

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tecentriq 1,200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 20 mL ta' konċentrat fih 1,200 mg atezolizumab*.

Wara d-dilwizzjoni (ara sezzjoni 6.6), mL wiehed ta' soluzzjoni fih madwar 4.4 mg ta' atezolizumab.

*Atezolizumab huwa antikorp monoklonali IgG1 umanizzat, kontra *death-ligand 1* ipprogrammat (PD-L1 - *programmed death-ligand 1*), Fc-engineered, magħmul f'ċelluli tal-ovarju tal-Ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Likwidu ċar, mingħajr kulur sa kemmxejn safrani.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tecentriq bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'karċinoma avanzata lokalment jew metastatika tal-epitelju tal-apparat urinarju (UC - *urothelial carcinoma*):

- wara kimoterapija li fiha l-platinum minn qabel, jew
- li huma kkunsidrati mhux eliġibbli biex jirċievu cisplatin, u li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 5\%$ (ara sezzjoni 5.1).

Tecentriq bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat lokalment jew metastatiku taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) wara kimoterapija minn qabel. Pazjenti b'mutazzjonijiet tat-tumur pożittivi għal EGFR jew ALK għandhom ikunu rċevew ukoll terapija mmirata qabel ma jirċievu Tecentriq (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Tecentriq għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobbja b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Ittestjar ta' PD-L1 għal pazjenti b'UC

Pazjenti b'UC li ma kinitx ittrattata fil-passat għandhom jintgħażlu għat-trattament abbażi tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ikkonfermata permezz ta' test ivalidat (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Tecentriq hija 1,200 mg mogħtija fil-vini kull tliet gimghat.

Tul tat-trattament

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu ttrattati b'Tecentriq sakemm isehh telf tal-benefiċċju kliniku (ara sezzjoni 5.1) jew tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata.

Dozi ttardjati jew maqbuża

Jekk doża ppjanata ta' Tecentriq tinqabeż, din għandha tinghata malajr kemm jista' jkun; huwa rakkomandat li ma tistenniex sad-doża ppjanata li jmiss. L-iskeda tal-għoti għandha tiġi agġustata biex jinżamm intervall ta' 3 ġimgħat bejn id-dozi.

Modifikazzjonijiet tad-doża waqt it-trattament

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' Tecentriq.

Ittardjar jew twaqqif tad-doża (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.8)

Tabella 1: Parir dwar modifikazzjoni tad-doża għal Tecentriq

Reazzjoni avversa relatata mal-immunità	Severità	Modifikazzjoni tat-trattament
Pulmonite	Grad 2	Waqqaf Tecentriq It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum
	Grad 3 jew 4	Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti
Epatite	Grad 2: (ALT jew AST > 3 sa 5 x il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN - upper limit of normal]) jew bilirubina fid-demm > 1.5 sa 3 x ULN)	Jekk tippersisti għal > 5 sa 7 ijiem, waqqaf Tecentriq It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum
	Grad 3 jew 4 (ALT jew AST > 5 x ULN) jew bilirubina fid-demm > 3 x ULN)	Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti
Kolite	Dijarea ta' Grad 2 jew 3 (żieda ta' ≥ 4 purgar/jum aktar mil-linja bażi) jew Kolite Sintomatika	Waqqaf Tecentriq It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal livell ekwivalenti għal ≤ 10 mg prednisone kuljum
	Dijarea jew Kolite ta' Grad 4 (ta' periklu għall-ħajja; intervent urgenti indikat)	Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti

Reazzjoni avversa relatata mal-immunità	Severità	Modifikazzjoni tat-trattament
Ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu	Sintomatiku	<p>Waqqaf Tecentriq</p> <p><u>Ipotirojdiżmu:</u> It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jiġu kkontrollati permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde u l-livelli tat-TSH jkunu qed jonqsu</p> <p><u>Ipertirojdiżmu:</u> It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jiġu kkontrollati permezz ta' prodott mediċinali kontra t-tirojde u l-funzjoni tat-tirojde tkun qed titjieb</p>
	Insuffiċjenza adrenali	<p>Waqqaf Tecentriq</p> <p>It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta' sostituzzjoni</p>
Ipfisite	Grad 2 jew 3	<p>Waqqaf Tecentriq</p> <p>It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta' sostituzzjoni</p>
	Grad 4	Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti
Dijabete mellitus tat-Tip 1	Iperglicemija ta' Grad 3 jew 4 (livell ta' glucose meta l-pazjent ikun sajjem > 250 mg/dL jew 13.9 mmol/L)	<p>Waqqaf Tecentriq</p> <p>It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta jinkiseb kontroll metaboliku b'terapija ta' sostituzzjoni tal-insulina</p>
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Grad 1 jew 2	Naqqas ir-rata tal-infużjoni jew waqqaf l-infużjoni. It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jgħaddi
	Grad 3 jew 4	Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti
Raxx	Grad 3	<p>Waqqaf Tecentriq</p> <p>It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta r-raxx jgħaddi u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum</p>
	Grad 4	Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti

Reazzjoni avversa relatata mal-immunità	Severità	Modifikazzjoni tat-trattament
Sindrome majastenika/majastenja gravis, sindrome ta' Guillain-Barré u Meningoencefalite	Kull Gradi	Waqqaf Tecentriq b' mod permanenti
Pankreatite	Żieda tal-livelli ta' amylase jew lipase fis-serum għal Grad 3 jew 4 (> 2 x ULN) jew pankreatite ta' Grad 2 jew 3	Waqqaf Tecentriq It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-livelli ta' amylase u lipase fis-serum jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, jew is-sintomi ta' pankreatite jgħaddu, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum
	Pankreatite rikorrenti ta' Grad 4 jew ta' kwalunkwe grad	Waqqaf Tecentriq b' mod permanenti
Mijokardite	Grad 2	Waqqaf Tecentriq It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum
	Grad 3 u 4	Waqqaf Tecentriq b' mod permanenti
Reazzjonijiet avversi ohra relatati mal-immunità	Grad 2 jew Grad 3	Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum.
	Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti	Waqqaf Tecentriq b' mod permanenti (ħlief għal endokrinopatiji kkontrollati b'ormoni ta' sostituzzjoni)

Nota: Il-grad ta' tossiċità huma skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v.4. - *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0.*)

Pazjenti ttrattati b'Tecentriq għandhom jingħataw il-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent u għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' Tecentriq (ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' Tecentriq fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Anzjani

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Tecentriq f'pazjenti ta' età ≥ 65 sena.

Indeboliment tal-kliewi

Abbaži ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux mehtieg agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). *Data* minn pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi hija wisq limitata biex wiehed jasal għall-konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Abbaži ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux mehtieg agġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied. Tecentriq ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Stat ta' eżekuzzjoni tal-Grupp Kooperattiv tal-Lvant għall-Onkoloġija (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) ta' ≥ 2

Pazjenti bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' ≥ 2 kienu esklużi mill-provi kliniċi f'NSCLC u UC tat-tieni linja (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tecentriq huwa għal użu fil-vini. L-infużjonijiet m'għandhomx jingħataw bhala *push* jew *bolus* fil-vini.

Id-doża inizjali ta' Tecentriq għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk l-ewwel infużjoni tkun ittollerata tajjeb, l-infużjonijiet sussegwenti kollha jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni u mmaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal atezolizumab jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-kummerċ u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jiġu rreġistrati (jew iddikjarati) b'mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

Hafna mir-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità li jseħħu matul it-trattament b'atezolizumab kienu reversibbli b'interruzzjonijiet ta' atezolizumab u bidu ta' kortikosteroidi u/jew kura ta' appoġġ. Ġew osservati reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità li jaffettwaw aktar minn sistema waħda tal-ġisem. Jistgħu jseħħu reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità b'atezolizumab wara l-ahħar doża ta' atezolizumab.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati relatati mal-immunità, għandha titwettaq evalwazzjoni bir-reqqa biex tiġi kkonfermata l-etjoloġija u jiġu esklużi kawżi oħra. Abbaži tas-severità tar-reazzjoni avversa, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandhom jingħataw kortikosteroidi. Wara titjib għal $\text{Grad} \leq 1$, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta' \geq xahar. Abbaži ta' *data* limitata minn studji kliniċi f'pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom relatati mal-immunità ma setgħux jiġu kkontrollati bl-użu ta' kortikosteroidi sistemici, jista' jitqies l-għoti ta' immunosoppressanti sistemici oħra.

Atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mal-immunità ta' $\text{Grad} 3$ li terġa' sseħħ u għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mal-immunità ta' $\text{Grad} 4$, minbarra għal endokrinopatiji li huma kkontrollati b'ormoni ta' sostituzzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Pulmonite relatata mal-immunità

Każijiet ta' pulmonite, inklużi każijiet fatali, kienu osservati fi provi kliniċi b'atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite.

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf għal pulmonite ta' Grad 2, u għandu jinbeda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal \leq Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta' \geq xahar. It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal \leq Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal \leq 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal pulmonite ta' Grad 3 jew 4.

Epatite relatata mal-immunità

Każijiet ta' epatite, uħud li wasslu għal riżultat fatali kienu osservati fi provi kliniċi b'atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' epatite.

Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) u bilirubina għandhom jiġu mmonitorjati qabel jinbeda t-trattament, kull tant żmien waqt it-trattament b'atezolizumab u kif indikat abbazi tal-evalwazzjoni klinika.

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf jekk avveniment ta' Grad 2 (ALT jew AST $>$ 3 sa 5 x ULN jew bilirubina fid-demm $>$ 1.5 sa 3 x ULN) jippersisti għal aktar minn 5 sa 7 ijiem, u għandu jinbeda 1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. Jekk l-avveniment jitjieb għal \leq Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta' \geq xahar.

It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal \leq Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal \leq 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal avvenimenti ta' Grad 3 jew Grad 4 (ALT jew AST $>$ 5.0 x ULN jew bilirubina fid-demm $>$ 3 x ULN).

Kolite relatata mal-immunità

Każijiet ta' dijarea jew kolite kienu osservati fi provi kliniċi b'atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kolite.

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf għal dijarea ta' Grad 2 jew 3 (żieda ta' \geq 4 purgar/jum aktar mil-linja bażi) jew kolite (sintomatika) ta' Grad 2 jew 3. Għal dijarea jew kolite ta' Grad 2, jekk is-sintomi jippersistu għal $>$ 5 ijiem jew jerggħu jseħħu, għandu jinbeda trattament b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. Għal dijarea jew kolite ta' Grad 3, għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi fil-vini (1 sa 2 mg/kg/jum methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, għandu jinbeda trattament b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal \leq Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta' \geq xahar. It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal \leq Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal \leq 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal dijarea jew kolite ta' Grad 4 (ta' periklu għall-ħajja; intervent urġenti indikat).

Endokrinopatiji relatati mal-immunità

Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insuffiċjenza adrenali, ipofisite u dijabete mellitus tat-tip 1, inkluż ketoaċidożi dijabetika kienu osservati fi provi kliniċi b'atezolizumab (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' endokrinopatiji. Il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi mmonitorjata qabel it-trattament u kull tant żmien waqt it-trattament b'atezolizumab. Għandu jiġi kkunsidrat immaniġġjar xieraq ta' pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali fil-linja bazi.

Pazjenti mingħajr sintomi b'testijiet tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali jistgħu jirċievu atezolizumab. Għal ipotirojdiżmu sintomatiku, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde kif meħtieġ. Ipotirojdiżmu iżolat jista' jiġi mmaniġġjat b'terapija ta' sostituzzjoni u mingħajr kortikosteroidi. Għal ipertirojdiżmu sintomatiku, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda prodott mediċinali kontra t-tirojde kif meħtieġ. It-trattament b'atezolizumab jista' jtkompla meta s-sintomi jiġu kkontrollati u l-funzjoni tat-tirojde tkun qed titjeb.

Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi fil-vini (1 sa 2 mg/kg/jum ta' methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, għandu jiġi segwit trattament b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal \leq Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta' \geq xahar. It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjeb għal \leq Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal \leq 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta' sostituzzjoni (jekk meħtieġa).

