

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecentriq 1200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 20 ml koncentrāta flakons satur 1200 mg atezolizumaba (*atezolizumab*)*.

Pēc atšķaidīšanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) vienā ml šķīduma ir aptuveni 4,4 mg atezolizumaba.

*Atezolizumabs ir Fc-modificēta, humanizēta IgG1 anti-programmētās bojāejas liganda 1 (PD-L1) monoklonāla antivielas, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tecentriq monoterapijā indicēts lokāli progresējošas vai metastātiskas urotēlija karcinomas (UK) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem:

- pēc iepriekš veiktas platīnu saturošas ķīmijterapijas vai
- gadījumos, kad nav piemērota cisplatīna lietošana un audzējā ir PD-L1 ekspresija $\geq 5\%$ (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tecentriq monoterapijā indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas. Pacientiem ar EGFR aktivējošām mutācijām vai ALK pozitīvām audzēju mutācijām pirms Tecentriq lietošanas ir jābūt lietojušiem mērķterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Tecentriq lietošana jāsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā.

PD-L1 testēšana pacientiem ar UK

Pacientiem ar iepriekš neārstētu UK ārstēšana jāizvēlas, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, ko nosaka izmantojot validētu testu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā Tecentriq deva ir 1200 mg, ievadot intravenozi reizi trijās nedēļās.

Ārstēšanas ilgums

Pacientus ieteicams ārstēt ar Tecentriq līdz klīniskā ieguvuma izzušanai (skatīt 5.1. apakšpunktu) vai līdz nekontrolējamai toksicitātei.

Aizkavētas vai izlaistas devas

Ja Tecentriq plānotā deva nav ievadīta, tā jāievada pēc iespējas ātrāk. Nav ieteicams gaidīt līdz nākamajai plānotajai devai. Zāļu ievadīšanas grafiks jākorrigē, lai saglabātu 3 nedēļu starplaiku starp devām.

Devas pielāgošana ārstēšanas laikā

Tecentriq devas samazināšana nav ieteicama.

Devas ievadīšanas atlikšana vai lietošanas pārtraukšana (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

1. tabula. Tecentriq devas pielāgošanas ieteikumi

Ar imūnsistēmu saistīta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Pneimonīts	2. pakāpe	Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu Ārstēšanu drīkst atsākt, kad traucējums mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Hepatīts	2. pakāpe: (ALAT vai ASAT >3 līdz $5 \times$ normas augšējā robeža [NAR]) vai bilirubīns asinīs $>1,5$ līdz $3 \times$ NAR)	Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu Ārstēšanu drīkst atsākt, kad traucējums mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā
	3. vai 4. pakāpe: (ALAT vai ASAT $>5 \times$ NAR) vai bilirubīns asinīs $>3 \times$ NAR)	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Kolīts	2. vai 3. pakāpes caureja (palielinājums par ≥ 4 vēdera izejām dienā, salīdzinot ar sākumstāvokli) vai simptomātisks kolīts	Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu Ārstēšanu drīkst atsākt, kad traucējums mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona ekvivalenta dienā
	4. pakāpes caureja vai kolīts (dzīvību apdraudošs; indicēta tūlītēja iejaukšanās)	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu

Ar imūnsistēmu saistīta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Hipotireoze vai hipertireoze	Simptomātiska	Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu <i>Hipotireoze:</i> ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi ir novērsti ar vairogdziedzera aizstājterapiju un TSH līmenis pazeminās <i>Hipertireoze:</i> ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi ir novērsti ar vairogdziedzera darbību nomācošām zālēm un vairogdziedzera darbība uzlabojas
Virsnieru mazspēja	Simptomātiska	Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā, un pacienta stāvoklis, lietojot aizstājterapiju, ir stabils
Hipofizīts	2. vai 3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā, un pacienta stāvoklis, lietojot aizstājterapiju, ir stabils
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
1. tipa cukura diabēts	3. vai 4. pakāpes hiperglikēmija (glikozes līmenis tukšā dūšā > 250 mg/dl vai $13,9$ mmol/l)	Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu Ārstēšanu drīkst atsākt, kad sasniegta vielmaiņas kompensācija ar insulīna aizstājterapiju
Ar infūziju saistītas reakcijas	1. vai 2. pakāpe	Samazināt infūzijas ātrumu vai pārtraukt ievadīšanu. Ārstēšanu var atsākt, kad traucējums izzudis
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu

Ar imūnsistēmu saistīta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Izsitumi	3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu Ārstēšanu drīkst atsākt, kad izsitumi izzuduši un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Miastēnisks sindroms/myasthenia gravis, Gijēna-Barē (Guillain-Barré) sindroms un meningoencefalīts	Visas pakāpes	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Pankreatīts	3. vai 4. pakāpes amilāzes vai lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā ($> 2 \times \text{NAR}$) vai 2. vai 3. pakāpes pankreatīts	Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu Ārstēšanu drīkst atsākt, kad amilāzes un lipāzes līmenis serumā pazeminājies līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā vai pankreatīta simptomi izzuduši, un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā
	4. pakāpe vai jebkuras pakāpes atkārtots pankreatīts	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Miokardīts	2. pakāpe	Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā.
	3. un 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Citas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības	2. vai 3. pakāpe	Ārstēšana jāpārtrauc, līdz stāvoklis 12 nedēļu laikā uzlabojas līdz 0.-1. pakāpei, un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā.
	4. pakāpe vai 3. pakāpe atkārtoti	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu (izņemot endokrinopātijas, kas tiek kontrolētas ar hormonu aizstājterapiju)

Piezīme: toksicitātes pakāpes norādītas saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta vienotajiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem, 4.0 versija (NCI-CTCAE v.4.).

Ar Tecentriq ārstētiem pacientiem jāizsniedz Pacienta brīdinājuma karte un jāinformē par risku, kas saistīts ar Tecentriq lietošanu (skatīt arī lietošanas instrukciju).

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Tecentriq drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ≥ 65 gadu vecumā Tecentriq devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu.

Aknu darbības traucējumi

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tecentriq nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funkcionālo spēju indekss ≥ 2

Pacienti ar ECOG funkcionālo spēju indeksu ≥ 2 tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem par NSŠPV un 2. līnijas UK (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Tecentriq paredzēts intravenozai lietošanai. Infūziju nedrīkst ievadīt straujā intravenozā injekcijā vai bolusa veidā.

Tecentriq pirmā deva jāievada 60 minūtēs. Ja pirmajai infūzijai ir laba panesamība, visas turpmākās infūzijas drīkst ievadīt 30 minūtēs.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret atezolizumabu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukumam un sērijas numuram jābūt skaidri reģistrētam (norādītam) pacienta kartē.

Lielākā daļa ar imunitāti saistīto nevēlamo blakusparādību, kas radās atezolizumaba terapijas laikā, bija atgriezeniskas, pārtraucot atezolizumaba lietošanu un sākot lietot kortikosteroīdus un/vai izmantot atbalstošu aprūpi. Novērotas ar imunitāti saistītas nevēlamās blakusparādības, kas skar vairāk nekā vienu organisma sistēmu. Ar imunitāti saistītas atezolizumaba nevēlamās blakusparādības var rasties arī pēc pēdējās atezolizumaba devas lietošanas.

Ja ir aizdomas par blakusparādībām, kas saistītas ar imūnsistēmu, jāveic atbilstoša izvērtēšana, lai apstiprinātu attiecīgo etioloģiju vai pārlicinātos, ka nav citu cēloņu. Atkarībā no nevēlamās blakusparādības smaguma uz laiku jāpārtrauc atezolizumaba lietošana un jālieto kortikosteroīdi. Stāvoklim uzlabojoties līdz ≤ 1 . pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Pamatojoties uz ierobežotajiem datiem no klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti, kuriem ar imunitāti saistītās nevēlamās blakusparādības nebija iespējams kontrolēt ar sistēmisku kortikosteroīdu lietošanu, var apsvērt citu sistēmisku imūnsupresantu lietošanu.

Atezolizumaba lietošana jāpārtrauc pavisam, ja kāda ar imunitāti saistīta 3. pakāpes nevēlamā blakusparādība rodas atkārtoti vai ja rodas jebkādas ar imunitāti saistītas 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, izņemot endokrinopātijas, kas tiek kontrolētas ar hormonu aizstājterapiju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ar imunitāti saistīts pneimonīts

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novēroti pneimonīta gadījumi, tai skaitā letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 2. pakāpes pneimonīts, un jāsāk lietot 1-2 mg/kg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 3. vai 4. pakāpes pneimonīts.

Ar imunitāti saistīts hepatīts

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novēroti hepatīta gadījumi, reizēm arī ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga vai nerodas hepatīta pazīmes un simptomi.

Pirms ārstēšanas sākšanas, periodiski ārstēšanas laikā ar atezolizumabu un atbilstoši indikācijām pēc klīniska novērtējuma jāpārbauda aspartāta aminotransferāzes (ASAT), alanīna aminotransferāzes (ALAT) un bilirubīna līmenis.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja 2. pakāpes traucējumi (ALAT vai ASAT >3 līdz 5 x NAR vai bilirubīns asinīs >1,5 līdz 3 x NAR) saglabājas vairāk nekā 5-7 dienas, un jāsāk lietot 1-2 mg/kg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ja stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā.

Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 3. vai 4. pakāpes traucējumi (ALAT vai ASAT >5,0 x NAR vai bilirubīns asinīs >3 x NAR).

Ar imunitāti saistīts kolīts

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novēroti caurejas vai kolīta gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga vai nerodas kolīta pazīmes un simptomi.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 2. vai 3. pakāpes caureja (palielināšanās par ≥ 4 vēdera izejām dienā, salīdzinot ar sākumstāvokli) vai kolīts (simptomātisks). Ja ir 2. pakāpes caureja vai kolīts, ja simptomi saglabājas > 5 dienas vai atsākas, jāsāk lietot 1-2 mg/kg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ja ir 3. pakāpes caureja vai kolīts, jāsāk ārstēšana ar intravenoziem kortikosteroīdiem (1-2 mg/kg dienā metilprednizolona vai ekvivalenta). Kad simptomi mazinājušies, jāsāk ārstēšana ar 1 – 2 mg/kg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 4. pakāpes traucējumi (dzīvību apdraudoši; indicēta neatliekama iejaukšanās), caureja vai kolīts.

Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērota hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja, hipofizīts un 1. tipa cukura diabēts, tai skaitā diabētiskā ketoacidoze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jāuzrauga vai nerodas endokrinopātiju klīniskas pazīmes un simptomi. Vairogdziedzera funkcija jāpārbauda pirms ārstēšanas ar atezolizumabu un periodiski tās laikā. Pacientiem ar sākotnēji pastāvošām vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu novirzēm jāveic pienācīga ārstēšana.

Asimptomātiski pacienti, kuriem ir vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu novirzes, var saņemt atezolizumabu. Simptomātiskas hipotireozes gadījumā atezolizumabu lietošana uz laiku jāpārtrauc un atbilstoši nepieciešamībai jāveic vairogdziedzera hormonu aizstājterapija. Izolētu hipotireozi var ārstēt ar aizstājterapiju un bez kortikosteroīdiem. Simptomātiskas hipertireozes gadījumā atezolizumabu lietošana uz laiku jāpārtrauc un atbilstoši nepieciešamībai jāsāk lietot vairogdziedzera darbību nomācošas zāles. Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, kad simptomi ir novērsti un vairogdziedzera darbība uzlabojas.

