjón.
- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. blóðsýring vegna sykursýki (ketónsýring): meðal einkenna geta verið meira hungur eða þorsti en venjulega, tíðari þvaglátapörf, þyngdartap og þreytutilfinning
- bólgu í heila (heilabólgu) eða himnunni sem umlykur mænu og heila (heilahimnubólgu): meðal einkenna geta verið stífleiki í hálsi, höfuðverkur, hiti, kuldahrollur, uppköst, ljósnæmi í augum, rugl og syfja
- bólgu eða kvilla í taugum (taugakvilla): meðal einkenna geta verið máttleysi og dofi í vöðvum eða náladofi í höndum og fótum
- bólgu í brisi (brisebólgu): meðal einkenna geta verið kviðverkur, ógleði og uppköst
- bólgu í hjartavöðva: meðal einkenna geta verið mæði, minnkað úthald, þreytutilfinning, brjóstverkur, bólgur ökkla eða fótleggir, óreglulegur hjartsláttur og yfirlið
- alvarlegum viðbrögðum sem tengjast innrennslinu (tilvik sem koma fram meðan á innrennslinu stendur eða innan eins dags eftir að því lýkur), meðal þeirra geta verið hiti, kuldahrollur, mæði og hitaþot.

Ef þú tekur eftir einhverjum ofantalinna einkenna skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Ekki reyna að meðhöndla sjálfa(n) þig með öðrum lyfjum. Læknirinn gæti:

- Gefið þér önnur lyf til að koma í veg fyrir aukaverkanir og draga úr einkennum.
- Frestað gjöf næsta skammts af Tecentriq.
- Hætt meðferð þinni með Tecentriq.

Rannsóknir og próf

Áður en meðferð er hafin mun læknirinn rannsaka almennt heilsufar þitt. Meðan á meðferðinni stendur munu einnig verða tekin hjá þér blóðsýni til rannsókna.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum eða unglिंगum yngri en 18 ára þetta lyf. Það er vegna þess að áhrif Tecentriq á þennan aldurshóp eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Tecentriq

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við lyf sem fengin eru án lyfseðils, þ.m.t. jurtaf.

Meðganga og getnaðarvarnir

- Við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal láta lækninn vita.
- Þunguðum konum mun ekki verða gefið Tecentriq nema læknirinn telji það nauðsynlegt. Það er vegna þess að áhrif Tecentriq á þungaðar konur eru ekki þekkt – hugsanlegt er að lyfið geti skaðað ófædd börn.
- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn;
 - meðan á meðferð með Tecentriq stendur og
 - í 5 mánuði eftir að þær fá síðasta skammt af lyfinu.
- Konur sem verða þungaðar meðan þær fá meðferð með Tecentriq verða að láta lækninn vita af því.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort Tecentriq berst í brjóstamjólki. Spyrðu lækninn hvort þú eigir að hætta brjóstgjöf eða hætta meðferð með Tecentriq.

Akstur og notkun véla

Tecentriq hefur lítils háttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu skaltu þó ekki aka eða nota vélar fyrr en þér líður betur.

3. Hvernig nota á Tecentriq

Læknir með reynslu af meðferð við krabbameini mun gefa þér Tecentriq á sjúkrahúsi eða læknastofu.

Hve stóran skammt af Tecentriq á að gefa?

Ráðlagður skammtur er 1.200 milligrömm (mg) á þriggja vikna fresti.

Hvernig er Tecentriq gefið?

Tecentriq er gefið með innrennsli í bláæð (IV).

Fyrsta innrennslið er gefið á 60 mínútum.

- Læknirinn mun fylgjast vandlega með þér meðan á fyrsta innrennslinu stendur.
- Ef þú færð engin viðbrögð við fyrsta innrennslinu má gefa næstu innrennsli á 30 mínútum.

Hve lengi stendur meðferðin?

Læknirinn mun halda áfram að gefa þér Tecentriq þar til þú hefur ekki lengur gagn af því. Þó er hugsanlegt að meðferðinni verði hætt ef aukaverkanir verða of miklar.

Ef gleymist að gefa skammt af Tecentriq

Ef þú missir af lyfjagjöf skaltu bóka annan tíma tafarlaust. Til að meðferðin hafi full áhrif er mikilvægt að halda áfram að fá innrennsli.

Ef hætt er að gefa þér Tecentriq

Ekki á að hætta meðferð með Tecentriq nema ræða það fyrst við lækinn. Það er vegna þess að áhrif lyfsins hætta ef meðferðinni er hætt.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum eftirtalinna aukaverkana eða ef þær versna. Þær geta komið fram vikum eða mánuðum eftir að þú færð síðasta skammt af lyfinu. Ekki reyna að meðhöndla sjálfa(n) þig með öðrum lyfjum.