Għal ipofisite ta' Grad 2 jew Grad 3, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi fil-vini (1 sa 2 mg/kg/jum methylprednisolone jew ekwivalenti), u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni kif meħtieġ. Ladarba s-sintomi jitjiebu, dan għandu jiġi segwit minn trattament b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal \leq Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta' \geq xahar. It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjeb għal \leq Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal \leq 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta' sostituzzjoni (jekk meħtieġa). It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal ipofisite ta' Grad 4.

Trattament bl-insulina għandu jinbeda għal dijabete mellitus tat-tip 1. Għal ipergliċemija ta' \geq Grad 3 (livell ta' glucose meta l-pazjent ikun sajjem > 250 sa 500 mg/dL), atezolizumab għandu jitwaqqaf. It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk jinkiseb kontroll metaboliku b'terapija ta' sostituzzjoni tal-insulina.

Meningoenċefalite relatata mal-immunità

Meningoenċefalite kienet osservata fi provi kliniċi b'atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' meningite jew enċefalite.

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe grad ta' meningite jew enċefalite. Għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi fil-vini (1 sa 2 mg/kg/jum ta' methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, dan għandu jiġi segwit minn trattament b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti.

Newropatiji relatati mal-immunità

Sindrome majastenika/majastenja gravis jew is-sindrome ta' Guillain-Barré, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja, kienu osservati fi pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta' newropatija motorja u tas-sensi.

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe grad ta' sindrome majastenika / majastenja gravis jew sindrome ta' Guillain-Barré. Għandu jiġi kkunsidrat bidu ta' kortikosteroidi sistemici (b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti).

Pankreatite relatata mal-immunità

Pankreatite, inklużi zidiet fil-livelli ta' amylase u lipase fis-serum, kienu osservati fi provi klinici b'atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi li jindikaw pankreatite akuta.

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf għal zieda tal-livelli ta' amylase jew lipase fis-serum għal \geq Grad 3 ($> 2 \times$ ULN), jew pankreatite ta' Grad 2 jew 3, u għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi fil-vini (1 sa 2 mg/kg/jum ta' methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, dan għandu jiġi segwit b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid meta l-livelli ta' amylase u lipase fis-serum jitjiebu għal \leq Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, jew is-sintomi ta' pankreatite jgħaddu, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal \leq 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal Grad 4, jew kwalunkwe grad ta' pankreatite rikorrenti.

Mijokardite relatata mal-immunità

Mijokardite kienet osservata fi provi klinici b'atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mijokardite.

Għal mijokardite ta' Grad 2, it-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi sistemici f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. Trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjeb għal \leq Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal \leq 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. Għal mijokardite ta' Grad 3 jew 4, it-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ġew osservati fi provi klinici b'atezolizumab (ara sezzjoni 4.8).

Ir-rata tal-infuzjoni għandha titnaqqas jew it-trattament għandu jiġi interrot f'pazjenti b'reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ta' Grad 1 jew 2. Atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ta' Grad 3 jew 4. Pazjenti b'reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ta' Grad 1 jew 2 jistgħu jibqgħu jirċievu atezolizumab b'monitoraġġ mill-qrib; tista' tiġi kkunsidrata medikazzjoni minn qabel b'sustanza kontra d-deni u antistamini.

Pazjenti esklużi minn provi klinici

Pazjenti bil-kundizzjonijiet li ġejjin kienu esklużi mill-provi klinici: storja ta' mard awtoimmuni, storja ta' pulmonite, metastasi attiv fil-moħħ, infezzjoni bl-HIV, bl-epatite B jew bl-epatite C. Pazjenti li kienu ngħataw vaċċin haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-registrazzjoni; sustanzi immunostimulatorji sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħatejn qabel id-dhul fl-istudju kienu esklużi mill-provi klinici.

Pazjenti bi stat ta' eżekuzzjoni fil-linja bażi ta' ≥ 2 kienu esklużi (minbarra mill-Istudju GO29293 [IMvigor210] Koorti 1 li rregistra pazjenti b'karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju mhux eliġibbli biex jirċievu cisplatin u ppermetta stat ta' eżekuzzjoni fil-linja bażi ta' ≥ 2) (ara sezzjoni 5.1).

Fin-nuqqas ta' *data*, atezolizumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent.

L-użu ta' atezolizumab f'karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju għal pazjenti li ma kinux ittrattati fil-passat li huma kkunsidrati mhux eliġibbli biex jirċievu cisplatin.

Il-karatteristiċi tal-mard fil-linja bażi u pronjostiċi tal-popolazzjoni tal-istudju IMvigor210 Koorti 1 kienu globalment komparabbli għall-pazjenti fil-klinika li jiġu kkunsidrati mhux eliġibbli biex jirċievu cisplatin iżda li jkunu eliġibbli għal kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq carboplatin. M'hemmx *data* suffiċjenti għas-sottogrupp ta' pazjenti li ma jkunu tajbin għal ebda kimoterapija; għalhekk atezolizumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti, wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-bilanċ potenzjali bejn ir-riskji u l-benefiċċji fuq bażi individwali.

Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent

Kull minn jippreskrivi Tecentriq għandu jkun familjari mal-Infurmazzjoni għat-Tabib u l-Linji Gwida għall-Immaniġġjar. Minn jippreskrivi għandu jiddiskuti r-riskji ta' terapija b'Tecentriq mal-pazjent. Il-pazjent se jiġi pprovdut b'Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent u għandu jinghata istruzzjonijiet biex iżomm il-kartuna miegħu l-hin kollu.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku formali ta' interazzjoni tal-mediċina b'atezolizumab. Peress li atezolizumab jitnehha miċ-ċirkolazzjoni permezz ta' kataboliżmu, mhux mistennija interazzjonijiet metabolici bejn mediċina u oħra.

L-użu ta' kortikosteroidi jew immunosoppressanti sistemiċi qabel ma jinbeda atezolizumab għandu jiġi evitat minhabba l-potenzjal tagħhom li jfixklu l-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' atezolizumab. Madankollu, kortikosteroidi sistemiċi jew immunosoppressanti oħra jistgħu jintużaw biex jittrattaw reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità wara li jinbeda atezolizumab (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 5 xhur wara t-trattament b'atezolizumab.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' atezolizumab f'nisa tqal. Ma twettqux studji dwar l-iżvilupp u r-riproduzzjoni b'atezolizumab. Studji fuq l-animali wrew li inibizzjoni tar-rota PD-L1/PD-1 f'mudelli ta' ġrieden tqal tista' twassal għal rifjut relatat mal-immunità tal-fetu li jkun qed jiżviluppa b'riżultat ta' mewt tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Dawn ir-riżultati jindikaw riskju potenzjali, abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, li l-għoti ta' atezolizumab waqt it-tqala jista' jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż rati miżjudi ta' korrimment jew twelid ta' tarbija mejta.

Immunoglobulini G1 (IgG1 - *immunoglobulins G1*) umani huma magħrufa li jgħaddu mill-barriera tal-plaċenta u atezolizumab huwa IgG1; għalhekk, atezolizumab għandu l-potenzjal li jgħaddi mill-omm għall-fetu li jkun qed jiżviluppa.

Atezolizumab m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-kondizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ trattament b'atezolizumab.

Treddigh

Mhux magħruf jekk atezolizumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Atezolizumab huwa antikorp monoklonali u huwa mistenni li jkun preżenti fl-ewwel ħalib u f'livelli baxxi wara dan. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċizzjoni jekk jitwaqqafx it-

treddiġh jew titwaqqafx it-terapija b'Tecentriq, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-
tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effetti possibbli ta' atezolizumab fuq il-fertilità. Ma twettqux studji dwar l-effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp b'atezolizumab; madankollu, abbażi ta' studju ta' 26 ġimgħa dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti, atezolizumab ma kellu l-ebda effett fuq iċ-ċikli menstruwali f'AUC stmata madwar 6 darbiet l-AUC f'pazjenti li jkunu qed jirċievu d-doża rakkomandata u kien reversibbli (ara sezzjoni 5.3). Ma kienx hemm effetti fuq l-organi riproduttivi maskili.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tecentriq għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jkollhom għeja kbira għandhom jinghataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni sakemm is-sintomi jbattu (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Tecentriq hija bbażata fuq *data* miġbura minn 2,160 pazjent b'UC u NSCLC metastatiċi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu għeja kbira (35.4%), tnaqqis fl-aptit (25.5%), dardir (22.9%), qtugħ ta' nifs (21.8%), dijarea (18.6%), raxx (18.6%), deni (18.3%), rimettar (15.0%), artralġja (14.2%), astenja (13.8%) u ħakk (11.3%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina (ADRs - *Adverse Drug Reactions*) huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - *system organ class*) MedDRA u l-kategoriji ta' frekwenza. Intużaw il-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 2: Sommarju tar-reazzjonijiet avversi li sehew f'pazjenti ttrattati b'Tecentriq fi provi kliniċi

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni	tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni	sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni	ipotirojdiżmu ^a , ipertirojdiżmu ^b
Mhux komuni	dijabete mellitus ^c , insuffiċjenza adrenal ^d
Rari	ipofisite
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	tnaqqis fl-aptit
Komuni	ipokalmija, iponatrimija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Mhux komuni	sindrome ta' Guillain-Barré ^e , meningite mhux infettiva ^f
Rari	enċefalite mhux infettiva ^g , sindrome majastenika ^h
Disturbi fil-qalb	
Rari	mijokardite ^h
Disturbi vaskulari	
Komuni	pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	qtuġh ta' nifs
Komuni	pulmonite ⁱ , nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, kongestjoni fl-immieher
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	dardir, rimettar, dijarea
Komuni	uġiġh addominali, kolite ^j , diffikultà biex tibra ^j
Mhux komuni	pankreatite ^k , zieda ta' lipase
Rari	zieda ta' amylase
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	zieda ta' AST, zieda ta' ALT
Mhux komuni	Epatite ^l
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	raxx ^m , ħakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	artralġja
Komuni	uġiġh muskolu-skeletriku

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni ħafna	deni, gheja kbira, astenja
Komuni	reazzjoni relatata mal-infuzjoni, marda tixbah lill-influenza, sirdat

^a Jinkludi rapporti ta' ipotirojdiżmu, zieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmm, tirojdite, tnaqqis tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmm, mikroedima, test tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali, infjammazzjoni akuta tal-glandola tat-tirojde, tnaqqis ta' thyroxine.

^b Jinkludi rapporti ta' ipertirojdiżmu, zieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmm, tirojdite, tnaqqis tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmm, oftalmopatija endokrinale, exoftalmus, test tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali, infjammazzjoni akuta tal-glandola tat-tirojde, tnaqqis ta' thyroxine.

^c Tinkludi rapporti ta' dijabete mellitus u dijabete mellitus tip 1.

^d Tinkludi rapporti ta' insufficjenza adrenali, insufficjenza adrenali primarja, u l-marda ta' Addison.

^e Tinkludi rapporti tas-sindrome ta' Guillain-Barré u polineuropatija bi ħsara fil-majlin.

^f Tinkludi rapporti ta' meningite.

^g Tinkludi rapporti ta' enċefalite.

^h Irrappurtata fi studji ohra barra dawk f'pazjenti b'UC u NSCLC metastatiċi. Il-frekwenza hija bbażata fuq l-esponiment f'8,000 pazjent matul il-provi kliniċi b'atezolizumab kollha.

ⁱ Tinkludi rapporti ta' pulmonite, infiltrazzjoni fil-pulmun, bronkjolite, marda tal-interstizju tal-pulmun, pulmonite tar-radjazzjoni.

^j Tinkludi rapporti ta' kolite, kolite awtoimmuni, kolite iskemika, kolite mikroskopika.

^k Tinkludi rapporti ta' pankreatite u pankreatite akuta.

^l Tinkludi rapporti ta' epatite awtoimmuni, epatite, epatite akuta.