Simptomātiskas virsnieru mazspējas gadījumā atezolizumabu lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāsāk ārstēšana ar intravenoziem kortikosteroīdiem (1-2 mg/kg metilprednizolona vai ekvivalenta dienā). Kad simptomi mazinās, jāturpina ārstēšana ar 1 līdz 2 mg/kg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1 . pakāpei, kortikosteroīdu deva pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ārstēšanu drīkst atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1 . pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā, un pacienta stāvoklis, lietojot aizstājterapiju (ja nepieciešama), ir stabils.

2. vai 3. pakāpes hipofizīta gadījumā uz laiku jāpārtrauc atezolizumaba terapija, jāsāk ārstēšana ar intravenozi ievadītiem kortikosteroīdiem (1 līdz 2 mg metilprednizolona vai ekvivalenta/kg dienā) un pēc vajadzības jāsāk hormonu aizstājterapija. Tiklīdz simptomi mazinās, ārstēšana jāturpina ar 1 līdz 2 mg/kg prednizona vai ekvivalenta dienā. Simptomiem mazinoties līdz ≤ 1 . pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ja 12 nedēļu laikā stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpes traucējumiem, kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā un pacienta stāvoklis, saņemot aizstājterapiju (ja tāda nepieciešama), ir stabils, var atsākt šo zāļu lietošanu. 4. pakāpes hipofizīta gadījumā atezolizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

Pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu jāsāk insulīnterapija. Ja ir ≥ 3 . pakāpes hiperglikēmija (glikozes līmenis tukšā dūšā >250 mg/dl vai 13,9 mmol/l), atezolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, kad, lietojot insulīna aizstājterapiju, sasniegta vielmaiņas kontrole.

Ar imunitāti saistīts meningoencefalīts

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērots meningoencefalīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga vai nerodas klīniskas meningīta vai encefalīta pazīmes un simptomi.

Ārstēšana ar atezolizumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas jebkuras pakāpes meningīts vai encefalīts. Jāsāk ārstēšana ar intravenoziem kortikosteroīdiem (1-2 mg/kg metilprednizolona vai ekvivalenta dienā). Kad simptomi mazinājušies, jāturpina ar 1-2 mg/kg prednizona vai ekvivalenta dienā.

Ar imunitāti saistītas neiropātijas

Pacientiem, kuri saņēmuši atezolizumabu, novērots miastēnisks sindroms/*myasthenia gravis* vai Gijēna-Barē sindroms, kas var apdraudēt dzīvību. Pacienti jāuzrauga vai nerodas motoras vai sensoras neiropātijas simptomi.

Ārstēšana ar atezolizumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas jebkuras pakāpes miastēnisks sindroms/*myasthenia gravis* vai Gijēna-Barē sindroms. Jāapsver ārstēšanas sākšana ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem (1-2 mg/kg prednizona vai ekvivalenta devā dienā).

Ar imunitāti saistīts pankreatīts

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērots pankreatīts, tai skaitā amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti stingri jāuzrauga vai nerodas pazīmes un simptomi, kas liecina par akūtu pankreatītu.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas ≥ 3 . pakāpes amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā ($> 2 \times \text{NAR}$) vai 2. vai 3. pakāpes pankreatīts, un jāsāk lietot intravenozi kortikosteroīdi (1 līdz 2 mg/kg metilprednizolona vai ekvivalenta dienā). Kad simptomi mazinās, jāturpina ar 1 līdz 2 mg/kg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, ja amilāzes un lipāzes līmenis serumā pazeminās līdz ≤ 1 . pakāpei 12 nedēļu laikā vai pankreatīta simptomi izzūd, un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 4. pakāpes traucējumi vai jebkuras pakāpes atkārtots pankreatīts.

Ar imunitāti saistīts miokardīts

Klīniskajos pētījumos ar atezolizumabu novērots miokardīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga, vai nerodas miokardīta pazīmes un simptomi.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 2. pakāpes miokardīts, un jāuzsāk ārstēšana ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, lietojot 1 – 2 mg/kg prednizona vai ekvivalenta dienā. Ja 12 nedēļu laikā stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpes traucējumam, un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā, drīkst atsākt atezolizumaba lietošanu. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja rodas 3. vai 4. pakāpes miokardīts.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos ar atezolizumabu novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar 1. vai 2. pakāpes ar infūziju saistītu reakciju infūzijas ātrums jāsamazina vai ārstēšana jāpārtrauc. Pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes ar infūziju saistītu reakciju atezolizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Pacienti ar 1. vai 2. pakāpes ar infūziju saistītu reakciju var turpināt saņemt atezolizumabu stingrā uzraudzībā; var apsvērt premedikāciju ar pretardzīvi un prethistamīna līdzekļiem.

No klīniskajiem pētījumiem izslēgti pacienti

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar šādām slimībām: autoimūna slimība anamnēzē, pneimonīts anamnēzē, aktīvas metastāzes galvas smadzenēs vai HIV, B hepatīta vai C hepatīta infekcija. No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuri bija saņēmuši dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnas 28 dienu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā, sistēmiskus imunitāti stimulējošus līdzekļus 4 nedēļu laikā vai sistēmiskus imūnsupresantus 2 nedēļu laikā pirms iekļaušanas pētījumā.

Pacienti, kuriem sākotnējais funkcionālo spēju statuss bija ≥ 2 , neiekļāva pētījumā (izņemot pētījuma GO29293 [IMvigor210] 1. paraugkopu, kurā iesaistīja pacientus ar urotēlija karcinomu, kas nebija piemērota ārstēšanai ar cisplatīnu, un kurā bija pieļaujams sākotnējais funkcionālo spēju statuss ≥ 2) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Datu trūkuma dēļ atezolizumabs piesardzīgi jālieto šajā pacientu populācijā, un to drīkst darīt tikai pēc pacienta ieguvuma un riska rūpīgas izvērtēšanas.

Atezolizumaba lietošana urotēlija karcinomas gadījumā iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem cisplatīna terapiju uzskata par nepiemērotu

Sākotnējie un prognostiskie slimības raksturlielumi pētījuma IMvigor210 1. paraugkopas populācijā kopumā bija līdzīgi kā pacientiem klīnikā, kuriem ārstēšanu ar cisplatīnu varētu uzskatīt par nepiemērotu, bet kuriem varētu būt piemērota kombinētā ķīmijterapija uz karboplatīna bāzes. Nav pietiekamu datu par pacientu apakšgrupu, kuriem nepiemērota varētu būt jebkāda ķīmijterapija, tāpēc šādiem pacientiem atezolizumabs jālieto piesardzīgi un tikai pēc tam, kad individuāli novērtēts risks un ieguvuma potenciālais līdzsvars.

Pacienta brīdinājuma karte

Visiem ārstiem, kuri varētu izrakstīt Tecentriq, jāizlasa Informācija ārstam un Rīcības norādījumus. Ārstam ar pacientu jāpārrunā ar Tecentriq terapiju saistītais risks. Pacientam tiks izsniegta Pacienta brīdinājuma karte un tiks norādīts, ka tā visu laiku jānēsā līdz.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar atezolizumabu nav veikti. Atezolizumabs no asinsrites tiek izvadīts kataboliski, tāpēc metaboliska zāļu mijiedarbība nav paredzama.

Iespējamās mijiedarbības dēļ ar atezolizumaba farmakodinamisko darbību un efektivitāti jāizvairās no sistēmisku kortikosteroīdu vai imūnsupresantu lietošanas pirms atezolizumaba lietošanas sākšanas. Tomēr sistēmiskus kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus ar imunitāti saistītu blakusparādību ārstēšanai var lietot pēc atezolizumaba lietošanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar atezolizumabu un vēl 5 mēnešus pēc tam jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi.

Grūtniecība

Datu par atezolizumaba lietošanu grūtniecēm nav. Ar atezolizumabu nav veikti pētījumi par attīstību un reprodukciju. Pētījumi dzīvniekiem liecina, ka PD-L1/PD-1 inhibīcija peļu grūsnības modeļos var izraisīt ar imūnreakciju saistītu augļa atgrūšanu, kā sekas ir augļa bojāeja (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šie rezultāti liecina par iespējamu risku, ņemot vērā darbības mehānismu, ka atezolizumaba lietošana grūtniecības laikā varētu radīt kaitējumu auglim, arī palielināt abortu vai nedzīvi dzimušo biežumu.

Zināms, ka cilvēka imūnglobulīni G1 (IgG1) šķērso placentas barjeru, un atezolizumabs ir IgG1, tāpēc atezolizumabs var no mātes nonākt pie augļa.

Atezolizumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien atezolizumaba lietošana nav nepieciešama sievietes klīniskā stāvokļa dēļ.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai atezolizumabs izdalās mātes pienā. Atezolizumabs ir monoklonāla antivielas, un paredzams, ka tas nonāks pirmpienā un vēlāk pienā mazākā daudzumā. Risku jaundzimušajam/zīdainim nevar izslēgt. Jāpieņem lēmums vai nu pārtraukt bērna barošanu ar krūti, vai pārtraukt terapiju ar Tecentriq, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav pieejami klīniskie dati par atezolizumaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti. Ar atezolizumabu nav veikti pētījumi par toksisku ietekmi uz reprodukciju un attīstību, taču, ņemot vērā 26 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījuma rezultātus, atezolizumabs ietekmēja menstruālo ciklu, ja aprēķinātais AUC aptuveni 6 reizes pārsniedza AUC pacientiem, kuri saņēma ieteikto devu, un iedarbība bija atgriezeniska (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nebija nekādas ietekmes uz vīriešu reproduktīvajiem orgāniem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tecentriq nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri jūt nespēku, jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, līdz simptomi neizzūd (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tecentriq lietošanas drošums pamatojas uz apkopotiem datiem par 2160 pacientiem ar metastātisku UK un NSSPV. Biežākās nevēlamās blakusparādības bija nespēks (35,4%), samazināta ēstgriba (25,5%), slikta dūša (22,9%), aizdusa (21,8%), caureja (18,6%), izsitumi (18,6%), paaugstināta ķermeņa temperatūra (18,3%), vemšana (15,0%), artralģija (14,2%), astēnija (13,8%) un nieze (11,3%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības (NBP) tabulā norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupai (*SOC; system organ class*) un biežuma kategorijai. Izmantotas šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar Tecentriq klīniskajos pētījumos ārstētiem pacientiem radušos nevēlamo blakusparādību kopsavilkums

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži	trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	paaugstināta jutība
Endokrīnie traucējumi	
Bieži	hipotireoze ^a , hipertireoze ^b
Retāk	cukura diabēts ^c , virsnieru mazspēja ^d
Reti	hipofizīts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	pavājināta ēstgriba
Bieži	hipokaliēmija, hiponatriēmija
Nervu sistēmas traucējumi	
Retāk	Gijēna-Barē sindroms ^e , neinfekciozs meningīts ^f
Reti	neinfekciozs encefalīts ^g , miastēniskais sindroms ^h
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	miokardīts ^h
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	aizdusa
Bieži	pneimonīts ^l , hipoksija, deguna aizlikums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	slikta dūša, vemšana, caureja
Bieži	vēdera sāpes, kolīts ^l , disfāģija
Retāk	pankreatīts ^k , paaugstināts lipāzes līmenis
Reti	paaugstināts amilāzes līmenis
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	paaugstināts ASAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis
Retāk	hepatīts ^l
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	izsitumi ^m , nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	artralģija
Bieži	skeleta un muskuļu sāpes

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Ļoti bieži	pireksija, nogurums, astēnija
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija, gripai līdzīga slimība, drebuļi

^a Ietver ziņojumus par hipotireozi, paaugstinātu tiroīdstimulējošā hormona līmeni asinīs, tireoidītu, pazeminātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, miksedēmu, vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu novirzēm, akūtu tireoidītu, pazeminātu tiroksīna līmeni.