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á Tecentriq:

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10

- hiti
- ógleði
- uppköst
- mikil þreyta með algeru þróttleysi
- þróttleysi
- kláði í húð
- niðurgangur
- liðverkir
- útbrot
- minnkuð matarlyst
- mæði.

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10

- bólga í lungum
- lítil súrefnismettun í blóði, sem getur valdið mæði, sem afleiðing bólgu í lungum (lungnabólgu)
- magaverkur
- hækkuð gildi lifrarendíma í blóði (sést í blóðprófum) – getur verið merki um lifrabólgu
- kyngingarerfiðleikar
- blóðpróf sem sýna lág gildi kalíums (kalíumskortur) eða natríums (natríumskortur) í blóði
- lágur blóðþrýstingur
- vanvirkur skjaldkirtill
- ofnæmisviðbrögð (innrennslistengd viðbrögð eða ofnæmi)
- inflúensulíkur lasleiki
- vöðva- og beinverkir
- kuldahrollur
- ofvirkur skjaldkirtill

- bólga í þörmum
- lítill fjöldi blóðflagna, sem getur aukið líkur á blæðingum eða mari
- nefstífla.

Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100

- bólga í lifur
- bólga í brisi
- dofi eða lömum – getur verið merki um Guillain Barré-heilkenni
- bólga í himnunni sem umlykur mænu og heila
- lág gildi nýrnahettuhormóna í blóði
- sykursýki af tegund 1
- há gildi lípasa í blóði – getur verið merki um brisbólgu (sést í blóðprófum).

Mjög sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000

- bólga í hjartavöðva
- bólga í heila
- vöðvaslensfár (myasthenia gravis) – sjúkdómur sem veldur máttleysi í vöðvum
- bólga í heiladingli, kirtli sem er undir heilanum
- há gildi amýlása og lípasa í blóði – getur verið merki um brisbólgu (sést í blóðprófum).

Ef vart verður við einhverjar af ofantöldum aukaverkunum eða ef þær versna á að láta lækinn vita tafarlaust.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tecentriq

Heilbrigðisstarfsmenn munu geyma Tecentriq á sjúkrahúsinu eða lækna- stofunni. Geymsluskilyrði eru sem hér segir:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki á að geyma blandaða lausn lengur en í 24 klukkustundir við 2 til 8°C eða í 8 klukkustundir við herbergishita.
- Ekki má nota lyfið ef það er skýjað, mislitað eða inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Heilbrigðisstarfsmaður mun farga lyfi sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tecentriq inniheldur

- Virka innihaldsefnið er atezolizumab. Hver ml inniheldur 60 mg af atezolizumabi. Hvert hettuglas inniheldur 1.200 mg af atezolizumabi (í 20 ml).
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, hrein ediksýra, súkrósi, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Tecentriq og pakkningastærðir

Tecentriq er innrennslisþykkni, lausn. Það er tær, litlaus eða lítillaga gulleitur vökvi.

Tecentriq er fánlegt í pakkningu sem inniheldur 1 hettuglas úr gleri.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu **Error! Hyperlink reference not valid..**

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Þynningarleiðbeiningar

Draga á upp 20 ml af Tecentriq þykkni úr hettuglasinu og þynna í 250 ml innrennslispoka úr PVC, pólýetýleni (PE) eða pólýólefíni, sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar. Eftir þynningu á einn ml af lausn að innihalda u.þ.b. 4,4 mg af Tecentriq (1.200 mg/270 ml). Hvolfa á pokanum varlega til að blanda lausnina án þess að hún freyði. Gefa á innrennslislausnina strax eftir að hún hefur verið blönduð.

Skoða á lyf til gjafar í æð fyrir notkun, með tilliti til agna eða mislitunar. Ekki á að nota lausnina ef vart verður við agnir eða mislitun.

Enginn ósamrýmanleiki hefur sést milli Tecentriq og innrennslispoka með yfirborð úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýetýleni (PE) eða pólýólefíni (PO). Ekki hefur heldur sést neinn ósamrýmanleiki milli lyfsins og síuhimnu úr pólýetersúlfóni eða pólýsúlfóni eða innrennslisbúnaðar og annarra hjálpartækja fyrir innrennsli úr PVC, PE, pólýbútadíeni eða pólýeterúretani. Notkun síu á innrennslisslöngunni er valkvæð.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun að hámarki í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C eða í 24 klukkustundir við ≤30°C eftir að lyfið er blandað.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina strax eftir að hún hefur verið blönduð. Ef það er ekki gert eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og venjulega ekki lengri 24 klukkustundir við 2°C til 8°C eða í 8 klukkustundir við herbergishita (≤ 25 °C).

Lyfjagjöf

Tecentriq er til notkunar í bláæð. Ekki má gefa Tecentriq innrennsli sem inndælingu eða hleðsluskammt (bolus).

Gefa á upphafsskammt af Tecentriq á 60 mínútum. Ef fyrsta innrennsli þolist vel má gefa öll síðari innrennsli á 30 mínútum.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.