^m Jinkludi rapporti ta' akne, ekżema, eritema, eritema tal-kappell tal-ġhajj, eritema multiforme, raxx esfoljattiv, raxx tal-kappell tal-ġhajj, follikulite, furunklu, dermatite, dermatite sura ta' akne, dermatite allergika, dermatite bl-infafet, dermatite esfoljattiva, reazzjoni allergika fil-ġilda kkawżata mill-medicina, sindrome ta' eritrosasteziya palmari-plantari, raxx, raxx b'eritema, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx papuloskwamuż, raxx bil-ħakk, raxx bil-ponot, dermatite tas-saborrea, esfoljazzjoni tal-ġilda, tossiċità tal-ġilda, ulċera fil-ġilda, eruzzjoni tossika tal-ġilda.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Id-*data* ta' hawn taht tirrifletti l-esponiment għal atezolizumab għal reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti fi studji kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Il-linji gwida ta' mmaniġġjar għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Pulmonite relatata mal-immunità

Pulmonite seħhet fi 3.1% (68/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Minn 68 pazjent, persuna waħda kellha avveniment fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 3.5 xhur (medda minn 3 ijiem sa 20.5 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 1.5 xhur (medda minn 0 jiem sa 15.1+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Pulmonite wasslet għal twaqqif ta' atezolizumab f'10 (0.5%) pazjenti. Pulmonite li tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f'1.6% (34/2,160) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab.

Epatite relatata mal-immunità

Epatite seħhet f'0.3% (7/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 1.1 xhur (medda minn 9 ijiem sa 7.9 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' xahar (medda minn 9 ijiem sa 1.9+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Epatite wasslet għal twaqqif ta' atezolizumab f'2 (< 0.1%) pazjenti. Epatite li tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f'0.2% (5/2,160) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab.

Kolite relatata mal-immunità

Kolite seħhet f'1.1% (23/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4 xhur (medda minn 15-il jum sa 15.2 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 1.4 xhur (medda minn 3 ijiem sa 17.8+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Kolite wasslet għal twaqqif ta' atezolizumab f'5 (0.2%) pazjenti. Kolite li tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f'0.5% (10/2,160) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab.

Endokrinopatiji relatati mal-immunità

Ipotirojdiżmu sehh f^o4.7% (101/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5.5 xhur (medda minn 15-il jum sa 31.3 xhur). Iptirojdiżmu sehh f^o1.7% (36/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 3.5 xhur (medda minn 21 jum sa 31.3 xhur).

Insuffiċjenza adrenali sehh f^o0.3% (7/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5.7 xhur (medda: 3 ijiem sa 19-il xahar). Insuffiċjenza adrenali li kienet tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi sehh f^o0.3% (6/2,160) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab.

Ipfosite sehh f^o< 0.1% (1/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien sal-bidu għal dan il-pazjent kien ta' 13.7 xhur.

Dijabete mellitus sehh f^o0.3% (6/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien sal-bidu varja minn 3 ijiem sa 6.5 xhur. Dijabete mellitus wasslet għall-waqfien ta' atezolizumab f^o pazjent wiehed (< 0.1%).

Meningoencefalite relatata mal-immunità

Meningite sehh f^o0.1% (3/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien sal-bidu varja minn 15 sa 16-il jum. It-tliet pazjenti kollha kellhom bżonn l-użu ta' kortikosteroidi u waqqfu atezolizumab.

Enċefalite sehh f^o< 0.1% (2/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien sal-bidu kien ta' 14 u 16-il jum. Enċefalite wasslet għal twaqqif ta' atezolizumab f^o pazjent wiehed (< 0.1%). Enċefalite li tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi sehh f^o< 0.1% (1/2,160) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab.

Newropatiji relatati mal-immunità

Is-sindrome ta' Guillain-Barré u polinewropatija bi hsara fil-majlin sehhew f^o0.2% (5/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 7 xhur (medda: 18-il jum sa 8.1 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 4.6 months (0+ jiem sa 8.3+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Is-sindrome ta' Guillain-Barré wasslet għal twaqqif ta' atezolizumab f^o pazjent wiehed (< 0.1%). Sindrome ta' Guillain-Barré li tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi sehh f^o< 0.1% (2/2,160) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab.

Sindrome majastenika

Majastenja gravis sehh f^o< 0.1% (4/6,000) tal-pazjenti fil-provi kliniċi kollha ta' atezolizumab f^o tipi multipli ta' tumuri. Iż-żmien sal-bidu varja minn 20 jum sa 4 xhur. L-erba' pazjent waqqfu atezolizumab. Sindrome majastenika/majastenja gravis li kienet tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi sehh f^o< 0.1% (3/6,000) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab.

Pankreatite relatata mal-immunità

Pankreatite, inkluż żieda ta' amylase u żieda ta' lipase, sehh f^o0.5% (10/2,160) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab għal UC u NSCLC metastatiċi. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5.5 xhur (medda: 9 ijiem sa 16.9 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 19-il jum (medda minn 3 ijiem sa 11.2+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Pankreatite li tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi sehh f^o< 0.1% (2/2,160) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab.

Mijokardite relatata mal-immunità

Mijokardite sehh f^o< 0.1% (2/8,000) tal-pazjenti fil-provi kliniċi kollha b'atezolizumab f^o diversi tipi ta' tumuri. Iż-żmien biex tibdakien ta' 18 u 33 jum. Iż-żewġ pazjenti kienu jehtiegu kortikosteroidi u waqqfu atezolizumab.

Immunogeniċità

Fi studju IMvigor210, 43.9% tal-pazjenti ttestjaw pozittivi għal antikorpi kontra atezolizumab (ATAs - *anti-atezolizumab antibodies*) f^o punt ta' żmien wiehed jew aktar wara d-doża. Fi studju OAK

(GO28915), ir-rata ta' ATAs li hargu mat-trattament kienet ta' 30.4%. B'mod globali, pozittività ghal ATA dehret li ma kellha l-ebda impatt klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli li tippermetti li jinsiltu konkluzjonijiet minn kwalunkwe effett possibbli tan-newtralizzazzjoni tal-antikorpi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'atezolizumab.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali. Kodiċi ATC: **mhux assenjat**

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Death-ligand 1 iprogrammat (PD-L1 - *programmed death-ligand 1*) jista' jiġi espress fuq ċelluli tat-tumur u/jew ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur, u jistgħu jikkontribwixxu għall-inibizzjoni tar-rispons immuni kontra t-tumur fil-mikroambjent tat-tumur. L-irbit ta' PD-L1 mar-riċetturi PD-1 u B7.1 li jinstabu fuq iċ-ċelluli T u ċelluli li għandhom l-antigen irazzan l-attività ċitotossika taċ-ċelluli T, l-proliferazzjoni taċ-ċelluli T u l-produzzjoni taċ-ċitokini.

Atezolizumab huwa antikorp monoklonali immunoglobulina G1 (IgG1 - *immunoglobulin G1*) umanizzat, Fc-engineered, li jehel direttament ma' PD-L1 u jipprovdi imblokk doppju tar-riċetturi PD-1 u B7.1, billi jerhi inibizzjoni medjata minn PD-L1/PD-1 tar-rispons immuni, inkluż attivazzjoni mill-ġdid tar-rispons immune kontra t-tumur mingħajr ma jinduċi ċitotossiċità ċellulari dipendenti mill-antikorpi. Atezolizumab ma jhallix l-interazzjoni PD-L2/PD-1 u jippermetti li sinjali inibitorji medjati minn PD-L2/PD-1 jipersistu.

Effikaċja klinika u sigurtà

Tul tat-trattament

Għal pazjenti li ma kinux ittrattati minn qabel, trattament b'Tecentriq kien permess sal-progressjoni tal-marda.

Għall-pazjenti li kienu ttrattati qabel fl-istudji piviali trattament b'Tecentriq kien permess sa telf tal-benefiċċju kliniku kif definit mill-kriterji li ġejjin:

- Nuqqas ta' sintomi u sinjali (li jinkludu aggravar tal-valuri tal-laboratorju [eż., iperkalċimija ġdida jew li qed tmur għall-agħar]) li jindikaw progressjoni ċara tal-marda
- L-ebda tnaqqis fl-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG

- Nuqqas ta' progressjoni tat-tumur f' siti anatomiċi kritiċi (eż., marda leptomeningali) li ma jistax jiġi mmaniġġjat faċilment u stabilizzat permezz ta' interventi mediċi permessi mill-protokoll qabel ma jiġi ripetut id-dożaġġ
- Evidenza ta' benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur

Karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju

IMvigor211 (GO29294): Prova randomised f'pazjenti b'UC lokalment avvanzata jew metastatika li kienu ttrattati fil-passat b'kimoterapija

Studju ta' fażi III, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, internazzjonali u randomised, (IMvigor211), twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' atezolizumab imqabbla ma' kimoterapija (għażla tal-investigatur ta' vinflunine, docetaxel, jew paclitaxel) f'pazjenti b'UC lokalment avvanzata jew metastatika li kellhom progressjoni waqt jew wara kors li kien fih il-platinum. Dan l-istudju eskluda pazjenti li kellhom storja ta' mard awtoimmuni; metastasi tal-moħħ attiv jew dipendenti fuq il-kortikosteroidi; għoti ta' vaċċin haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-reġistrazzjoni; u għoti ta' sustanzi immunostimolatorji sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimgħatejn qabel ir-reġistrazzjoni. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 9 ġimgħat għall-ewwel 54 ġimgħa, u kull 12-il ġimgħa wara dan. Kampjuni tat-tumur ġew evalwati b'mod prospettiv għall-espressjoni ta' PD-L1 fuq ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur (IC - *tumour-infiltrating immune cells*) u r-riżultati kienu użati biex jiddefinixxu s-sottogruppi b'espressjoni ta' PD-L1 għall-analiżi deskritta hawn taħt.

Kienu rreġistrati total ta' 931 pazjent. Il-pazjenti kienu randomised (1:1) biex jirċievu atezolizumab jew kimoterapija. Randomisation ġiet stratifikata skont il-kimoterapija (vinflunine vs. taxane), l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 f'IC (< 5% vs. ≥ 5%), in-numru ta' fatturi ta' riskju pronjostiċi (0 vs. 1-3), u metastasi fil-fwied (iva vs. le). Il-fatturi ta' riskju pronjostiċi kienu jinkludu żmien minn kimoterapija minn qabel ta' < 3 xhur, stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' > 0 u emoglobina ta' < 10 g/dL.

Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta' 1,200 mg permezz ta' infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat. Ma kien permess l-ebda tnaqqis fid-doża ta' atezolizumab. Il-pazjenti kienu ttrattati sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Vinflunine ingħata bħala 320 mg/m² permezz ta' infużjoni fil-vini f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Paclitaxel ingħata bħala 175 mg/m² permezz ta' infużjoni fil-vini fuq 3 sigħat f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Docetaxel ingħata bħala 75 mg/m² permezz ta' infużjoni fil-vini f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Għall-pazjenti ttrattati kollha, it-tul medjan tat-treatment kien ta' 2.8 xhur għall-grupp ta' atezolizumab, 2.1 xhur għall-gruppi ta' vinflunine u paclitaxel u 1.6 xhur għall-grupp ta' docetaxel.

Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-analiżi primarja kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta' treatment. L-età medjana kienet ta' 67 sena (medda: 31 sa 88), u 77.1% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (72.1%), 53.9% tal-pazjenti fi hdan il-grupp ta' kimoterapija rċevew vinflunine, 71.4% tal-pazjenti kellhom mill-inqas fattur ta' riskju pronjostiku wiehed dgħajef u 28.8% kellhom metastasi fil-fwied fil-linja bażi. L-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (45.6%) jew 1 (54.4%). Il-bużżieqa tal-awrina kienet s-sit primarju tat-tumur għal 71.1% tal-pazjenti u 25.4% tal-pazjenti kellhom karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju fil-kanal ta' fuq. Kien hemm 24.2% tal-pazjenti li rċevew biss terapija awżiljarja jew neoawżiljarja li kien fiha platinum u kellhom progressjoni fi żmien 12-il xahar.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja għal IMvigor211 kien sopravivenza globali (OS - *overall survival*). Il-punti finali sekondarji evalwati skont Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1 stmati mill-investigatur huma rata ta' rispons ogġettiv (ORR - *objective response rate*), sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*), u tul tar-rispons (DOR - *duration of response*). It-tqabbil fir-rigward tal-OS bejn grupp ta' treatment u grupp ta' kontroll fi hdan il-popolazzjonijiet ta' IC2/3, IC1/2/3, u ITT (Intention-to-treat, jiġifieri l-pazjenti kollha rreġistrati) kien ittestjat bl-użu ta' procedura ta'

sekwenza fissa ġerarkika abbażi ta' test log-rank stratifikat f'livell b'żewġ naħat ta' 5% kif ġej: il-pass 1) popolazzjoni ta' IC2/3; il-pass 2) popolazzjoni ta' IC1/2/3; il-pass 3) popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati. Ir-riżultati tal-OS għal kull wieħed mill-passi 2 u 3 jistgħu jiġi ttestjati formalment għal sinifikanza statistika kemm-il darba r-riżultat fil-pass preċedenti kien statistikament sinifikanti.