^b Ietver ziņojumus par hipertireozi, paaugstinātu tiroīdstimulējošā hormona līmeni asinīs, tireoidītu, pazeminātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, endokrīnu oftalmopātiju, eksoftalmu, vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu novirzēm, akūtu tireoidītu, pazeminātu tiroksīna līmeni.

^c Ietver ziņojumus par cukura diabētu un 1. tipa cukura diabētu.

^d Ietver ziņojumus par virsnieru mazspēju, primāru virsnieru mazspēju un Adisona slimību.

^e Ietver ziņojumus par Gijēna-Barē sindromu un demielinizējošu polineiropātiju.

^f Ietver ziņojumus par meningītu.

^g Ietver ziņojumus par encefalītu.

^h Ziņots citos pētījumos, nevis ar metastātiskas UK un NSŠPV pacientiem. Biežums aprēķināts, ņemot vērā lietošanu 8000 pacientu visos atezolizumaba klīniskajos pētījumos.

ⁱ Ietver ziņojumus par pneimonītu, infiltrātiem plaušās, bronholītu, intersticiālu plaušu slimību, starošanas izraisītu pneimonītu.

^j Ietver ziņojumus par kolītu, autoimūnu kolītu, išēmisku kolītu, mikroskopisku kolītu.

^k Ietver ziņojumus par pankreatītu un akūtu pankreatītu.

^l Ietver ziņojumus par autoimūnu hepatītu, hepatītu, akūtu hepatītu.

^m Ietver ziņojumus par akni, ekzēmu, eritēmu, plakstiņu eritēmu, *erythema multiforme*, eksofoliatīviem izsitumiem, izsitumiem uz plakstiņiem, folikulītu, furunkulu, dermatītu, aknes veida dermatītu, alerģisku dermatītu, bullozu dermatītu, eksofoliatīvu dermatītu, zāļu lietošanas izraisītiem izsitumiem, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindromu, eritematoziem izsitumiem, ģeneralizētiem izsitumiem, makuloziem izsitumiem, makulopapuloziem izsitumiem, papuloziem izsitumiem, papuloskvamoziem izsitumiem, niezošiem izsitumiem, pustuloziem izsitumiem, seborejisku dermatītu, ādas lobišanas, ādas toksicitāti, ādas čūlu, toksiskiem ādas izsitumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk sniegtie dati atspoguļo atezolizumaba kopējās iedarbības izraisītās klīniski nozīmīgās blakusparādības klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Norādījumi par šo nevēlamo blakusparādību ārstēšanu aprakstīti 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Ar imunitāti saistīts pneimonīts

Pneimonīts radās 3,1% (68/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSŠPV ārstēšanai. No 68 pacientiem vienam bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,5 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 20,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,5 mēneši (robežās no 0 dienām līdz 15,1+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Pneimonīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 10 (0,5%) pacienti. Pneimonīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 1,6% (34/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu.

Ar imunitāti saistīts hepatīts

Hepatīts radās 0,3% (7/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSŠPV ārstēšanai. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,1 mēnesis (robežās no 9 dienām līdz 7,9 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1 mēnesis (robežās no 9 dienām līdz 1,9+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Hepatīta dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc 2 (< 0,1%) pacientiem. Hepatīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,2% (5/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu.

Ar imunitāti saistīts kolīts

Kolīts radās 1,1% (23/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSŠPV ārstēšanai. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4 mēneši (robežās no 15 dienām līdz 15,2 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,4 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 17,8+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Kolīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 5 (0,2%) pacienti. Kolīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,5% (10/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu.

Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas

4,7% (101/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSSPV ārstēšanai, radās hipotireoze. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,5 mēneši (robežās no 15 dienām līdz 31,3 mēnešiem). Hipertireoze radās 1,7% (36/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSSPV ārstēšanai. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,5 mēneši (robežās no 21 dienas līdz 31,3 mēnesim).

Virsnieru mazspēja radās 0,3% (7/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSSPV ārstēšanai. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,7 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 19 mēnešiem). Virsnieru mazspēja, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,3% (6/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu.

Hipofizīts radās <0,1% pacientu (1/2160), kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK vai NSSPV ārstēšanai. Laiks līdz sākumam šim pacientam bija 13,7 mēneši.

0,3% (6/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSSPV ārstēšanai, radās cukura diabēts. Laika mediāna līdz rašanās brīdim variēja no 3 dienām līdz 6,5 mēnešiem. Cukura diabēta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 1 (<0,1%) pacients.

Ar imunitāti saistīts meningoencefalīts

Meningīts radās 0,1% (3/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSSPV ārstēšanai. Laiks līdz rašanās brīdim variēja no 15 līdz 16 dienām. Visiem trim pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi un jāpārtrauc atezolizumaba lietošana.

Encefalīts radās <0,1% (2/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSSPV ārstēšanai. Laiks līdz rašanās brīdim bija 14 un 16 dienas. Encefalīta dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc 1 (<0,1%) pacientam. Encefalīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās <0,1% (1/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu.

Ar imunitāti saistītas neiroopātijas

Gijēna-Barē sindroms un demielinizējoša neiroopācija, radās <0,2% (5/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSSPV ārstēšanai. Laika mediāna līdz šī traucējuma rašanās brīdim bija 7 mēneši (robežās no 18 dienām līdz 8,1 mēnesim). Traucējuma ilguma mediāna bija 4,6 mēneši (no 0+ dienas līdz 8,3+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Gijēna-Barē sindroma dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc 1 pacientam (<0,1%). Gijēna-Barē sindroms, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās <0,1% (2/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu.

Miastēnijas sindroms

Myasthenia gravis visos atezolizumaba klīniskajos pētījumos par dažādiem audzēju veidiem radās <0,1% pacientu (4/6000). Laiks līdz rašanās brīdim bija robežās no 20 dienām līdz 4 mēnešiem. Visiem četriem pacientiem atezolizumaba terapija tika pārtraukta. Miastēnijas sindroms/*myasthenia gravis*, kuras dēļ vajadzēja lietot kortikosteroīdus, radās <0,1% (3/6000) atezolizumabu lietojošo pacientu.

Ar imunitāti saistīts pankreatīts

Pankreatīts, tai skaitā paaugstināts amilāzes līmenis un paaugstināts lipāzes līmenis, radās 0,5% (10/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu metastātiskas UK un NSSPV ārstēšanai. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,5 mēneši (robežās no 9 dienām līdz 16,9 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 19 dienas (robežās no 3 dienām līdz 11,2+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Pankreatīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās <0,1% (2/2160) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu.

Ar imunitāti saistīts miokardīts

Miokardīts visos atezolizumaba klīniskajos pētījumos par dažādiem audzēju veidiem radās <0,1% pacientu (2/8000). Laiks līdz rašanās brīdim bija 18 un 33 dienas. Abiem pacientiem bija nepieciešami kortikosteroīdi, un bija jāpārtrauc atezolizumaba lietošana.

Imunogenitāte

Pētījumā IMvigor210 43,9% pacientu vienā vai vairākos laika brīžos pēc devas lietošanas analīzēs atklāja antivielas pret atezolizumabu (ATA). Pētījumā OAK (GO28915) terapijas izraisītas ATA rašanās biežums bija 30,4%. Kopumā ATA esamībai nebija nekādas klīniski nozīmīgas ietekmes uz farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu.

Dati, lai izdarītu secinājumus par neitralizējošo antivielu iespējamo ietekmi, nav pieejami.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācijas par atezolizumaba pārdozēšanu nav.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jāuzrauga vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas. ATĶ kods: **vēl nav piešķirts**

Darbības mehānisms

Uz audzēja šūnām un/vai uz audzēju infiltrējošām imūnās sistēmas šūnām var būt ekspresēts programmētās bojāejas ligands 1 (PD-L1), kas var veicināt imūnās sistēmas pretaudzēja atbildes reakcijas inhibīciju audzēja mikrovidē. PD-L1 saistīšanās pie PD-1 un B7.1 receptoriem, kas atrodas uz T šūnām un antigēnprezentējošām šūnām, nomāc citotoksisko T šūnu aktivitāti, T šūnu proliferāciju un citokīnu veidošanos.

Atezolizumabs ir Fc-modificēta, humanizēta imūnglobulīna G1 (IgG1) monoklonāla antiViela, kas tieši saistās pie PD-L1 un nodrošina dubultu PD-1 un B7.1 receptoru blokādi, atbrīvojot PD-L1/PD-1 mediētu imūnās sistēmas atbildes reakcijas inhibīciju, tai skaitā imūnās sistēmas pretaudzēja atbildes reakcijas reaktivāciju, neinducējot no antivielām atkarīgo šūnu citotoksicitāti. Atezolizumabs saglabā PD-L2/PD-1 mijiedarbību, ļaujot saglabāties PD-L2/PD-1 mediētajiem inhibējošajiem signāliem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ārstēšanas ilgums

Iepriekš neārstētiem pacientiem ārstēšana ar Tecentriq bija atļauta līdz slimības progresēšanai. Iepriekš ārstētiem pacientiem pivotālos pētījumos ārstēšana ar Tecentriq bija atļauta līdz klīniskā ieguvuma zudumam, ko definēja pēc šādiem kritērijiem:

- simptomu un pazīmju trūkums (arī laboratorisko analīžu rezultātu pasliktināšanās [piemēram, pirmreizēja hiperkalcēmija vai tās pasliktināšanās]), kas liecina par nepārprotamu slimības progresēšanu;
- ECOG funkcionālo spēju stāvoklis nepasliktinās;
- audzēja progresēšanas kritiski nozīmīgās anatomiskās vietās (piemēram, leptomeningeāla slimība), ko nevar uzreiz novērst un stabilizēt ar protokolā pieļautu ārstniecisku iejaukšanos pirms atkārtotas devas ievadīšanas, trūkums;

- pētnieka izvērtēti klīniskā ieguvuma rādītāji.

Urotēlija karcinoma

IMvigor211 (GO29294): randomizēts pētījums par lokāli progresējošu vai metastātisku UK iepriekš ar ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem

Tika veikts atklāts, starptautisks, randomizēts daudzcentru III fāzes pētījums (IMvigor211), lai vērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar ķīmijterapiju (vinflunīns, docetaksels vai paklitaksels pēc pētnieka izvēles) pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK, kas progresējusi platīnu ietverošas shēmas lietošanas laikā vai pēc tās. Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem bija autoimūna slimība anamnēzē; aktīvas vai no kortikosteroīdiem atkarīgas metastāzes galvas smadzenēs; novājinātas dzīvas vakcīnas ievadīšana 28 dienu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā; sistēmisku imūnstimulējošu līdzekļu lietošana 4 nedēļu laikā vai sistēmisku imūnsistēmu nomācošu līdzekļu lietošana 2 nedēļu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā. Audzēju novērtēja ik pēc 9 nedēļām pirmo 54 nedēļu laikā un ik pēc 12 nedēļām pēc tam. Audzēja paraugiem prospektīvi vērtēja PD-L1 ekspresiju uz audzēju infiltrējošām imūnās sistēmas šūnām (IC), un šos rezultātus izmantoja, lai definētu PD-L1 ekspresijas apakšgrupas turpmāk aprakstītajām analīzēm.