It-tul medjan ta' segwitu tas-sopravivenza kien ta' 17-il xahar. L-analiżi primarja tal-istudju IMvigor211 ma laħqitx il-punt finali primarju ta' OS. Atezolizumab ma weriex benefiċċju ta' sopravivenza statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' kimoterapija f'pazjenti b'karċinoma avanzata lokalment jew metastatika tal-epitelju tal-apparat urinarju li kienet ittrattata fil-passat. Skont l-ordni ta' ttestjar ġerarkika speċifikata minn qabel, il-popolazzjoni ta' IC2/3 giet ittestjata l-ewwel, b'OS HR ta' 0.87 (CI ta' 95%: 0.63, 1.21). Il-valur p log-rank stratifikat kien ta' 0.41 u għalhekk ir-riżultati huma kkunsidrati li mhumiex statistikament sinifikanti f'din il-popolazzjoni. Konsegwentement, ma jista' jitwettaq l-ebda test formali ta' sinifikanza statistika għal OS fil-popolazzjonijiet ta' IC1/2/3 jew tal-pazjenti kollha rreġistrati, u r-riżultati ta' dawk l-analiżi jitqiesu bhala esploratorji. Ir-riżultati ewlenin fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 3. Il-kurva Kaplan-Meier għal OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati hija ppreżentata fil-Figura 1.

Tabella 3: Sommarju tal-effikaċja fil-pazjenti kollha rreġistrati (IMvigor211)

Punt finali tal-effikaċja	Atezolizumab (n = 467)	Kimoterapija (n = 464)
<i>Punt finali primarju tal-effikaċja</i>		
<i>OS</i>		
Nru ta' mwiet (%)	324 (69.4%)	350 (75.4%)
Żmien medjan għall-avvenimenti (xhur)	8.6	8.0
CI ta' 95%	7.8, 9.6	7.2, 8.6
Proporzjon ta' periklu stratifikat [‡] (CI ta' 95%)	0.85 (0.73, 0.99)	
valur p**	0.0378	
OS ta' 12-il xahar (%)*	39.2%	32.4%
<i>Punti finali sekondarji u esploratorji</i>		
<i>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i>		
Nru ta' każijiet (%)	407 (87.2%)	410 (88.4%)
Tul medjan ta' PFS (xhur)	2.1	4.0
CI ta' 95%	2.1, 2.2	3.4, 4.2
Proporzjon ta' periklu stratifikat (CI ta' 95%)	1.10 (0.95, 1.26)	
<i>ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i>		
	n = 462	n = 461
Nru ta' persuni kkonfermati li rrispondew (%)	62 (13.4%)	62 (13.4%)
CI ta' 95%	10.45, 16.87	10.47, 16.91
Nru ta' rispons komplet (%)	16 (3.5%)	16 (3.5%)
Nru ta' rispons parzjali (%)	46 (10.0%)	46 (10.0%)
Nru ta' marda stabbli (%)	92 (19.9%)	162 (35.1%)

Punt finali tal-effikaċja	Atezolizumab (n = 467)	Kimoterapija (n = 464)
DOR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)	n = 62	n = 62
Medjan f'xhur ***	21.7	7.4
CI ta' 95%	13.0, 21.7	6.1, 10.3

CI=intervall ta' kunfidenza; DOR=tul tar-rispons; ORR=rata ta' rispons oġġettiv; OS=sopravivenza globali; PFS=sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST=Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi v1.1.

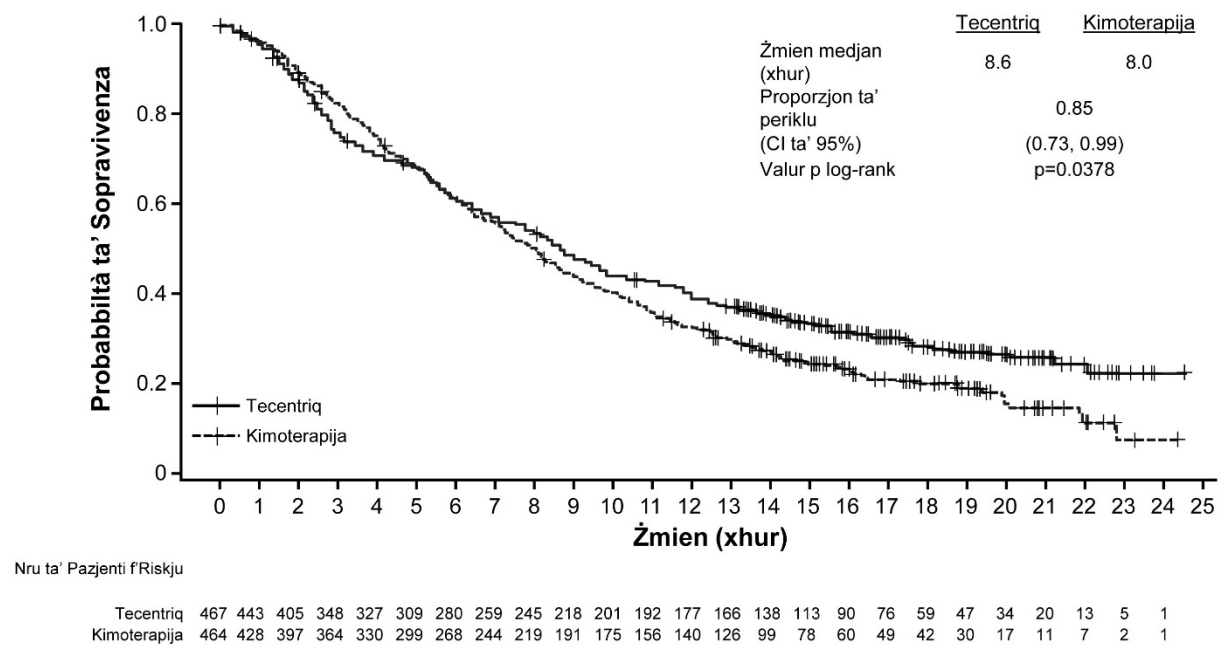
* Abbażi ta' stima Kaplan-Meier

‡ Stratifikat skont il-kimoterapija (vinflunine vs. taxane), l-istat f'IC (< 5% vs. ≥ 5%), in-numru ta' fatturi ta' riskju pronjostiċi (0 vs. 1-3), u metastasi fil-fwied (iva vs. le).

** Abbażi tat-test log-rank stratifikat; ipprovdut għal skopijiet deskrittivi biss; skont il-ġerarkija tal-analizi speċifikata minn qabel, il-valur p għall-analizi tal-OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati ma jistax jitqies bhala statistikament sinifikanti.

*** Ir-risponsi kienu għaddejjin fi 63 % tal-persuni li rrispondew fil-grupp ta' atezolizumab u f'21% tal-persuni li rrispondew fil-grupp ta' kimoterapija.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Prova bi grupp wiehed f'pazjenti b'karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju li ma kinux ittrattati fil-passat li mhumiex eligibbli għal terapija b'cisplatin u f'pazjenti b'karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju li fil-passat kienu ttrattati b'kimoterapija

Prova klinika ta' fażi II, b'aktar minn ċentru wiehed, internazzjonali, b'zewġ koorti u bi grupp wiehed, IMvigor210, twettqet f'pazjenti b'UC avanzata lokalment jew metastatika (magħrufa ukoll bhala kanċer tal-epitelju tal-apparat urinarju u tal-bużżieqa tal-awrina).

L-istudju rreġistra total ta' 438 pazjent u kellu zewġ koorti ta' pazjenti. Koorti 1 kien jinkludi pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b'UC avanzata lokalment jew metastatika li ma kinux eligibbli jew li ma kinux tajbin għall-kimoterapija bbażata fuq cisplatin jew li kellhom progressjoni tal-marda mill-inqas 12-il xahar wara t-trattament b'kors ta' kimoterapija neoawżiljarja jew awżiljarja li fiha l-platinum. Koorti 2 kien jinkludi pazjenti li rċewew mill-inqas kors wiehed ta' kimoterapija bbażata fuq platinum għall-UC avanzata lokalment jew metastatika jew li kellhom progressjoni tal-marda fi żmien 12-il xahar ta' trattament b'kors ta' kimoterapija neoawżiljarja jew awżiljarja li fiha l-platinum.

F'Koorti 1, 119-il pazjent kienu ttrattati b'atezolizumab 1,200 mg permezz ta' infużjoni fil-vini kull 3 ġimghat sal-progressjoni tal-marda. L-età medjana kienet ta' 73 sena. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu rġiel (81%), u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod (91%).

Koorti 1 inkluda 45 pazjent (38%) bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0, 50 pazjent (42%) bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1 u 24 pazjent (20%) bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2, 35 pazjent (29%) bl-ebda fattur ta' riskju Bajorin (stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' ≥ 2 u metastasi fil-vixxri), 66 pazjent (56%) b'fattur ta' riskju Bajorin wiehed u 18-il pazjent (15 %) b'żewġ fatturi ta' riskju Bajorin, 84 pazjent (71%) b'funzjoni renali indebolita (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [GFR - *glomerular filtration rate*] < 60 mL/min), u 25 pazjent (21%) b'metastasi fil-fwied.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja għal Koorti 1 kien ir-rata ta' rispons ogġettiv (ORR - *objective response rate*) ikkonfermata kif stmata minn faċilità ta' analiżi indipendenti (IRF - *independent review facility*) bl-użu ta' RECIST v1.1.

L-analiżi primarja twettqet meta l-pazjenti kollha kellhom mill-inqas 24 ġimgha ta' segwitu. It-tul medjan tat-trattament kien ta' 15.0-il ġimgha u t-tul medjan ta' segwitu tas-sopravivenza kien ta' 8.5 xhur fil-pazjenti kollha rreġistrati. Intwerew ORRs klinikament rilevanti stmati minn IRF skont RECIST v1.1; madankollu, meta mqabbla ma' rata ta' rispons ta' 10% b'kontroll storiku speċifikat minn qabel, is-sinifikat statistiku għall-punt finali primarju ma ntlahaqx. L-ORRs ikkonfermati skont IRF-RECIST v1.1 kienu ta' 21.9% (CI ta' 95%: 9.3, 40.0) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 5\%$, 18.8% (CI ta' 95%: 10.9, 29.0) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 1\%$, u 19.3% (CI ta' 95%: 12.7, 27.6) għall-pazjenti kollha rreġistrati. It-tul medjan tar-rispons (DOR - *duration of response*) ma ntlahaq fl-ebda sottogrupp b'espressjoni ta' PD-L1 u lanqas fil-pazjenti kollha rreġistrati. OS ma kinitx matura bi proporzjon ta' avveniment għall-pazjent ta' madwar 40%. OS medjana għas-sottogruppi kollha tal-pazjent (espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 5\%$ u $\geq 1\%$) u fil-pazjenti kollha rreġistrati kienet ta' 10.6 xhur.

Twettqet analiżi aġġornata b'tul medjan ta' segwitu ta' sopravivenza ta' 17.2 xhur għal Koorti 1 u hija miġbura fil-qosor fit-Tabella 4. DOR medjan ma ntlahaq fl-ebda sottogrupp b'espressjoni ta' PD-L1 u lanqas għall-pazjenti kollha rreġistrati.

Tabella 4: Sommarju tal-effikaċja aġġornata (IMvigor210 Koorti 1)

Punt finali tal-effikaċja	Espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 5\%$ f'IC	Espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 1\%$ f'IC	Il-Pazjenti Kollha Rreġistrati
ORR (stmata minn IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Nru ta' Persuni li Rrispondew (%)	9 (28.1%)	19 (23.8%)	27 (22.7%)
CI ta' 95%	13.8, 46.8	15.0, 34.6	15.5, 31.3
Nru ta' rispons komplet (%)	4 (12.5%)	8 (10.0%)	11 (9.2%)
CI ta' 95%	(3.5, 29.0)	(4.4, 18.8)	(4.7, 15.9)
Nru ta' rispons parzjali (%)	5 (15.6%)	11 (13.8%)	16 (13.4%)
CI ta' 95%	(5.3, 32.8)	(7.1, 23.3)	(7.9, 20.9)
DOR (stmat minn IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pazjenti b'avveniment (%)	3 (33.3%)	5 (26.3%)	8 (29.6%)
Medjan (xhur) (CI ta' 95%)	NE (11.1, NE)	NE (NE)	NE (14.1, NE)
PFS (stmata minn IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pazjenti b'avveniment (%)	24 (75.0%)	59 (73.8%)	88 (73.9%)
Medjan (xhur) (CI ta' 95%)	4.1 (2.3, 11.8)	2.9 (2.1, 5.4)	2.7 (2.1, 4.2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pazjenti b'avveniment (%)	18 (56.3%)	42 (52.5%)	59 (49.6%)
Medjan (xhur) (CI ta' 95%)	12.3 (6.0, NE)	14.1 (9.2, NE)	15.9 (10.4, NE)
Rata OS ta' sena (%)	52.4%	54.8%	57.2%

CI=intervall ta' kunfidenza; DOR=tul tar-rispons; IC= ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur; IRF= faċilità ta' analiżi indipendenti; NE=ma jistax jiġi stmat; ORR=rata ta' rispons oġġettiv; OS=sopravivenza globali; PFS=sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST=Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi v1.1.

F'Koorti 2, il-punti finali koprimarji tal-effikaċja kienu ORR ikkonfermata kif stmata minn IRF permezz ta' RECIST v1.1 u ORR stmata mill-investigatur skont kriterji RECIST Modifikati (mRECIST - *Modified RECIST*). Kien hemm 310 pazjenti ttrattati b'atezolizumab, 1,200 mg permezz ta' infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat sat-telf tal-benefiċċju kliniku. L-analiżi primarja ta' Koorti 2 twettqet meta l-pazjenti kollha kellhom mill-inqas 24 ġimgħa ta' segwitu. L-istudju lahaq il-punti finali koprimarji tiegħu f'Koorti 2, u wera ORRs statistikament sinifikanti skont RECIST v1.1 stmati minn IRF u mRECIST stmati mill-investigatur meta mqabbla ma' rata ta' rispons ta' 10% b'kontroll storiku speċifikat minn qabel.

Twettqet ukoll analiżi b'tul medjan ta' segwitu ta' sopravivenza ta' 21.1 xhur għal Ko-orti 2. L-ORRs ikkonfermati skont l-IRF-RECIST v1.1 kienu ta' 28.0% (CI ta' 95%: 19.5, 37.9) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 5\%$, 19.3% (CI ta' 95%: 14.2, 25.4) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 1\%$, u 15.8% (CI ta' 95%: 11.9, 20.4) fil-pazjenti kollha rreġistrati. L-ORR ikkonfermata skont mRECIST stmati mill-investigatur kienet ta' 29.0% (CI ta' 95%: 20.4, 38.9) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 5\%$, 23.7% (CI ta' 95%: 18.1, 30.1) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 1\%$, u 19.7% (CI ta' 95%: 15.4, 24.6) fil-pazjenti kollha rreġistrati. Ir-rata ta' rispons komplet skont IRF-RECIST v1.1 fil-popolazzjonijiet tal-pazjenti kollha rreġistrati kienet ta' 6.1% (CI ta' 95%: 3.7, 9.4). Għal Ko-orti 2, DOR medjan ma ntlahaq fl-ebda sottogrupp b'espressjoni ta' PD-L1 jew fil-pazjenti kollha rreġistrati, madankollu ntlahaq f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta' $< 1\%$ (13.3 xhur; CI ta' 95% 4.2, NE). Ir-rata ta' OS wara 12-il xahar kienet ta' 37% fil-pazjenti kollha rreġistrati.

IMvigor130 (WO30070): Studju ta' fażi III, b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, ikkontrollat bil-plaċebo ta' atezolizumab bħala monoterapija u flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum f'pazjenti b'karċinoma avanzata lokalment jew metastatika tal-epitelju tal-apparat urinarju mhux ittrattata

Abbażi ta' rakkomandazzjoni minn Kumitat għall-Monitoraġġ tad-Data indipendenti (iDMC - *independent Data Monitoring Committee*) wara analiżi bikrija tad-data tas-sopravivenza, iż-żieda ta' pazjenti fil-grupp ta' trattament b' monoterapija ta' atezolizumab li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni baxxa ta' PD-L1 (inqas minn 5% taċ-ċelluli immuni li jiehdu kulur li juri li huma pozittivi għal PD-L1 permezz ta' immunoistokimika) twaqqfet wara li gie osservat tnaqqis fis-sopravivenza globali għal dan is-sottogrupp. L-iDMC ma rakkomanda l-ebda bidla fit-terapija għall-pazjenti li diġà kienu randomised għal u kienu qed jirċievu trattament fil-grupp ta' monoterapija. Ma giet irrakkomandata l-ebda bidla oħra.

Kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun

OAK (GO28915): Prova randomised ta' fażi III f'pazjenti b'NSCLC avanzat lokalment jew metastatiku li kienu ttrattati b'kimoterapija fil-passat

Studju ta' fażi III, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, internazzjonali u randomised, OAK, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' atezolizumab imqabbla ma' docetaxel f'pazjenti b'NSCLC avanzat lokalment jew metastatiku li kellhom progressjoni waqt jew wara kors li kien fih il-platinum. Dan l-istudju eskluđa pazjenti li kellhom passat ta' mard awtoimmuni, metastasi attiv jew dipendenti fuq il-kortikosteroidi fil-mohħ, għoti ta' vaċċin haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-registrazzjoni, għoti ta' sustanzi immunostimulatorji sistemici fi żmien 4 ġimghat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimagħtejn qabel ir-registrazzjoni. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimghat għall-ewwel 36 ġimgha, u kull 9 ġimghat wara dan. Kampjuni tat-tumur kienu evalwati b' mod prospettiv għall-espressjoni ta' PD-L1 fuq ċelluli tat-tumur (TC - *tumor cells*) u ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur (IC) u r-riżultati kienu użati biex jiddefinixxu s-sottogruppi b'espressjoni ta' PD-L1 għall-analiżi deskritti hawn taht.

Kienu rreġistrati total ta' 1225 pazjent, bil-popolazzjoni tal-analiżi primarja li kienet tikkonsisti mill-ewwel 850 pazjent randomised. Pazjenti eliġibbli kienu stratifikati skont l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 f'ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur (IC), skont in-numru ta' korsijiet ta' kimoterapija minn qabel, u skont l-istoloġija. Il-pazjenti kienu randomised (1:1) biex jirċievu atezolizumab jew docetaxel.

Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta' 1,200 mg permezz ta' infużjoni fil-vini kull 3 ġimghat. Ma kienx permess tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti kienu ttrattati sa telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur. Docetaxel ingħata bħala 75 mg/m² permezz ta' infużjoni fil-vini f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sal-progressjoni tal-marda. Għall-pazjenti ttrattati kollha, it-tul medjan tat-trattament kien ta' 2.1 xhur għall-grupp ta' docetaxel u 3.4 xhur għall-grupp ta' atezolizumab.

Il-karatteristiċi demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-analiżi primarja kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medjana kienet ta' 64 sena (medda: 33 sa 85), u 61% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (70%). Madwar tliet kwarti tal-pazjenti kellhom istoloġija mhux skwamuża (74%), 10% kellhom mutazzjoni magħrufa ta' EGFR, 0.2% kellhom arrangamenti mill-ġdid magħrufa ta' ALK, 10% kellhom metastasi fis-CNS fil-linja bażi, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (82%). Stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (37%) jew 1 (63%). Ħamsa u sebghin fil-mija tal-pazjenti rċeview biss kors terapewtiku wiehed minn qabel ibbażat fuq platinum.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien OS. Ir-riżultati ewlenin ta' dan l-istudju b'segwitu medjan tas-sopravivenza ta' 21 xahar huma miġbura fil-qosor f'Tabella 5. Kurvi Kaplan-Meier għal OS fil-popolazzjoni ITT huma ppreżentati fil-Figura 2. Figura 3 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' OS fis-sottogruppi ta' ITT u PD-L1, u dan juri benefiċċju ta' OS b'atezolizumab fis-sottogruppi kollha, inklużi dawk b'espressjoni ta' PD-L1 ta' < 1% f'TC u IC.

Tabella 5: Sommarju tal-effikaċja fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (il-pazjenti kollha rreġistrati)* (OAK)

Punt Finali tal-Effikaċja	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
<i>Punt finali primarju tal-effikaċja</i>		
<i>OS</i>		
Numru ta' mwiet (%)	271 (64%)	298 (70%)
Żmien medjan sal-avvenimenti (xhur)	13.8	9.6
CI ta' 95%	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)
Proporzjon ta' periklu stratifikat [‡] (CI ta' 95%)	0.73 (0.62, 0.87)	
Valur p ^{**}	0.0003	
OS ta' 12-il xahar (%)***	218 (55%)	151 (41%)
OS ta' 18-il xahar (%)***	157 (40%)	98 (27%)
<i>Punti finali sekondarji</i>		
<i>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i>		
Numru ta' avvenimenti (%)	380 (89%)	375 (88%)
Tul medjan ta' PFS (xhur)	2.8	4.0
CI ta' 95%	(2.6, 3.0)	(3.3, 4.2)
Proporzjon ta' periklu stratifikat (CI ta' 95%)	0.95 (0.82, 1.10)	
<i>ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i>		
Numru ta' persuni li rrispondew (%)	58 (14%)	57 (13%)
CI ta' 95%	(10.5, 17.3)	(10.3, 17.0)
<i>DOR stmat mill-investigatur (RECIST v1.1)</i>		
	n = 58	n = 57
Medjan bhala xhur	16.3	6.2
CI ta' 95%	(10.0, NE)	(4.9, 7.6)

CI=intervall ta' kunfidenza; DOR=tul tar-rispons; NE=ma jistax jiġi stmat; ORR=rata ta' rispons ogġettiv; OS=sopravivenza globali; PFS=sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST=Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi v1.1.