Kopumā pētījumā iesaistīja 931 pacientu. Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu vai nu atezolizumabu, vai ķīmijterapiju. Randomizācija tika stratificēta pēc ķīmijterapijas (vinflunīns vs. taksāns), PD-L1 ekspresijas statusa uz IC (< 5% vs. ≥ 5%), prognostisko riska faktoru skaita (0 vs. 1-3) un metastāzēm aknās (jā vs. nē). Prognostiskie riska faktori ietvēra < 3 mēnešu laiku kopš iepriekšējās ķīmijterapijas, ECOG funkcionālo spēju statusa vērtību > 0 un hemoglobīna koncentrāciju < 10 g/dl.

Atezolizumabu ievadīja 1200 mg fiksētā devā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām. Atezolizumaba devas samazināšana nebija atļauta. Pacienti tika ārstēti līdz klīniskā ieguvuma zudumam, ko novērtēja pētnieks, vai nepieņemamai toksicitātei. Vinflunīnu ievadīja devā 320 mg/m² intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Paklitakselu ievadīja devā 175 mg/m² 3 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Docetakselu ievadīja devā 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Visiem ārstētajiem pacientiem ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 mēneši atezolizumaba grupā, 2,1 mēnesis vinflunīna un paklitaksela grupā un 1,6 mēneši docetaksela grupā.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības rādītāji primārās analīzes populācijā bija labi sabalansēti starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 67 gadi (diapazons: no 31 līdz 88), un 77,1% pacientu bija vīrieši. Lielākā daļa pacientu bija ar baltu ādas krāsu (72,1%), 53,9% pacientu ķīmijterapijas grupā saņēma vinflunīnu, 71,4% pacientu bija vismaz viens sliktas prognozes riska faktors, un 28,8% pētījuma sākumā bija metastāzes aknās. Sākotnējais ECOG funkcionālo spēju statuss bija 0 (45,6%) vai 1 (54,4%). 71,1% pacientu primārā audzēja vieta bija urīnpūslis, un 25,4% pacientu bija augšējās urīnceļu daļas urotēlija karcinoma. 24,2% pacientu iepriekš bija saņēmuši tikai platīnu saturošu adjuvantu vai neoadjuvantu terapiju un slimība bija progresējusi 12 mēnešu laikā.

IMvigor211 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS; *overall survival*). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji, ko vērtē pētnieks atbilstoši *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1, ir objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR; *objective response rate*), dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS; *progression-free survival*) un atbildes reakcijas ilgums (DOR; *duration of response*). OS salīdzinājums starp ārstēšanas grupu un kontroles grupu IC2/3, IC1/2/3 un ITT (ārstēt paredzēto pacientu jeb visu dalībnieku) populācijā, izmantojot hierarhisku fiksētas secības procedūru, bija balstīts uz stratificētu *log-rank* testu divpusējā 5% līmenī pēc šādas shēmas: 1. solis - IC2/3 populācija; 2. solis - IC1/2/3 populācija; 3. solis - visu dalībnieku populācija. OS rezultātu statistisko nozīmīgumu 2. un 3. solī formāli varēja pārbaudīt tikai tad, ja iepriekšējā solī iegūtais rezultāts bija statistiski nozīmīgs.

Dzīvildzes novērošanas mediāna ir 17 mēneši. Pētījuma IMvigor211 primārajā analizē primārais mērķa kritērijs (*OS*) netika izpildīts. Pacienti ar iepriekš ārstētu lokāli progresējošu vai metastātisku urotēlija karcinomu atezolizumabs salīdzinājumā ar ķīmijterapiju neuzrādīja statistiski nozīmīgu ieguvumu dzīvildzes ziņā. Saskaņā ar iepriekš noteikto hierarhisko pārbaužu secību vispirms tika pārbaudīta IC2/3 populācija, un *OS HR* bija 0,87 (95% TI: 0,63, 1,21; *OS* mediāna 11,1 vs. 10,6 mēneši, attiecīgi atezolizumabam un ķīmijterapijai). Stratificētā *log-rank* p vērtība bija 0,41, tāpēc šajā populācijā iegūtos rezultātus uzskatīja par statistiski nenozīmīgiem. Šī iemesla dēļ nebija iespējams veikt formālus statistiskā nozīmīguma testus par *OS* IC1/2/3 vai visu dalībnieku populācijā, un šo analīžu rezultāti uzskatāmi par pētnieciskiem. Svarīgākie visu dalībnieku populācijā iegūtie rezultāti ir apkopoti 3. tabulā. *Kaplan-Meier OS* līkne visu dalībnieku populācijā ir prezentēta 1. attēlā.

3. tabula. Efektivitātes kopsavilkums visiem dalībniekiem pētījumā IMvigor211

Efektivitātes mērķa kritērijs	Atezolizumabs (n = 467)	Ķīmijterapija (n = 464)
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs		
OS		
Nāves gadījumu skaits (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Laika mediāna līdz notikumiem (mēneši)	8,6	8,0
95% TI	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Stratificētā [†] riska attiecība (95% TI) p vērtība**	0,85 (0,73, 0,99) 0,0378	
12 mēnešu <i>OS</i> (%)*	39,2%	32,4%
Sekundārie un pētnieciskie mērķa kritēriji		
PFS pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)		
Notikumu skaits (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
PFS ilguma mediāna (mēneši)	2,1	4,0
95% TI	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Stratificētā riska attiecība (95% TI)	1,10 (0,95, 1,26)	
ORR pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)		
	n=462	n=461
Pacientu skaits ar apstiprinātu atbildes reakciju (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% TI	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Stabilas slimības gadījumu skaits (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)		
	n=62	n=62
Mediāna mēnešos***	21,7	7,4
95% TI	13,0, 21,7	6,1, 10,3

TI=ticamības intervāls; *DOR* (*duration of response*) = atbildes reakcijas ilgums; *ORR* (*objective response rate*) = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS* (*overall survival*)=kopējā dzīvildze; *PFS* (*progression-free survival*)=dzīvildze bez slimības progresēšanas; RECIST=*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1.

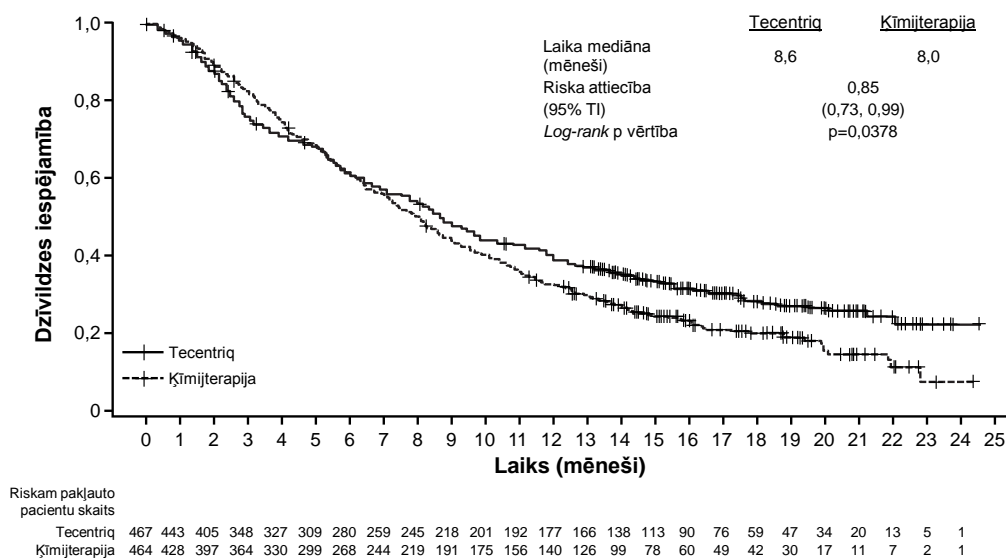
* Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aprēķinu

† Stratifikācija pēc ķīmijterapijas (vinflunīns vs. taksāns), statusa uz *IC* (< 5% vs. ≥ 5%), prognostisko riska faktoru skaita (0 vs. 1-3) un metastāzēm aknās (jā vs. nē).

** Pamatojoties uz stratificēto *log-rank* testu; tikai apraktošā nolūkā; saskaņā ar iepriekš noteiktu analīzes hierarhiju *OS* analīzes p vērtību visu dalībnieku populācijā nevar uzskatīt par statistiski nozīmīgu.

*** Atbildes reakcija turpinājās 63% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, atezolizumaba grupā, un 21% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, ķīmijterapijas grupā.

1. attēls. Kaplan-Meier kopējās dzīvildzes līkne (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): vienas grupas pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar urotēlija karcinomu, kuriem nebija piemērota cisplatīna terapija, un iepriekš ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti ar urotēlija karcinomu

Pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK (dēvē arī par urotēlija urīnpūšļa vēzi) veica II fāzes, daudzcentru, starptautisku, divu paraugkopu, vienas grupas klīnisku pētījumu IMvigor210. Pētījumā kopā piedalījās 438 pacienti, un tajā bija divas pacientu paraugkopas. Pirmajā paraugkopā bija iepriekš neārstēti pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK, kuriem nebija piemērota cisplatīnu saturoša ķīmijterapija vai slimība bija progresējusi ne agrāk kā 12 mēnešus pēc ārstēšanas ar platīnu saturošu neoadjuvantu vai adjuvantu ķīmijterapijas shēmu. Otrajā paraugkopā bija pacienti, kuri bija saņēmuši vismaz vienu platīnu saturošu ķīmijterapijas shēmu lokāli progresējošas vai metastātiskas UK ārstēšanai vai kuriem slimība bija progresējusi 12 mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar platīnu saturošu neoadjuvantu vai adjuvantu ķīmijterapijas shēmu.

1. paraugkopā 119 pacienti tika ārstēti ar atezolizumabu 1200 mg devā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām līdz slimības progresēšanai. Vecuma mediāna bija 73 gadi. Vairums pacientu bija vīrieši (81%) un pārsvarā baltās rases pārstāvji (91%).

1. paraugkopā bija iekļauti 45 pacienti (38%), kuru ECOG funkcionālo spēju statuss bija 0, 50 pacienti (42%), kuru ECOG funkcionālo spēju statuss bija 1, un 24 pacienti (20%), kuru ECOG funkcionālo spēju statuss bija 2, kā arī 35 pacienti (29%) bez *Bajorin* riska faktoriem (ECOG funkcionālo spēju statuss ≥ 2 un viscerālas metastāzes), 66 pacienti (56%) ar vienu *Bajorin* riska faktoru un 18 pacienti (15%) ar diviem *Bajorin* riska faktoriem, 84 pacienti (71%) ar nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] < 60 ml/min) un 25 pacienti (21%) ar metastāzēm aknās.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs 1. paraugkopā bija apstiprināts objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR; *objective response rate*) atbilstoši neatkarīgam pārskatam (IRF; *independent review facility*), izmantojot RECIST v1.1.