*Il-popolazzjoni tal-analiżi primarja tikkonsisti mill-ewwel 850 pazjent randomised

[‡]Stratifikat skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur, in-numru ta' korsijiet ta' kimoterapija preċedenti, u l-istoloġija

** Abbażi ta' test log-rank stratifikat

*** Abbażi ta' stimi Kaplan-Meier

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali fil-popolazzjoni tal-analizi primarja (il-pazjenti kollha rreġistrati) (OAK)

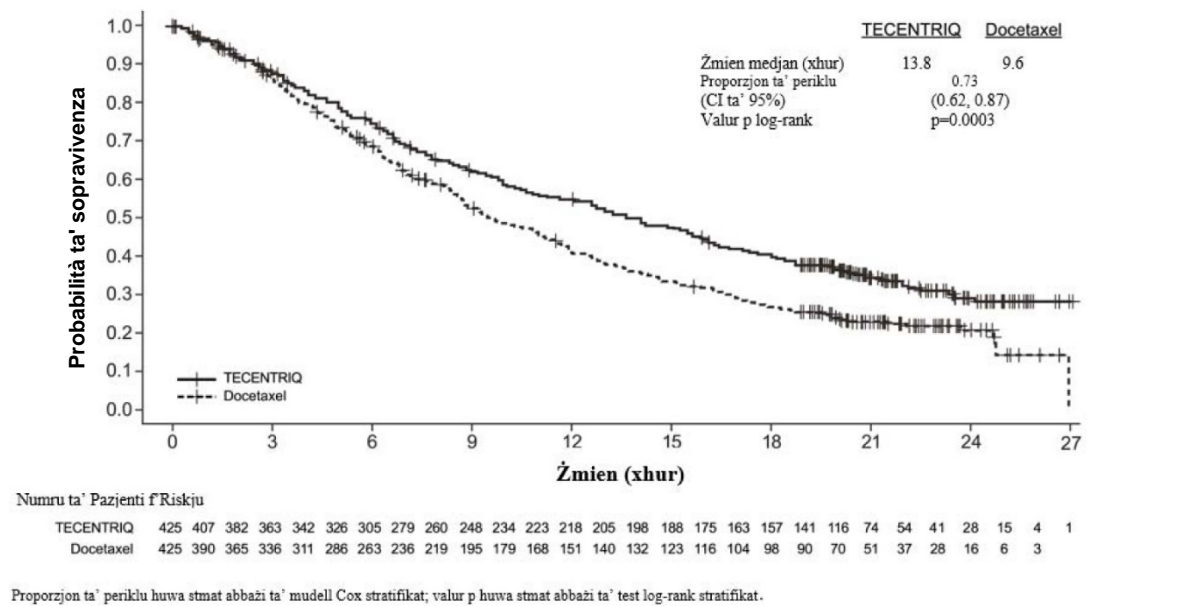
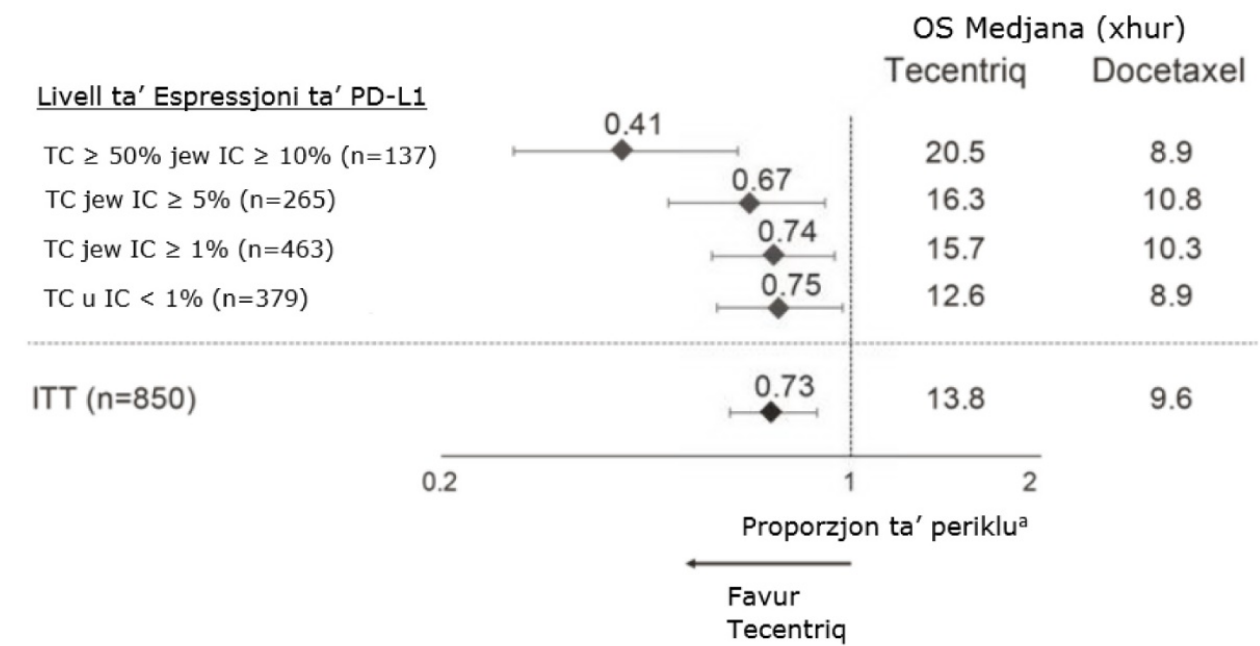


Figura 3: Forest plot tas-sopravivenza globali skont l-espressjoni ta' PD-L1 fil-popolazzjoni tal-analizi primarja (OAK)



^aHR stratifikat għal ITT u TC jew IC ≥ 1%. HR mhux stratifikat għas-sottogruppi l-oħra.

Kien osservat titjib f'OS b'atezolizumab meta mqabbla ma' docetaxel kemm f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuż (proporzjon ta' periklu [HR - hazard ratio] ta' 0.73, CI ta' 95%: 0.60, 0.89; OS medjana ta' 15.6 vs. 11.2 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament) u f'pazjenti b'NSCLC skwamuż (HR ta' 0.73, CI ta' 95%: 0.54, 0.98; OS medjana ta' 8.9 vs. 7.7 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament). It-titjib osservat f'OS kien muri b'mod konsistenti tul is-sottogruppi ta' pazjenti inklużi dawk b'metastasi fil-mohħ fil-linja bażi (HR ta' 0.54, CI ta' 95%: 0.31, 0.94; OS medjana ta' 20.1 vs. 11.9 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament) u pazjenti li qatt ma pejpu (HR ta' 0.71, CI ta' 95%: 0.47, 1.08; OS medjana ta' 16.3 vs. 12.6 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament). Madankollu, pazjenti b'mutazzjonijiet ta' EGFR ma wrewx OS imtejba

b'atezolizumab meta mqabbla ma' docetaxel (HR ta' 1.24, CI ta' 95%: 0.71, 2.18; OS medjana ta' 10.5 vs. 16.2 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament).

Kien osservat żmien imtawwal sa deterjorament ta' wġiġh fis-sider irrappurtat mill-pazjenti kif imkejje permezz ta' EORTC QLQ-LC13 b'atezolizumab imqabbel ma' docetaxel (HR ta' 0.71, CI ta' 95%: 0.49, 1.05; medjan mhux milhuq fl-ebda wiehed mill-gruppi). Iż-żmien sa deterjorament ta' sintomi ohra ta' kanċer tal-pulmun (jiġifieri soġhla, qtugh ta' nifs, u wġiġh fid-driegh/spalla) kif imkejla permezz ta' EORTC QLQ-LC13 kien simili bejn atezolizumab u docetaxel. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela minhabba d-disinn *open-label* tal-istudju.

POPLAR (GO28753): Prova randomised ta' fażi II f'pazjenti b'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku li kienu ttrattati b'kimoterapija fil-passat

Studju kkontrollat ta' fażi II, b'aktar minn ċentru wiehed, internazzjonali, randomised, open-label, POPLAR, twestaq f'pazjenti b'NSCLC avanzat lokalment jew metastatiku li kellhom progressjoni matul jew wara kors li fih platinum, irrISPettivament mill-espressjoni ta' PD-L1. Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza totali. Total ta' 287 pazjent kienu randomised 1:1 biex jirċievu atezolizumab (1,200 mg permezz ta' infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat sa telf tal-benefiċċju kliniku) jew docetaxel (75 mg/m² permezz ta' infużjoni fil-vini f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sal-progressjoni tal-marda). Randomisation ġiet stratifikata skont l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 f'IC, skont in-numru ta' korsijiet ta' kimoterapija minn qabel u mill-istoloġija. Analizi aġġornata b'total ta' 200 mewt osservati u segwitu medjan ta' sopravivenza ta' 22 xahar uriet OS medjana ta' 12.6 xhur f'pazjenti ttrattati b'atezolizumab, vs. 9.7 xhur f'pazjenti ttrattati b'docetaxel (HR ta' 0.69, CI ta' 95%: 0.52, 0.92). ORR kienet ta' 15.3% vs. 14.7% u DOR medjan kien ta' 18.6 xhur vs. 7.2 xhur għal atezolizumab vs. docetaxel, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Tecentriq f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-ttrattament ta' neoplazmi malinni (minbarra tumuri tas-sistema nervuża ċentrali, neoplazmi ematopoetiċi u tat-tessut limfojd) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Esponiment għal atezolizumab żdied b'mod proporzjonali mad-doża fuq il-firxa tad-doża minn 1 mg/kg sa 20 mg/kg inkluż id-doża fissa ta' 1,200 mg mogħtija kull 3 ġimgħat. Analizi tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 472 pazjent iddeskriviet il-farmakokinetika ta' atezolizumab għall-firxa tad-doża: 1 sa 20 mg/kg b'mudell b'dispożizzjoni lineari b'żewġ kompartimenti b'eliminazzjoni tal-ewwel ordni. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuggerixxi li stat fiss jintlaħaq wara 6 sa 9 ġimgħat (2 sa 3 ċikli) ta' dożaġġ ripetut. L-akkumulazzjoni sistemika fl-erja taħt il-kurva, il-konċentrazzjoni massima u l-konċentrazzjoni l-aktar baxxa kienu 1.91, 1.46 u 2.75 darba, rispettivament.

Assorbiment

Atezolizumab jingħata bħala infużjoni fil-vini. Ma twettqux studji b'rotot ohra ta' għoti.

Distribuzzjoni

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-volum ta' distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali huwa 3.28 L u l-volum fi stat fiss huwa 6.91 L fil-pazjent tipiku.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' atezolizumab ma ġiex studjat b'mod dirett. L-antikorpi fil-biċċa l-kbira jiġu mneħħija permezz ta' katabolizmu.

Eliminazzjoni

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li t-tneħħija ta' atezolizumab hija 0.200 L/jum u l-half-life tipika tal-eliminazzjoni terminali hija 27 jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi tal-PK tal-popolazzjoni u l-analizi dwar ir-rispons għall-esponiment, l-età (21-89 sena), ir-reġjun, l-etnicità, l-indeboliment tal-kliewi, l-indeboliment hafif tal-fwied, il-livell ta' espressjoni ta' PD-L1, jew l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG m'għandhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' atezolizumab. Il-piż tal-gisem, is-sess, l-istat ta' ATA pożittiv, il-livelli ta' albumina u l-piż tat-tumur għandhom effett statistikament sinifikanti iżda mhux klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' atezolizumab. Mhuwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża.

Anzjani

Ma twettqux studji dedikati ta' atezolizumab f'pazjenti anzjani. L-effett tal-età fuq il-farmakokinetika ta' atezolizumab kien evalwat f'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-età ma kienitx identifikata bhala kovarjat sinifikanti li jinfluwenza l-farmakokinetika ta' atezolizumab abbażi ta' pazjenti b'firxa ta' età ta' 21-89 sena (n=472), u medjan ta' età ta' 62 sena. Ma kinux osservati differenzi ta' importanza klinika fil-farmakokinetika ta' atezolizumab fost pazjenti ta' < 65 sena (n=274), pazjenti bejn 65–75 sena (n=152) u pazjenti > 75 sena (n=46) (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettqux studji biex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' atezolizumab fit-tfal jew fl-adolexxenti.

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettqux studji dedikati ta' atezolizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma nstabux differenzi klinikament importanti fit-tneħħija ta' atezolizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR - *estimated glomerular filtration rate*] 60 sa 89 mL/min/1.73 m²; n=208) jew, moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m²; n=116) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (eGFR akbar minn jew ugwali għal 90 mL/min/1.73 m²; n=140). Ftit pazjenti biss kellhom indeboliment sever tal-kliewi (eGFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m²; n=8) (ara sezzjoni 4.2). L-effett ta' indeboliment sever tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' atezolizumab mhux magħruf.

Indeboliment tal-fwied

Ma twettqux studji dedikati ta' atezolizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienx hemm differenzi klinikament importanti fit-tneħħija ta' atezolizumab bejn pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina ≤ ULN u AST > ULN jew bilirubina > 1.0 × sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST, n= 71) u funzjoni normali tal-fwied (bilirubina u AST ≤ ULN, n= 401). M'hemmx *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied. Indeboliment tal-fwied kien definit permezz tal-kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI - *National Cancer Institute*) ta' disfunzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). L-effett ta' indeboliment moderat jew sever tal-fwied (bilirubina > 1.5 × sa 3 × ULN u kwalunkwe AST jew bilirubina > 3 × ULN u kwalunkwe AST) fuq il-farmakokinetika ta' atezolizumab mhux magħruf.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Riskju ta' kanċer

Ma twettqux studji dwar ir-riskju ta' kanċer biex jiġi stabbilit il-potenzjal karċinoġeniku ta' atezolizumab.