Primāro analīzi veica, kad visi pacienti bija novēroti vismaz 24 nedēļas. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 15,0 nedēļas un dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna visiem dalībniekiem bija 8,5 mēneši. Tika pierādīts klīniski nozīmīgs *IRF* vērtēts *ORR* atbilstoši RECISTv1.1, taču, salīdzinot ar iepriekš noteikto vēsturisko 10% atbildes reakciju biežumu kontrolgrupā, primārā mērķa kritērija statistisks nozīmīgums netika sasniegts. Apstiprinātais *ORR* atbilstoši IRF-RECIST v1.1 bija 21,9% (95% TI: 9,3, 40,0) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 5\%$, 18,8% (95% TI: 10,9, 29,0) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$ un 19,3% (95% TI: 12,7, 27,6) visiem dalībniekiem. Nevienā PD-L1 ekspresijas apakšgrupā, kā arī visiem dalībniekiem netika sasniegta atbildes reakcijas ilguma (*DOR*) mediāna. OS dati nebija pilnvērtīgi ar aptuveni 40% pacientu ar notikumu attiecību. OS mediāna visās pacientu apakšgrupās (PD-L1 ekspresija $\geq 5\%$ un $\geq 1\%$) un visiem dalībniekiem bija 10,6 mēneši.

Pirmajai paraugkopai tika veikta papildināta analīze ar dzīvildzes novērošanas ilguma mediānu 17,2 mēneši, kas apkopota 4. tabulā. *DOR* mediāna netika sasniegta nevienā PD-L1 ekspresijas apakšgrupā, kā arī visiem dalībniekiem.

4. tabula. Papildināts efektivitātes kopsavilkums (IMvigor210 pētījuma 1. paraugkopa)

Efektivitātes mērķa kritērijs	PD-L1 $\geq 5\%$ ekspresija IC	PD-L1 $\geq 1\%$ ekspresija IC	Visi dalībnieki
<i>ORR (IRF vērtēts; RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Atbildes reakcija (pacientu skaits (%))	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% TI	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% TI	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% TI	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
<i>DOR (IRF vērtēts; RECIST v1.1)</i>	n = 9	n = 19	n = 27
Pacientu, kuriem bijis notikums (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	NN (11,1, NN)	NN (NN)	NN (14,1, NN)
<i>PFS (IRF vērtēts; RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientu, kuriem bijis notikums (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
<i>OS</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientu, kuriem bijis notikums (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	12,3 (6,0, NN)	14,1 (9,2, NN)	15,9 (10,4, NN)
1 gada OS rādītājs (%)	52,4%	54,8%	57,2%

TI = ticamības intervāls; *DOR (duration of response)* = objektīvās atbildes reakcijas ilgums; *IC* = audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnas; *IRF* = neatkarīgs pārskats; *NN* = nav nosakāms; *ORR* = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS (overall survival)* = kopējā dzīvildze; *PFS (progression-free survival)* = dzīvildze bez progresēšanas; *RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.*

2. paraugkopā kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija apstiprināti *ORR IRF* vērtējumā saskaņā ar RECIST v1.1 un *ORR* pētnieka vērtējumā atbilstoši modificētajiem RECIST (mRECIST) kritērijiem. 310 pacienti saņēma atezolizumabu 1200 mg devā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām līdz klīniska ieguvuma zaudēšanai. Otrās paraugkopas primāro analīzi veica, kad visi pacienti bija novēroti vismaz 24 nedēļas. Pētījumā tika sasniegti tā papildu primārie mērķa kritēriji 2. paraugkopā, apliecinot statistiski nozīmīgu *IRF* vērtēts *ORR* atbilstoši RECISTv1.1 un pētnieka vērtētam mRECIST, salīdzinot ar iepriekš noteikto vēsturisko 10% atbildes reakciju biežumu kontrolgrupā.

Otrajai paraugkopai tika veikta arī analīze ar dzīvildzes novērošanas ilguma mediānu 21,1 mēnesis. Apstiprinātais *ORR* saskaņā ar *IRF-RECIST v1.1* bija 28,0% (95% TI: 19,5, 37,9) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija $\geq 5\%$, 19,3% (95% TI: 14,2, 25,4) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija $\geq 1\%$, un 15,8% (95% TI: 11,9, 20,4) visiem dalībniekiem. Apstiprinātais *ORR* saskaņā ar mRECIST kritērijiem pētnieka vērtējumā bija 29,0% (95% TI: 20,4, 38,9) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija $\geq 5\%$, 23,7% (95% TI: 18,1, 30,1) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija $\geq 1\%$, un 19,7% (95% TI: 15,4, 24,6) visiem dalībniekiem. Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs saskaņā ar *IRF-RECIST v1.1* visā dalībnieku populācijā bija 6,1% (95% TI: 3,7, 9,4). Otrajai paraugkopai *DOR* mediāna netika sasniegta PD-L1 ekspresijas apakšgrupā vai visiem dalībniekiem, taču tika sasniegta pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $< 1\%$ (13,3 mēneši; 95% TI 4,2, NN). OS biežums pēc 12 mēnešiem visiem dalībniekiem bija 37%.

IMvigor130 (WO30070): III fāzes, daudzcentru, randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums par atezolizumaba monoterapiju un lietošanu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju pacientiem ar neārstētu lokāli progresējošu vai metastātisku urotēlija karcinomu

Pamatojoties uz neatkarīgās Datu monitorēšanas komitejas (nDMK) ieteikumu pēc dzīvildzes datu agrīnas pārskatīšanas, atezolizumaba monoterapijas grupā tika pārtraukta tādu pacientu iekļaušana, kuriem audzējā bija zema PD-L1 ekspresija (imūnhistoķīmiskajos testos mazāk nekā 5% imūnkompetento šūnu bija PD-L1-pozitīvas), jo šajā apakšgrupā novēroja mazāku kopējo dzīvildzi. nDMK neieteica mainīt terapiju pacientiem, kuri jau bija randomizēti un saņēma ārstēšanu monoterapijas grupā. Nekādas citas izmaiņas netika ieteiktas.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

OAK (GO28915): randomizēts III fāzes pētījums par lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV iepriekš ar ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem

III fāzes, nemaskētu, daudzcentru, starptautisku, randomizētu klīnisku pētījumu OAK veica pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, kuri bija progresējuši platīnu saturošas shēmas lietošanas laikā vai pēc tās, atezolizumaba efektivitātes un drošuma novērtēšanai salīdzinājumā ar docetakselu. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem anamnēzē bija autoimūna slimība, aktīvas vai no kortikosteroīdiem atkarīgas metastāzes galvas smadzenēs, 28 dienu laikā pirms iekļaušanas lietotas dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnas, iepriekšējo 4 nedēļu laikā lietoti sistēmiski imūnstimulējoši līdzekļi vai iepriekšējo 2 nedēļu laikā lietoti sistēmiski imūnsupresanti. Audzēja pārbaudes veica ik pēc 6 nedēļām pirmajās 36 nedēļās un ik pēc 9 nedēļām pēc tam. Audzēja paraugos prospektīvi pārbaudīja PD-L1 ekspresiju uz audzēja šūnām (TC) un audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnas (IC).

Kopā bija iekļauti 1225 pacienti, un atbilstoši analīzes plānam, pirmie 850 randomizētie pacienti tika iekļauti primārās efektivitātes analīzē. Randomizācija bija stratificēta atbilstoši PD-L1 ekspresijas statusam IC, atbilstoši iepriekš veikto ķīmijterapijas shēmu skaitam un atbilstoši histoloģijai. Pacienti tika randomizēti (1:1) saņemt vai nu atezolizumabu, vai docetakselu.

Atezolizumabu ievadīja fiksētā 1200 mg devā intravenozā infūzijā reizi 3 nedēļās. Devu nedrīkstēja samazināt. Pacientus ārstēja līdz klīniskā ieguvuma zudumam atbilstoši pētnieka vērtējumam. Docetakselu ievadīja 75 mg/m² devā intravenozā infūzijā katra 3 nedēļu cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai. Visiem ārstētajiem pacientiem ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,1 mēnesis docetaksela grupā un 3,4 mēneši atezolizumaba grupā.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības rādītāji primārās analīzes populācijā bija ļoti samērīgi starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 64 gadi (robežas: no 33 līdz 85) un 61% pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija baltādainie (70%). Aptuveni trim ceturtdaļām pacientu bija neplakanšūnu histoloģiskā aina (74%), 10% bija zināma EGFR mutācija, 0,2% bija zināma ALK pārkārtošana, 10% sākotnēji bija metastāzes CNS un vairums pacientu bija smēķētāji (pašreiz vai agrāk) (82%). Sākotnējais ECOG funkcionālo spēju stāvoklis bija 0 (37%) vai 1 (63%). 75% pacientu bija iepriekš saņēmuši tikai vienu terapijas shēmu ar platīnu.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Galvenie šī pētījuma rezultāti ar dzīvildzes novērošanas mediānu līdz 21 mēnesim apkopoti 5. tabulā. OS *Kaplan-Meier* līknes ITT populācijā parādītas 2. attēlā. 3. attēlā apkopoti OS rezultāti ITT un PD-L1 apakšgrupās, apliecinot OS ieguvumu, lietojot atezolizumabu, visas apakšgrupās, arī pacientiem ar PD-L1 ekspresiju < 1% TC un IC.

5. tabula. Efektivitātes kopsavilkums primārās analīzes populācijā (visi dalībnieki)* (OAK)

Efektivitātes mērķa kritērijs	Atezolizumabs (n = 425)	Docetaksels (n = 425)
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs		
OS		
Nāves gadījumu skaits (%)	271 (64%)	298 (70%)
Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)	13,8	9,6
95% TI	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Stratificēta riska attiecība (95% TI)	0,73 (0,62, 0,87)	
P vērtība**	0,0003	
12 mēnešu OS (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18 mēnešu OS (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Sekundārie mērķa kritēriji		
PFS atbilstoši pētņieka vērtējumam (RECIST v1.1)		
Notikumu skaits (%)	380 (89%)	375 (88%)
PFS ilguma mediāna (mēneši)	2,8	4,0
95% TI	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Stratificēta riska attiecība (95% TI)	0,95 (0,82, 1,10)	
ORR atbilstoši pētņieka vērtējumam (RECIST v1.1)		
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% TI	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
DOR atbilstoši pētņieka vērtējumam (RECIST v1.1)		
	n=58	n=57
Mediāna mēnešos	16,3	6,2
95% TI	(10,0, NN)	(4,9, 7,6)

TI = ticamības intervāls; DOR = atbildes reakcijas ilgums; NN = nav nosakāms; ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; OS = kopējā dzīvildze; PFS = dzīvildze bez progresēšanas; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1.

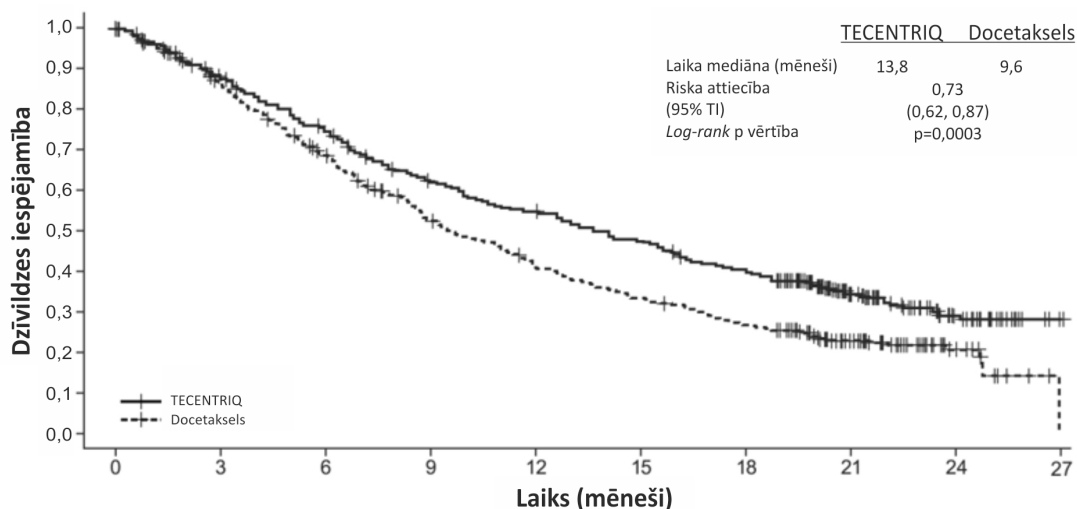
*Primārās analīzes populāciju, ko veido pirmie 850 randomizētie pacienti

‡Stratificēti atbilstoši PD-L1 ekspresijai audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnās, iepriekšējo ķīmijterapijas shēmu skaitam un histoloģijai

** Pamatojas uz stratificētu *log-rank* testu

*** Pamatojas uz *Kaplan-Meier* aprēķinu

2. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier likne primārās analīzē populācijā (visiem dalībniekiem) (OAK)

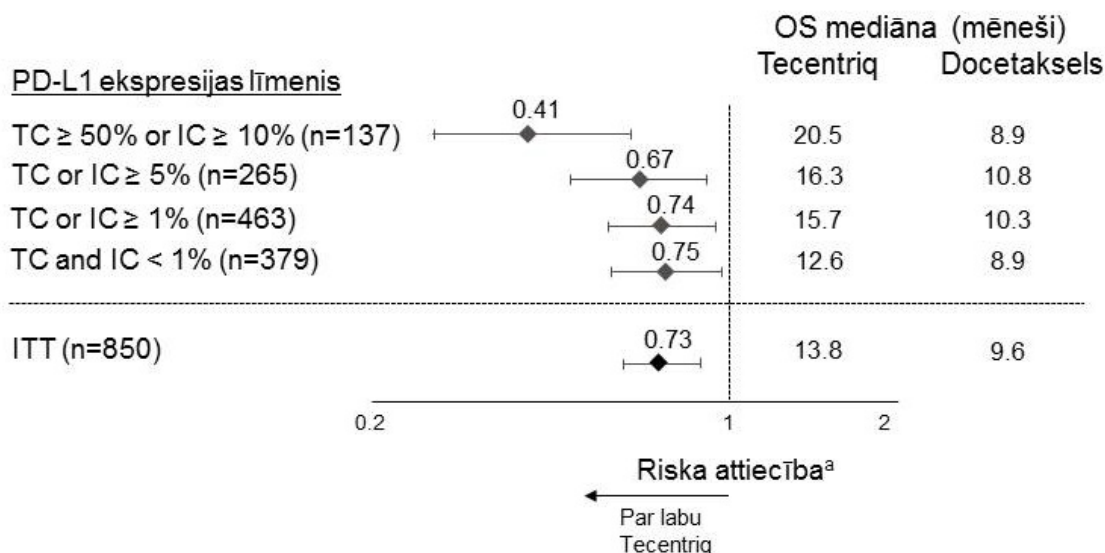


Riskam pakļauto pacientu skaits

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
Docetaxels	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	

Riska attiecība ir aprēķināta, pamatojoties uz stratificētu Cox modeli; p vērtība ir aprēķināta, pamatojoties uz stratificētu log-rank testu.

3. attēls. Kopējās dzīvildzes Forest Plot vērtībampitūdu diagramma atbilstoši PD-L1 ekspresijai primārās analīzē populācijā (OAK)^a



^aStratificēta RA ITT un TC vai IC ≥ 1%. Nestratificēta RA citās pētnieciskās apakšgrupās.

Lietojot atezolizumābu, novēroja OS uzlabošanu, salīdzinot ar docetaksela lietošanu, pacientiem gan ar neplakanšūnu NSŠPV (riska attiecība [HR] 0,73, 95% TI: 0,60, 0,89; OS mediāna 15,6, salīdzinot ar 11,2 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumābu un docetakselu), gan ar plakanšūnu NSŠPV (HR 0,73, 95% TI: 0,54, 0,98; OS mediāna 8,9, salīdzinot ar 7,7 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumābu un docetakselu). Novērotā OS palielināšanās bija nemainīga visās pacientu apakšgrupās, arī

pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs sākotnēji (HR 0,54, 95% TI: 0,31, 0,94; OS mediāna 20,1, salīdzinot ar 11,9 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu) un nekad nesmēķējušiem pacientiem (HR 0,71, 95% TI: 0,47, 1,08; OS mediāna 16,3, salīdzinot ar 12,6 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu). Taču pacientiem ar EGFR mutāciju nekonstatēja OS uzlabošanu, lietojot atezolizumabu, salīdzinājumā ar docetaksela lietošanu (HR 1,24, 95% TI: 0,71, 2,18; OS mediāna 10,5, salīdzinot ar 16,2 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu).

Lietojo atezolizumabu, novēroja ilgāku laiku līdz pacientu ziņoto sāpju pastiprināšanās brīdim krūšu kurvī atbilstoši EORTC QLQ-LC13, salīdzinot ar docetakselu (HR 0,71, 95% TI: 0,49, 1,05; mediāna nevienā grupā netika sasniegta). Laiks līdz citu plaušu vēža simptomu (t. i., klepus, aizdusas un roku/pleca sāpju) pastiprināšanās brīdim atbilstoši EORTC QLQ-LC13 atezolizumaba un docetaksela lietotājiem bija līdzīgs. Sakarā ar pētījuma atklāto dizainu šie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

POPLAR (GO28753): randomizēts II fāzes pētījums par lokāli progresējošu vai metastātisku NSSPV iepriekš ar ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem

II fāzes, daudzcentru, starptautisks, randomizēts, atklāts, kontrolēts pētījums POPLAR tika veikts pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSSPV, kas platīnu saturošas shēmas lietošanas laikā vai pēc tam bija progresējuši neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas. Primārais efektivitātes iznākums bija kopējā dzīvildze. Kopā 287 pacientus randomizēja 1:1 vai nu atezolizumaba (1200 mg intravenozā infūzijā reizi 3 nedēļās līdz klīniska ieguvuma zudumam), vai docetaksela (75 mg/m² intravenozā infūzijā katrā 3 nedēļu cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai) saņemšanai. Randomizācija bija stratificēta atbilstoši PD-L1 ekspresijas statusam IC, atbilstoši iepriekš veikto ķīmijterapijas shēmu skaitam un atbilstoši histoloģijai. Papildināta analīze ar kopumā novērotiem 200 nāves gadījumiem un 22 mēnešu dzīvildzes novērošanas mediānu parādīja 12,6 mēnešu OS mediānu ar atezolizumabu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 9,7 mēnešiem ar docetakselu ārstētiem pacientiem (HR 0,69, 95% TI: 0,52, 0,92). ORR bija 15,3%, salīdzinot ar 14,7%, un DOR mediāna bija 18,6 mēneši, salīdzinot ar 7,2 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Tecentriq visās pediātriskajās populācijas apakšgrupās ļaundabīgu jaunveidojumu (izņemot centrālās nervu sistēmas audzēju, asinsrades un limfoido audu audzēju indikācijai) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Atezolizumaba kopējā iedarbība palielinājās proporcionāli devu robežās no 1 mg/kg līdz 20 mg/kg, arī lietojot fiksētu 1200 mg devu reizi 3 nedēļās. Populācijas analīze, kas ietvēra 472 pacientus, raksturoja atezolizumaba farmakokinētiku 1 – 20 mg/kg devu robežās ar lineāru divu nodalījumu sadalījuma modeli ar pirmās izvēles elimināciju. Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc atkārtotu devu lietošanas 6 – 9 nedēļas (2 – 3 cikliem). Sistēmiskās uzkrāšanās zemlīknes laukums, maksimālā koncentrācija un minimālā koncentrācija bija attiecīgi 1,91, 1,46 un 2,75 reizes lielāka.

Uzsūkšanās

Atezolizumabu ievada intravenozā infūzijā. Pētījumi ar citiem ievadīšanas veidiem nav veikti.

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka tipiskam pacientam izklijas centrālā nodalījuma tilpums ir 3,28 l un tilpums līdzsvara stāvoklī 6,91 l.

Biotransformācija

Atezolizumaba metabolisms nav tieši pētīts. Antivielas tiek izvadītas galvenokārt katabolismā.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka atezolizumaba klīrenss ir 0,200 l dienā un tipiskais terminālais eliminācijas pusperiods ir 27 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Ņemot vērā populācijas FK, kopējās iedarbības un atbildes reakcijas analīzes, vecums (21-89 gadi), reģions, etniskā piederība, nieru darbības traucējumi, viegli aknu darbības traucējumi, PD-L1 ekspresijas līmenis un ECOG funkcionālo spēju statuss neietekmē atezolizumaba farmakokinētiku. Statistiski nozīmīga, bet ne klīniski būtiska ietekme uz atezolizumaba farmakokinētiku ir ķermeņa masai, dzimumam, pozitīvam ATA statusam, albumīnu līmenim un audzēja slodzei. Devas pielāgošana nav ieteicama.

Gados vecāki cilvēki

Ar atezolizumabu nav veikti īpaši pētījumi gados vecākiem pacientiem. Vecuma ietekmi uz atezolizumaba farmakokinētiku vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē. Netika atklāts, ka vecums būtu nozīmīgs mainīgais rādītājs, kas ietekmē atezolizumaba farmakokinētiku, ņemot vērā pacienta vecumu robežās no 21 līdz 89 gadiem (n=472), mediānai esot 62 gadi. Pacientiem < 65 g.v. (n=274), pacientiem 65–75 g.v. (n=152) un pacientiem >75 g.v. (n=46) nav novērota klīniski nozīmīga atezolizumaba farmakokinētikas atšķirība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pētījumi atezolizumaba farmakokinētikas noskaidrošanai bērniem vai pusaudžiem nav veikti.

Nieru darbības traucējumi

Ar atezolizumabu nav veikti īpaši pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas analīzē nav atklātas klīniski nozīmīgas atezolizumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] 60 – 89 ml/min/1,73 m²; n=208) vai vidēji smagiem (aGFĀ 30 – 59 ml/min/1,73 m²; n=116) nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība (aGFĀ pārsniedz vai līdzinās 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Tikai dažiem pacientiem bija smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ 15 – 29 ml/min/1,73 m²; n=8) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz atezolizumaba farmakokinētiku nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Ar atezolizumabu nav veikti īpaši pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas analīzē nebija klīniski nozīmīgu atezolizumaba klīrensa atšķirību pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns ≤ NAR un ASAT > NAR vai bilirubīns > 1,0 – 1,5 × NAR un jebkāds ASAT, n= 71) un pacientiem ar normālu aknu darbību (bilirubīns un ASAT ≤ NAR, n= 401). Dati par pacientiem ar vai nu vidēji smagiem, vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Aknu darbības traucējumi tika definēti ar Nacionālā Vēža institūta (NCI) aknu darbības traucējumu kritērijiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu (bilirubīns > 1,5 – 3 × NAR un jebkāds ASAT līmenis vai bilirubīns ≥ 3 × NAR un jebkāds ASAT līmenis) ietekme uz atezolizumaba farmakokinētiku nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi, lai noskaidrotu atezolizumaba iespējamo kancerogenitāti, nav veikti.