Mutageniċità

Ma twettqux studji dwar mutageniċità biex jiġi stabbilit il-potenzjal mutageniku ta' atezolizumab. Madankollu, antikorpi monoklonali mhumiex mistennija li jibdlu d-DNA jew kromozomi.

Fertilità

Ma twettqux studji dwar il-fertilità b'atezolizumab; madankollu valutazzjoni ta' organi riproduttivi ta' xadini cynomolgus irġiel u nisa kienet inkluża fl-istudju dwar tossiċità kronika. Għoti ta' kull ġimgħa ta' atezolizumab lil xadini nisa b'AUC stmata ta' madwar 6 darbiet l-AUC f'pazjenti li jirċievu d-doża rakkomandata kkawża mod ta' ċiklu menstruwali irregolari u nuqqas ta' corpora lutea li jkunu għadhom kif ġew iffurmati fl-ovarji li kienu riversibbli. Ma kienx hemm effett fuq l-organi riproduttivi maskili.

Teratoġeniċità

Ma twettqux studji b'atezolizumab dwar ir-riproduzzjoni jew it-teratoġeniċità fl-animali. Studji fuq l-animali wrew li inibizzjoni tar-rotta PD-L1/PD-1 tista' twassal għal rifjut relatat mal-immunità tal-fetu li jkun qed jiżviluppa u jwassal għal mewt tal-fetu. Għoti ta' atezolizumab jista' jikkawża hsara lill-fetu, inklużi mewt tal-embrijun u l-fetu.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
Glacial acetic acid
Sucrose
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Soluzzjoni dilwita

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal mhux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 24 siegħa f'temperatura ta' ≤ 30 °C mill-hin tal-preparazzjoni.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu u qabel l-użu

huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 8 sigħat f'temperatura ambjentali (≤ 25 °C).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ Tip I b'tapp tal-lastku butyl li jkun fih 20 mL ta' soluzzjoni.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Tecentriq ma fihx preservattiv kontra l-mikrobi u għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa permezz ta' teknika asettika.

Thawdux.

Istruzzjonijiet għad-dilwazzjoni

Għandhom jingibdu għoxrin mL ta' konċentrat ta' Tecentriq mill-kunjett u dawn għandhom jiġu dilwiti f'borża tal-infuzjoni ta' 250 mL tal-PVC, tal-polyethylene (PE) jew tal-polyolefin li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Wara d-dilwizzjoni, mL wiehed ta' soluzzjoni għandu jkun fih bejn wiehed u iehor 4.4 mg ta' Tecentriq (1,200 mg/270 mL). Sabiex tiġi evitata formazzjoni ta' ragħwa l-borża għandha tingħala ta' taht fuq bil-mod biex thallat is-soluzzjoni. Ladarba l-infuzjoni tiġi ppreparata din għandha tingħata immedjatament (ara sezzjoni 6.3).

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel ma jingħataw. Jekk ikun osservat frak jew bidla fil-kulur, is-soluzzjoni m'għandhiex tintuza.

Ma giet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn Tecentriq u boroż tal-infuzjoni fil-vina b'ucuħ f'kuntatt mal-prodott tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-polyethylene (PE) jew tal-polyolefin (PO). Barra minn hekk, ma giet osservata l-ebda inkompatibbiltà mar-riti tal-filtru fil-pajp magħmula minn polyethersulfone jew polysulfone, u settijiet tal-infuzjoni u għajnuniet ohra għall-infuzjoni magħmula minn PVC, PE, polybutadiene, jew polyetherurethane. L-użu ta' riti tal-filtru fil-pajp huwa fakultattiv.

Rimi

Ir-reħa ta' Tecentriq fl-ambjent għandha tiġi minimizzata.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1220/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Settembru 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
L-IŻVIZZERA

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
IL-ĠERMANJA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tqeghid fis-suq ta' Tecentriq f'kull Stat Membru, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH - *marketing authorisation holder*) għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-

programm edukattiv, inkluż mezz ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex iżid l-għarfien u jipprovdi informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' ċerti riskji identifikati importanti ta' atezolizumab, inklużi pulmonite, epatite, kolite, ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insuffiċjenza adrenali, ipofisite, dijabete mellitus tat-tip 1, newropatiji, meningoencefalite, pankreatite relatati mal-immunità, u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, u kif għandhom jiġu mmaniġġjati.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Tecentriq jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti/persuni li jiehdu hsiebhom li huma mistennija jippreskrivu u jużaw Tecentriq ikollhom aċċess għal/huma pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv tat-tabib
- Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent

Il-materjal edukattiv tat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- **Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:
 - Informazzjoni rilevanti (eż. is-serjetà, is-severità, il-frekwenza, iż-żmien għal bidu, ir-riversibbiltà kif applikabbli) tat-thassib dwar is-sigurtà li ġej assoċjat mal-użu ta' Tecentriq:
 - Epatite Relatata mal-Immunità
 - Pulmonite Relatata mal-Immunità
 - Kolite Relatata mal-Immunità
 - Pankreatite Relatata mal-Immunità
 - Endokrinopatiji Relatati mal-Immunità (Dijabete Mellitus tat-Tip 1, Ipotirojdiżmu, Ipertirojdiżmu, Insuffiċjenza Adrenali u Ipofisite)
 - Newropatiji Relatati mal-Immunità (Sindrome ta' Guillain-Barre, Sindrome Majastenika/Majastenja Gravis)
 - Meningoencefalite Relatata mal-Immunità
 - Mijokardite Relatata mal-Immunità
 - Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni
 - Deskrizzjoni tas-sinjali u tas-sintomi tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità.
 - Dettalji dwar kif timminimizza t-thassib dwar is-sigurtà permezz ta' monitoraġġ u mmaniġġjar xierqa.
 - Tfakkira biex titqassam il-kartuna ta' twissija għall-pazjent lill-pazjenti kollha li qed jirċievu trattament b'Tecentriq u biex dawn jingħataw parir biex juruwha lil kull professjonist tal-kura tas-saħħa li jista' jittrattahom.
 - Tfakkira biex teduka lill-pazjenti/persuni li jiehdu hsiebhom dwar is-sintomi ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità u dwar il-htieġa li dawn jiġu rrapportati immedjatament lit-tabib.

Il-kartuna ta' twissija għall-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Introduzzjoni qasira għal atezolizumab (l-indikazzjoni u l-għan ta' din l-għodda)
- Informazzjoni li atezolizumab jista' jikkawża effetti sekondarji serji waqt jew wara t-trattament, li jehtieġ li jiġu ttrattati minnufih
- Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ewlenin tat-thassib dwar is-sigurtà li ġej u tfakkira dwar l-importanza li l-pazjenti għandhom jgħarrfu lit-tabib li jkun qed jittrattahom immedjatament jekk isseħħu sintomi, jew jekk is-sintomi jippersistu jew jaggravaw:
 - Epatite Relatata mal-Immunità
 - Pulmonite Relatata mal-Immunità
 - Kolite Relatata mal-Immunità
 - Pankreatite Relatata mal-Immunità

- Endokrinopatiji Relatati mal-Immunità (Dijabete Mellitus tat-Tip 1, Ipotirojdiżmu, Ipertirojdiżmu, Insuffiċjenza Adrenali u Ipofofite)
- Newropatiji Relatati mal-Immunità (Sindrome ta' Guillain-Barre, Sindrome Majastenika/Majastenja Gravis)
- Meningoċefalite Relatata mal-Immunità
- Mijokardite Relatata mal-Immunità
- Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni
- Messaġġ ta' twissija għall-pazjenti dwar l-importanza li jikkonsultaw lit-tabib tagħhom minnufih f'każ li jiżviluppaw xi wiehed mis-sinjali u s-sintomi elenkati u dwar l-importanza li ma jippruvawx jittrattaw lilhom infushom.
- Tfakkira biex iġġorru l-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent f'kull hin u biex juruwha lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li jistgħu jittrattawhom.
- Il-kartuna għandha thegħgeġ ukoll li l-pazjent iddaħħal id-dettalji tal-kuntatt tat-tabib u tinkludi messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkun qad jittrattaw il-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kondizzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed juża Tecentriq.
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tkompli tiġi evalwata l-effikaċja ta' atezolizumab għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-apparat urinarju avanzat lokalment jew metastatiku, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali tal-OS tal-istudju IMvigor210.	Sottomissjoni tar-riżultati tal-istudju: 30 ta' Ġunju 2019
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tkompli tiġi evalwata l-effikaċja ta' atezolizumab meta mqabbel ma' kimoterapija għat-trattament tat-tieni/tielet għażla ta' pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-apparat urinarju avanzat lokalment jew metastatiku, l-MAH għandu jissottometti s-CSR finali tal-istudju IMvigor211.	Sottomissjoni tar-riżultati tal-istudju: 31 ta' Mejju 2019
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi evalwata l-effikaċja ta' atezolizumab bħala monoterapija kontra atezolizumab flimkien ma' carboplatin/gemcitabine kontra placebo flimkien ma' cisplatin/gemcitabine f'pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-apparat urinarju avanzat lokalment jew metastatiku li huma pazjenti mhux eliġibbli u eliġibbli għall-platinum, l-MAH għandu jissottometti s-CSR finali tal-istudju IMvigor130.	Sottomissjoni tar-riżultati tal-istudju: 31 ta' Lulju 2021

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tecentriq 1,200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
atezolizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 20 mL ta' konċentrat fih 1,200 mg atezolizumab
Wara d-dilwizzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni fih madwar 4.4 mg ta' atezolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine,
glacial acetic acid,
sucrose,
polysorbate 20,
ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1,200 mg/20 mL
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawwadx il-kunjett.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1220/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tecentriq 1,200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
atezolizumab
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1,200 mg/20 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tecentriq 1,200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni atezolizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Tecentriq u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Tecentriq
3. Kif jingħata Tecentriq
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tecentriq
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tecentriq u għalxiex jintuża

X'inhu Tecentriq

Tecentriq huwa mediċina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva atezolizumab. Din tagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja antikorpi monoklonali. Antikorp monoklonali huwa tip ta' proteina maħsuba biex tagħraf u tehel ma' mira speċifika fil-ġisem.

Għalxiex jintuża Tecentriq

Tecentriq jintuża biex jittratta adulti:

- b'kanċer li jaffettwa l-bużzieqa tal-awrina u s-sistema urinarja, imsejjah karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju. Dan jintuża meta dan il-kanċer ikun:
 - infirex lejn partijiet oħra tal-ġisem
 - ħareġ mill-ġdid wara trattament preċedenti
 - jew, jekk ma tistax tirċievi trattament b'cisplatin, u t-tabib tiegħek ikun ittestja l-kanċer tiegħek u jkun sab livelli għoljin ta' proteina speċifika fil-ġisem tiegħek imsejja *death-ligand 1* iprogrammat (PD-L1 - *programmed death-ligand 1*).
- b'kanċer li jaffettwa l-pulmuni, imsejjah kanċer taċ-ċelluli mhux zġhar tal-pulmun. Dan jintuża meta dan il-kanċer ikun:
 - infirex lejn partijiet oħra tal-ġisem
 - ħareġ mill-ġdid wara trattament preċedenti.