Mutagenitāte

Mutagenitātes pētījumi, lai noskaidrotu atezolizumaba iespējamo mutagenitāti, nav veikti. Tomēr nav paredzams, ka monoklonālas antivielas varētu mainīt DNS vai hromosomas.

Fertilitāte

Ar atezolizumabu nav veikti fertilitātes pētījumi, taču *Macaca* sugas pētiķu tēviņu un mātišu vairošanās orgānu novērtējums bija iekļauts hroniskās toksicitātes pētījumā. Atezolizumaba lietošana reizi nedēļā pētiķu mātītēm, kad prognozējamā AUC vērtība aptuveni 6 reizes pārsniedza AUC pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu, izraisīja neregulāru menstruālo ciklu un jaunizveidotā dzeltenā ķermeņa trūkumu olnīcās; šie efekti bija atgriezeniski. Ietekmes uz tēviņu reproduktīviem orgāniem nebija.

Teratogenitāte

Ar atezolizumabu nav veikti reproduktivitātes un teratogenitātes pētījumi dzīvniekiem. Pētījumi dzīvniekiem liecina, ka PD-L1/PD-1 ceļa inhibīcija var palielināt ar imunitāti saistītas augļa atgrūšanas risku, izraisot augļa bojāeju. Paredzams, ka atezolizumaba lietošana varētu radīt kaitējumu auglim, tai skaitā embrija vai augļa bojāeju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
Ledus etiķskābe
Saharoze
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Atšķaidīts šķīdums

No šķīduma pagatavošanas brīža ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta ne vairāk kā 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā vai 24 stundas ≤ 30°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā vai 8 stundas istabas temperatūrā (≤ 25°C).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas satur 20 ml šķīduma.

Iepakojumā viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tecentriq nesatur pretmikrobu konservantus, tāpēc veselības aprūpes speciālistam šķīdums jāgatavo aseptiskos apstākļos.

Nekratīt.

Norādījumi par atšķaidīšanu

No flakona jāatvelk 20 ml Tecentriq koncentrāta un jāatšķaida 250 ml PVH, polietilēna (PE) vai poliolefīna infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Pēc atšķaidīšanas vienā mililitrā šķīduma jābūt aptuveni 4,4 mg Tecentriq (1200 mg/270 ml). Maiss lēnām jāapgriež, lai samaisītu šķīdumu un nepieļautu putošanos. Kad infūzijas šķīdums pagatavots, tas nekavējoties jāievada (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, vai mainījusies krāsa, šķīdumu nedrīkst lietot.

Nav novērota nesaderība starp Tecentriq un intravenozo šķīdumu maisiem, kuru virsmas, kas saskaras ar zālēm, ir no polivinilhlorīda (PVH), polietilēna (PE) vai poliolefīna (PO). Turklāt nav novērota nesaderība ar sistēmas filtra membrānām, kuru sastāvā ir poliētersulfons vai polisulfons, un infūziju komplektiem un citiem infūziju piederumiem, kuru sastāvā ir PVH, PE, polibutadiēns vai poliēteruretāns. Sistēmas filtra membrānas var lietot pēc izvēles.

Iznīcināšana

Pēc iespējas jāsamazina Tecentriq nonākšana apkārtējā vidē. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1220/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2017. gada 21. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē **Error!**
Hyperlink reference not valid.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Tecentriq tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas formātu un saturu, ieskaitot komunikācijas veidu, izplatīšanas veidi, un jebkādi citi ar programmu saistīti jautājumi.

Izglītojošās programmas mērķis ir lai informētu un sniegtu papildu informāciju par ar atezolizumaba lietošanu saistītu, nozīmīgu, identificētu risku pazīmēm un simptomiem, ieskaitot ar imunitāti saistīts pneimonīts, hepatīts, kolīts, hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja, hipofizīts, 1. tipa cukura diabēts, neiropātijas, meningoencefalīts, pankreatīts, un ar infūziju saistītas reakcijas, un to ārstēšana.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī kur izplata Tecentriq, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu nozīmēt un lietot Tecentriq, ir pieejami/tiek piegādāti šādi izglītojošie materiāli:

- izglītojošs materiāls ārstam;
- pacienta brīdinājuma karte.

Izglītojošiem materiāliem ārstam jāsatur:

- zāļu apraksts;
- informācija veselības aprūpes speciālistiem.
- **Informācijai veselības aprūpes speciālistiem** jāsatur šāda galvenā informācija:
 - Attiecīga informācija (piemēram, nopietnība, smaguma pakāpe, biežums, laiks līdz parādīšanās, atgriezeniskums, pēc ieskatiem) par ar Tecentriq lietošanu saistītajiem drošuma riskiem:
 - ar imunitāti saistīts hepatīts;
 - ar imunitāti saistīts pneimonīts;
 - ar imunitāti saistīts kolīts;
 - ar imunitāti saistīts pankreatīts;
 - ar imunitāti saistītas endokrinopātijas (1. tipa cukura diabēts, hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja un hipofizīts);
 - ar imunitāti saistītas neiropātijas (Gijēna-Barē sindroms, miastēniskais sindroms / *myasthenia gravis*);
 - ar imunitāti saistīts meningoencefalīts;
 - ar imunitāti saistīts miokardīts;
 - ar infūziju saistītas reakcijas.
 - Ar imunitāti saistītu blakusparādību pazīmju un simptomu apraksts.
 - Sīkāka informācija par drošumu risku mazināšanu, izmantojot attiecīgas kontrolēšanas un ārstēšanas metodes.
 - Atgādinājums izsniegt Pacienta brīdinājuma karti visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Tecentriq, un atgādāt to parādīt visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir iesaistīti viņu ārstēšanā.
 - Atgādinājums izglītot pacientus/aprūpētājus par ar imunitāti saistītām blakusparādībām un nepieciešamību nekavējoties informēt ārstu par tām.

Pacienta brīdinājuma kartei jāsatur sekojošā galvenā informācija:

- Īsa ievadinformācija par atezolizumabu (indikācija un kartes pielietojums)
- Informācija, ka atezolizumabs var izraisīt nopietnas blakusparādības pirms un pēc ārstēšanas, kas nekavējoties ir jāārstē.
- Sekojošo drošuma riska galveno pazīmju un simptomu apraksts, un atgādinājums nekavējoties informēt ārstu, ja ievēro šādus simptomus, vai tie nepāriet vai pasliktinās:
 - ar imunitāti saistīts hepatīts;
 - ar imunitāti saistīts pneimonīts;
 - ar imunitāti saistīts kolīts;
 - ar imunitāti saistīts pankreatīts;
 - ar imunitāti saistītas endokrinopātijas (1. tipa cukura diabēts, hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja un un hipofizīts);

- ar imunitāti saistītas neiropātijas (Gijēna-Barē sindroms, miastēnisks sindroms / *myasthenia gravis*);
- ar imunitāti saistīts meningoencefalīts;
- ar imunitāti saistīts miokardīts;
- ar infūziju saistītas reakcijas.
- Brīdinājums pacientiem nekavējoties konsultēties ar ārstu, ja ievēro jebkādu no uzskaitītām pazīmēm vai simptomiem, un uzsvērt to, ka nedrīkst veikt pašārstēšanu.
- Atgādinājums pacienta brīdinājum karti visu laiku nēsāt līdzī un to parādīt visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir iesaistīti viņu ārstēšanā.
- Kartei arī jāatgādina par nepieciešamību ievadīt ārsta kontaktinformāciju un tai jāsaturo brīdinājuma ziņa veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir iesaistīti pacienta ārstēšanā, ieskaitot neatliekamās gadījumos, ka pacients lieto Tecentriq.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai tālāk izvērtētu atezolizumaba efektivitāti pacientu ar lokāli progresaējošu vai metastātisku urīnpūšļa vēzi ārstēšanā, RAĪ jāisniedz pētījuma IMvigor210 gala OS rezultātus.	Pētījuma rezultātu iesniegšana: 2019. gada 30. jūnijs
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai tālāk izvērtētu atezolizumaba efektivitāti, salīdzinot ar ķīmijterapiju, pacientu ar lokāli progresaējošu vai metastātisku urīnpūšļa vēzi ārstēšanā otrā/trešā līnijā, RAĪ jāisniedz pētījuma IMvigor211 gala ziņojumu (CSR).	Pētījuma rezultātu iesniegšana: 2019. gada 31. maijs
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai tālāk izvērtētu atezolizumaba efektivitāti, salīdzinot ar atezolizumabu plus karboplatīns/gemcitabīns un placebo plus karboplatīns/gemcitabīns, pacientu ar lokāli progresaējošu vai metastātisku urīnpūšļa vēzi, kuriem var vai nevar veikt platīnu saturošu ķīmijterapiju, ārstēšanā, RAĪ jāisniedz pētījuma IMvigor130 gala ziņojumu (CSR).	Pētījuma rezultātu iesniegšana: 2021. gada 31. jūlijs

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecentriq 1200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
atezolizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 20 ml koncentrāta flakons satur 1200 mg atezolizumaba
Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur aptuveni 4,4 mg atezolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, ledus etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1200 mg/20 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratiet flakonu

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1220/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tecentriq 1200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
atezolizumab
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1200 mg/20 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tecentriq 1200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai atezolizumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tecentriq un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Tecentriq
3. Kā lietot Tecentriq
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tecentriq
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tecentriq un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Tecentriq

Tecentriq ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu atezolizumabu. Tas pieder pie tā dēvēto „monoklonālo antivielu” zāļu grupas. Monoklonālā antiViela ir tāds olbaltumvielu veids, kas izstrādāts, lai atpazītu un piestiprinātos pie specifiska mērķa organismā.

Kādam nolūkam Tecentriq lieto

Tecentriq lieto pieaugušo ārstēšanai, kuri slimo ar:

- vēzi, kas bojā urīnpūsli un urīnceļus un ko dēvē par urotēlija karcinomu. To lieto, ja šis vēža paveids:
 - ir izplatījies citās ķermeņa daļās,
 - atkārtojas pēc iepriekšējas ārstēšanas,
 - vai tad, ja nevarat saņemt cisplatīna terapiju un ārsts ir izmeklējis Jūsu vēzi un atklājis, ka Jūsu organismā ir augsts specifiskas olbaltumvielas, ko dēvē par programmētās bojāejas ligandu 1 (*programmed death-ligand 1*, PD-L1), līmenis.
- vēzi, kas bojā plaušas un ko dēvē par nesīkšūnu plaušu vēzi. To lieto, ja šis vēža paveids:
 - ir izplatījies citās ķermeņa daļās,
 - atkārtojas pēc iepriekšējas ārstēšanas.

Kā Tecentriq darbojas

Tecentriq darbojas, piestiprinoties specifiskai olbaltumvielai Jūsu organismā, ko dēvē par programmētās bojāejas ligandu 1 (PD-L1). Šī olbaltumviela nomāc organisma imūnās (aizsardzības) sistēmas darbību, tādējādi neļaujot imūnsistēmas šūnām uzbrukt vēža šūnām. Piestiprinoties pie olbaltumvielas, Tecentriq palīdz imūnai sistēmai cīnīties ar vēzi.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Tecentriq

Jums nedrīkst ievadīt Tecentriq šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret atezolizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, pirms Tecentriq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tecentriq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk paša šūnām);
- Jums teikts, ka Jums vēzis izplatījies galvas smadzenēs;
- Jums iepriekš ir bijis plaušu iekaisums (ko sauc par pneimonītu);
- Jums ir vai iepriekš ir bijusi hroniska aknu vīrusinfekcija, tai skaitā B hepatīts (HBV) vai C hepatīts (HCV);
- Jums ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija vai iegūts imūndeficīta sindroms (AIDS);
- Jums bijušas smagas blakusparādības citas antivielu terapijas, kas palīdz imūnsistēmai cīnīties ar vēzi, lietošanas gadījumā;
- Jūs esat lietojis zāles imūnsistēmas stimulēšanai;
- Jūs esat lietojis zāles imūnsistēmas nomākšanai;
- Jums ievadītas dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms Tecentriq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Tecentriq var izraisīt dažas blakusparādības, par ko Jums nekavējoties jāizstāsta ārstam. Tās var parādīties nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja ievērojat kādu turpmāk minēto simptomu:

- plaušu iekaisums (pneimonīts): iespējamie simptomi ir iepriekš nebijis klepus vai tā pastiprināšanās, elpas trūkums un sāpes krūškurvī;
- aknu iekaisums (hepatīts): iespējamie simptomi ir ādas vai acu dzelte, slikta dūša, vemšana, asiņošana vai zilumu veidošanās, tumšs urīns un sāpes vēderā;
- zarnu iekaisums (kolīts): iespējamie simptomi ir caureja (ūdeņaini, šķidri vai mīksti izkārnījumi), asinis izkārnījumos un sāpes vēderā;
- vairogdziedzera, virsnieru dziedzeru vai hipofīzes iekaisums (hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja vai hipofizīts): iespējamie simptomi ir nogurums, ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, garastāvokļa pārmaiņa, matu izkrišana, aizcietējums, reibonis, galvassāpes, pastiprinātas slāpes, pastiprināta urinēšana un redzes pārmaiņas;
- 1. tipa diabēts, tai skaitā asiņu paskābināšanās diabēta dēļ (diabētiskā ketoacidoze): iespējamie simptomi ir lielāks izsalkums vai slāpes nekā parasti, vajadzība biežāk urinēt, ķermeņa masas samazināšanās un nogurums;
- galvas smadzeņu iekaisums (encefalīts) vai muguras un galvas smadzeņu apvalku iekaisums (meningīts): iespējamie simptomi ir sprandas stīvums, galvassāpes, drudzis, drebuļi, vemšana, acu jutīgums pret gaismu, apjukums un miegainība;
- nervu iekaisums vai darbības traucējumi (neiropātija): iespējamie simptomi ir muskuļu vājums un nejutīgums, plaukstu un pēdu tirpšana;
- sirds muskuļa iekaisums (miokardīts): iespējamie simptomi ir elpas trūkums, samazināta izturība slodzes laikā, nogurums, sāpes krūškurvī, pietūkušas potītes vai kājas, neregulāra sirdsdarbība, un samaņas zudums;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts): iespējamie simptomi ir vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana;
- smagas ar infūziju saistītas reakcijas (traucējumi, kas rodas infūzijas laikā vai vienas dienas laikā pēc infūzijas) var būt drudzis, drebuļi, elpas trūkums un pietvīkums.

Ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Nemēģiniet sevi ārstēt ar citām zālēm. Ārsts var:

- iedot Jums citas zāles komplikāciju novēršanai un simptomu mazināšanai;
- atlikt nākamās Tecentriq devas ievadīšanu;
- pārtraukt ārstēšanu ar Tecentriq.

Analīzes un pārbaudes

Pirms ārstēšanas ārsts pārbaudīs Jūsu vispārējo veselības stāvokli. Arī ārstēšanas laikā Jums veiks asins analīzes.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tādēļ, ka Tecentriq iedarbība šajā vecuma grupā nav zināma.

Citas zāles un Tecentriq

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas iegādātas bez receptes, piemēram, ārstniecības augu līdzekļiem.

Grūtniecība un kontracepcija

- Pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.
- Jums nelietos Tecentriq, ja esat grūtniece, ja vien ārsts to neuzskatīs par nepieciešamu. Tas ir tādēļ, ka Tecentriq iedarbība grūtniecēm nav zināma – iespējams, ka tas varētu kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīvs pretapaugļošanās līdzeklis:
 - kamēr tiek ārstēta ar Tecentriq un
 - 5 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.
- Ja Jums ārstēšanas laikā ar Tecentriq iestājas grūtniecība, pasakiet to ārstam.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Tecentriq izdalās mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, vai Jums jāpārtrauc barošana ar krūti vai ārstēšana ar Tecentriq.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tecentriq nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Taču, ja jūtaties noguris, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

3. Kā lietot Tecentriq

Tecentriq Jums ievadīs ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā, slimnīcā vai klīnikā.

Cik daudz Tecentriq ievada

Ieteicamā deva ir 1200 miligramu (mg) reizi trijās nedēļās.

Kā Tecentriq ievada

Tecentriq ievada “ar sistēmu” vēnā (intravenoza infūzija).

Pirmo infūziju ievada 60 minūtēs.

- Ārsts pirmās infūzijas laikā Jūs rūpīgi uzraudzīs.
- Ja pirmās infūzijas laikā Jums nebūs infūzijas izraisītas reakcijas, nākamās infūzijas tiks ievadītas 30 minūtēs.

Cik ilga ir ārstēšana

Ārsts turpinās Jums ievadīt Tecentriq, kamēr Jums zāles vairs nesniegs labumu. Taču zāļu lietošanu var pārtraukt, ja blakusparādības kļūst pārāk traucējošas.

Ja Jums nav ievadīta Tecentriq deva

Ja neesat ieradies uz zāļu ievadīšanu, nekavējoties vienojieties par citu laiku. Lai ārstēšana būtu pilnīgi efektīva, ļoti svarīgi ir turpināt saņemt infūzijas.

Ja pārtraucat lietot Tecentriq

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Tecentriq, ja vien neesat to apspriedis ar ārstu. Tas jādara tādēļ, ka ārstēšanas pārtraukšana var apturēt zāļu iedarbību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja ievērojat kādas no turpmāk minētajām blakusparādībām vai ja tās pastiprinās. Blakusparādības var rasties nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Nemēģiniet sevi ārstēt ar citām zālēm.

Par turpmāk minētajām blakusparādībām ziņots Tecentriq klīniskajos pētījumos.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- drudzis,
- slikta dūša,
- vemšana,
- stipra noguruma sajūta ar enerģijas izsīkumu (nespēks),
- enerģijas trūkums,
- ādas nieze,
- caureja,
- locītavu sāpes,
- izsitumi,
- ēstgribas zudums,
- elpas trūkums.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- plaušu iekaisums,
- zems skābekļa līmenis, kas var izraisīt elpas trūkumu, kā sekas plaušu iekaisumam (pneimonīts),
- vēdera sāpes,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (apstiprināts analīzēs) – var būt aknu iekaisuma pazīme,
- apgrūtināta rīšana,
- zems kālija līmenis (hipokaliēmija) vai nātrija līmenis asinīs (hiponatriēmija) asinsanalīzēs,
- pazemināts asinsspiediens (hipotensija),
- pavājināta vairogdziedzera darbība (hipotireoze),
- alerģiska reakcija (ar infūziju saistīta reakcija vai paaugstināta jutība),
- gripai līdzīga slimība,

- sāpes muskuļos un kaulos,
- drebuļi,
- pastiprināta vairogdziedzera darbība (hipertireoze),
- zarnu iekaisums,
- mazs trombocītu skaits, kas var palielināt zilumu vai asiņošanas rašanās biežumu,
- deguna aizlikums (deguna gļotādas tūska).

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- aknu iekaisums,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- nejutīgums vai paralīze – tās var būt Gijēna-Barē sindroma pazīmes,
- muguras smadzenes vai galvas smadzenes aptverošās membrānas iekaisums,
- zems virsnieru hormonu līmenis,
- 1. tipa cukura diabēts,
- augsts lipāzes līmenis – var būt iekaisuša aizkuņģa dziedzera pazīme (redzams asinsanalīzēs).

Reti: var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- sirds muskuļa iekaisums,
- galvas smadzeņu iekaisums,
- *myasthenia gravis* – slimība, kas var izraisīt muskuļu vājumu,
- hipofīzes, dziedzera kas atrodas galvas smadzeņu pamatnes daļā, iekaisums,
- augsts amilāzes līmenis – var būt iekaisuša aizkuņģa dziedzera pazīme (redzams asinsanalīzēs).

Ja ievērojat kādas iepriekš minētās blakusparādības vai tās pastiprinās, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tecentriq

Tecentriq uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Uzglabāšanas nosacījumi ir šādi:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst glabāt ilgāk par 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā vai 8 stundas istabas temperatūrā.
- Nelietot šīs zāles, ja tās ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tecentriq satur

- Aktīvā viela ir atezolizumabs. Katrs ml satur 60 mg atezolizumaba. Katrs flakons satur 1200 mg atezolizumaba (20 mililitros).
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, ledus etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

Tecentriq ārējais izskats un iepakojums

Tecentriq ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Tas ir dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs šķidrums.

Tecentriq ir pieejams iepakojumā ar 1 stikla flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par atšķaidīšanu

No flakona jāatvelk 20 ml Tecentriq koncentrāta un jāatšķaida 250 ml PVH, polietilēna (PE) vai poliolefīna infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Pēc atšķaidīšanas vienā mililitrā šķīduma jābūt aptuveni 4,4 mg Tecentriq (1200 mg/270 ml). Maisis lēnām jāapgriež, lai samaisītu šķīdumu un nepieļautu putošanos. Kad infūzijas šķīdums pagatavots, tas nekavējoties jāievada.

Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, vai mainījusies krāsa, šķīdumu nedrīkst lietot.

Nav novērota nesaderība starp Tecentriq un intravenozo šķīdumu maisiem, kuru virsmas, kas saskaras ar zālēm, ir no polivinilhlorīda (PVH), polietilēna (PE) vai poliolefīna (PO). Turklāt nav novērota nesaderība ar sistēmas filtra membrānām, kuru sastāvā ir poliētersulfons vai polisulfons, un infūziju komplektiem un citiem infūziju piederumiem, kuru sastāvā ir PVH, PE, polibutadiēns vai poliēteruretāns. Sistēmas filtra membrānas var lietot pēc izvēles.

Atšķaidīts šķīdums

No šķīduma pagatavošanas brīža ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta ne vairāk kā 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā vai 24 stundas ≤ 30 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā vai 8 stundas istabas temperatūrā (≤ 25 °C).

Lietošanas veids

Tecentriq paredzēts intravenozai lietošanai. Tecentriq infūzijas šķīdumu nedrīkst ievadīt straujā intravenozā injekcijā vai bolusa veidā.

Tecentriq pirmā deva jāievada 60 minūtēs. Ja pirmajai infūzijai ir laba panesamība, visas turpmākās infūzijas var ievadīt 30 minūtēs.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.