Kif jahdem Tecentriq

Tecentriq jahdem billi jeħel ma' proteina speċifika fil-ġisem tiegħek imsejja *death-ligand 1* iprogrammat (PD-L1 - *programmed death-ligand 1*). Din il-proteina trażżan lis-sistema (tad-difiża)

immuni tal-gisem, u b'hekk tipprotegi liċ-ċelluli tal-kanċer milli jiġu attakkati miċ-ċelluli immuni. Billi jehel mal-proteina, Tecentriq jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Tecentriq

M'għandekx tinghata Tecentriq jekk:

- inti allergiku għal atezolizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Tecentriq.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Tecentriq jekk:

- għandek xi marda awtoimmuni (kondizzjoni fejn il-gisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess)
- qalulek li l-kanċer tiegħek ikun infirex għall-moħħ
- għandek storja ta' infjammazzjoni tal-pulmuni tiegħek (imsejha pulmonite)
- għandek jew kellek infezzjoni virali kronika tal-fwied, inklużi epatite B (HBV) jew epatite Ċ (HCV)
- għandek infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV) jew sindromu akkwizit ta' deficijenza fl-immunità (AIDS)
- kellek effetti sekondarji serji minhabba terapija oħra tal-antikorpi li jgħinu lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer
- inghatajt medicini biex jistimulaw is-sistema immuni tiegħek
- inghatajt medicini biex irażżnu s-sistema immuni tiegħek
- inghatajt vaċċin haj u attenwat

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Tecentriq.

Tecentriq jista' jikkawża xi effetti sekondarji li għandek tghid lit-tabib tiegħek dwarhom minnufih. Dawn jistgħu jseħhu gimgħat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi ta' hawn taht:

- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite): sintomi jistgħu jinkludu sogħla ġdida jew li qed taggrava, qtugh ta' nifs, u uġigh fis-sider
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite): sintomi jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda jew tal-ghajnejn, dardir, rimettar, fsada jew tbengil, awrina skura, u uġigh fl-istonku
- infjammazzjoni tal-intestini (kolite): sintomi jistgħu jinkludu dijarea (purgar mahlul jew artab), demm fl-ippurgar, u uġigh fl-istonku
- infjammazzjoni tat-tirojde, tal-glandoli adrenali u tal-glandola pitwitarja (ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insufficijenza adrenali jew ipofisite): sintomi jistgħu jinkludu gheja, telf ta' piż, zieda fil-piż, bidla fil-burdata, telf ta' xagħar, stitikezza, sturdament, uġigh ta' ras, zieda fl-ghatx, zieda fil-mogħdija tal-awrina u bidliet fil-vizjoni.
- dijabete tip 1, inkluż acidu fid-demm magħmul mid-dijabete (ketoacidozi dijabetika): sintomi jistgħu jinkludu thossok aktar bil-ġuħ jew bil-ghatx mis-soltu, htiega li tghaddi l-awrina aktar ta' spiss, telf ta' piż, u thossok ghajjien
- infjammazzjoni tal-moħħ (encefalite) jew infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv li jghaddi minn gos-sinla tad-dahar u l-moħħ (meningite): sintomi jistgħu jinkludu ebusija fl-ghonq, uġigh ta' ras, deni, tertir, rimettar, sensittività tal-ghajnejn għad-dawl, konfużjoni u nghan
- infjammazzjoni jew problemi tan-nervituri (newropatija): sintomi jistgħu jinkludu dgħjufija u tneħħim fil-muskoli, tingiż fl-idejn u s-saqajn

- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite): sintomi jistgħu jinkludu uġigh addominali, dardir u rimettar
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mijokardite): sintomi jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, tnaqqis fit-tolleranza tal-eżerċizzju, thossok għajjen, uġigh fis-sider, nefha fl-għekiesi jew fis-saqajn, tahbit tal-qalb irregolari, u ħass ħazin
- reazzjonijiet severi assoċjati mal-infuzjoni (avvenimenti li jseħħu waqt l-infuzjoni jew fi żmien ġurnata wara l-infuzjoni): jistgħu jinkludu deni, sirdat, qtugħ ta' nifs u fwawar.

Jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi ta' hawn fuq, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Tippruvax tikkura lilek innifsek b'mediċini oħra. It-tabib tiegħek jista':

- Jagħtik mediċini oħra biex jipprevjeni komplikazzjonijiet u jnaqqas s-sintomi.
- Itawwal iż-żmien qabel jagħtik id-doża li jmisssek ta' Tecentriq.
- Iwaqqaf it-trattament tiegħek b'Tecentriq.

Testijiet u kontrolli

Qabel it-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jiċċekkja s-sahħa ġenerali tiegħek. Inti se jkollok ukoll testijiet tad-demmm matul it-trattament tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tingħata lil tfal jew adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena. Dan għaliex l-effetti ta' Tecentriq f'dan il-grupp ta' età mhumiex magħrufa.

Mediċini oħra u Tecentriq

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' tikseb mingħajr riċetta, inkluzi mediċini mill-ħxejjex.

Tqala u kontraċezzjoni

- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
- M'intix se tingħata Tecentriq jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jqisx dan neċessarju. Dan għaliex l-effett ta' Tecentriq f'nisa tqal mhuwiex magħruf - huwa possibbli li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek.
- Jekk tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva;
 - waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Tecentriq u
 - għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża.
- Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Tecentriq għid lit-tabib tiegħek.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk Tecentriq jgħaddix fil-halib tas-sider. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew jekk għandekx twaqqaf it-trattament b'Tecentriq.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tecentriq għandu effett zghir fuq il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok għajjen, issuqx u tużax magni qabel thossok aħjar.

3. Kif jingħata Tecentriq

Inti se tingħata Tecentriq minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer fi sptar jew klinika.

Kemm jinghata Tecentriq

Id-doża rakkomandata hija 1,200 milligrammi (mg) kull tliet ġimghat.

Kif jinghata Tecentriq

Tecentriq jinghata bħala dripp fil-vina (infużjoni fil-vini).

L-ewwel infużjoni tiegħek se tinghata fuq medda ta' 60 minuta.

- It-tabib tiegħek se jimmonitorjak b'attenzjoni matul l-ewwel infużjoni.
- Jekk ma jkollokx reazzjoni għall-infużjoni matul l-ewwel infużjoni, l-infużjonijiet ta' wara se jinghatawlek fuq perjodu ta' 30 minuta.

Kemm idum it-trattament

It-tabib tiegħek se jkompli jagħtik Tecentriq sakemm ma tibqax tibbenefika aktar minnu. Madankollu, jista' titwaqqaf jekk l-effetti sekondarji jsiru problematiċi wisq.

Jekk tiflef doża ta' Tecentriq

Jekk tiflef appuntament, għamel iehor minnufih. Biex it-trattament ikun kompletament effettiv, huwa importanti hafna li tkompli tiehu l-infużjonijiet.

Jekk tieqaf tircievi Tecentriq

Twaqqafx it-trattament b'Tecentriq sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Dan għaliex jekk twaqqaf it-trattament tista' twaqqaf l-effett tal-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji ta' hawn taht jew jekk dawn jaggravaw. Dawn jistghu jsehhu ġimghat jew xhur wara l-ahhar doża tiegħek. Tippruvax tikkura lilek innifsek b'medicini ohra.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati fi provi kliniċi b'Tecentriq:

Komuni hafna: jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10

- deni
- dardir
- rimettar
- thossok għajjen/a hafna u bla ebda enerġija (għeja kbira)
- nuqqas ta' enerġija
- ħakk fil-ġilda
- dijarea
- uġiġħ fil-ġogi
- raxx
- telf ta' aptit
- qtugh ta' nifs

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10

- infjammazzjoni tal-pulmun

- livelli baxxi ta' ossiġnu li jistgħu jikkawżaw qtuġh ta' nifs bħala konsegwenza ta' pulmuni infjammati (pulmonite)
- uġiġh fl-istonku
- zieda fl-enzimi tal-fwied (muriġa mit-testijiet) - tista' tkun sinjal ta' fwied infjammat
- diffikultà biex tibra'
- testijiet tad-demmi li juru livelli baxxi ta' potassium (ipokalimġa) jew ta' sodium (iponatrimġa)
- pressjoni baxxa
- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (ipotirojdiżmu)
- reazzjoni allergika (reazzjoni relatata mal-infuzjoni jew sensitività eċċessiva)
- marda tixbah lill-influwenza
- uġiġh fil-muskoli u l-ghadam
- sirdat
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed (ipertirojdiżmu)
- infjammazzjoni tal-imsaren
- għadd ta' plejlits baxx, li jista' jżid il-probabbiltà li titbengel jew li johroġlok id-demmi
- imnieher imblokkat (kongestjoni fl-imnieher)

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- infjammazzjoni tal-fwied
- infjammazzjoni tal-frixa
- tneħħim jew paralisi - dawn jistgħu jkunu sinjali tas-sindrome ta' Guillain-Barré
- infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv li jgħaddi minn ġos-sinla tad-dahar u l-moħħ
- livelli baxxi ta' ormoni adrenali
- dijabete tip 1
- livelli għolja ta' lipase - jista' jkun sinjal ta' infjammazzjoni tal-frixa (osservati fit-testijiet tad-demmi)

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000

- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb
- infjammazzjoni tal-moħħ
- majastenġa gravis - marda li tista' tikkawża dgħjufiġa fil-muskoli
- infjammazzjoni tal-glandola pitwitarġa li tinsab fil-baži tal-moħħ
- livelli għolja ta' amylase - jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-frixa (osservati fit-testijiet tad-demmi)

Jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarġi ta' hawn fuq jew jekk dawn imorru għall-aġħar, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Rappurtar tal-effetti sekondarġi

Jekk ikollok xi effett sekondarġu, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarġu possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarġi direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiġi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarġi tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediġina.

5. Kif taħzen Tecentriq

Tecentriq se jkun maħżun mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew klinika. Id-dettalġi tal-ħażna huma kif ġej:

- Żomm din il-mediġina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediġina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunġett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi frigiġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tinzamm aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 8 sigħat f'temperatura ambjentali.
- Tużax jekk din il-medicina tkun imdardra, ikollha bidla fil-kulur jew ikun fiha xi fram.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tecentriq

- Is-sustanza attiva hi atezolizumab. Kull mL fih 60 mg ta' atezolizumab. Kull kunjett fih 1,200 mg ta' atezolizumab (f'20 mL).
- Is-sustanzi l-oħra huma L-histidine, glacial acetic acid, sucrose, polysorbate 20 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Tecentriq u l-kontenut tal-pakkett

Tecentriq huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Huwa likwidu ċar, mingħajr kulur sa kemmxejn safrani.

Tecentriq huwa disponibbli f'pakkett li fih kunjett tal-ħgieg wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Istruzzjonijiet għad-dilwazzjoni

Għandhom jingibdu għoxrin mL ta' konċentrat ta' Tecentriq mill-kunjett u dawn għandhom jiġu dilwiti f'borża tal-infużjoni ta' 250 mL tal-PVC, tal-polyethylene (PE) jew tal-polyolefin li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Wara d-dilwizzjoni, mL wiehed ta' soluzzjoni għandu jkun fih bejn wiehed u ieħor 4.4 mg ta' Tecentriq (1,200 mg/270 mL). Sabiex tiġi evitata formazzjoni ta' raġħwa l-borża għandha tingħaleb ta' taħt fuq bil-mod biex tħallat is-soluzzjoni. Ladarba l-infużjoni tiġi ppreparata din għandha tingħata immedjatament.

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel ma jingħataw. Jekk ikun osservat frak jew bidla fil-kulur, is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża.

Ma giet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn Tecentriq u boroż tal-infużjoni fil-vina b'ucuh f'kuntatt mal-prodott tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-polyethylene (PE) jew tal-polyolefin (PO). Barra minn hekk, ma giet osservata l-ebda inkompatibbiltà mar-rit tal-filtru fil-pajp magħmula minn polyethersulfone jew polysulfone, u settijiet tal-infużjoni u għajnuniet ohra għall-infużjoni magħmula minn PVC, PE, polybutadiene, jew polyetherurethane. L-użu ta' riti tal-filtru fil-pajp huwa fakultattiv.

Soluzzjoni dilwita

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal mhux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 24 siegħa f'temperatura ta' ≤ 30 °C mill-hin tal-preparazzjoni.

Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 8 sigħat f'temperatura ambjentali (≤ 25 °C).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tecentriq huwa għal użu fil-vini. Infużjonijiet ta' Tecentriq m'għandhomx jingħataw bħala *push* jew *bolus* fil-vini.

Id-doża inizjali ta' Tecentriq għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk l-ewwel infużjoni tkun ittollerata l-infużjonijiet sussegwenti kollha jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.