

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecentriq 1200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 1200 mg atezolizumab*.

Etter fortykning (se pkt. 6.6) inneholder én ml oppløsning omtrent 4,4 mg atezolizumab.

*Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Atezolizumab produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til svakt gulaktig væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tecentriq som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC):

- etter tidligere platinaholdig kjemoterapi, eller
- som ikke anses som egnet for cisplatin, og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$ (se pkt. 5.1).

Tecentriq som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi. Pasienter med EGFR aktiverende mutasjoner eller ALK-positive tumormutasjoner bør også ha mottatt målrettet behandling før de mottar Tecentriq (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tecentriq skal initieres og overvåkes av lege med erfaring innen kreftbehandling.

Dosering

Den anbefalte dosen av Tecentriq er 1200 mg administrert intravenøst hver tredje uke.

PD-L1-testing for pasienter med UC

Pasienter med tidlig ubehandlet UC bør få behandling basert på uttrykk av PD-L1 i tumor bekreftet ved en validert test (se pkt. 5.1).

Behandlingsvarighet

Det anbefales at pasienter behandles med Tecentriq inntil det ikke lenger har klinisk nytteverdi (se pkt. 5.1) eller til uhåndterbar toksisitet.

Forsinket eller uteblitt dose

Dersom en planlagt dose uteblir, bør den administreres så snart som mulig. Det anbefales å ikke vente til neste planlagte dose. Tidspunktene for administrering må justeres for å opprettholde et 3-ukers intervall mellom dosene.

Dosejusteringer under behandlingen

Dosereduksjoner av Tecentriq anbefales ikke.

Forsinket dose eller seponering (se også pkt. 4.4 og 4.8)

Tabell 1: Anbefalt dosejustering for Tecentriq

Immunrelatert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Pneumonitt	Grad 2	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag
	Grad 3 eller 4	Seponer Tecentriq permanent
Hepatitt	Grad 2: (ALAT eller ASAT > 3 til $5 \times$ øvre normalgrense [ULN]) <i>eller</i> blodbilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN)	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag
	Grad 3 eller 4: (ALAT eller ASAT $> 5 \times$ ULN) <i>eller</i> blodbilirubin $> 3 \times$ ULN)	Seponer Tecentriq permanent
Kolitt	Grad 2 eller 3 diaré (økning til ≥ 4 avføringer/dag over baseline) <i>eller</i> symptomatisk kolitt	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag
	Grad 4 diaré eller kolitt (livstruende, rask intervensjon indisert)	Seponer Tecentriq permanent

Immunrelatert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Hypotyreose eller hypertyreose	Symptomatisk	Hold tilbake Tecentriq <i>Hypotyreose:</i> Behandlingen kan gjenopptas når symptomene kontrolleres med hormonsubstitusjonsbehandling for thyreoidea og TSH-nivået synker <i>Hypertyreose:</i> Behandlingen kan gjenopptas når symptomene kontrolleres med antityreoid legemidler, og thyreoideafunksjonen forbedres
	Binyrebarksvikt	Symptomatisk
Hypofysitt	Grad 2 eller 3	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag, og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling
	Grad 4	Seponer Tecentriq permanent
Diabetes mellitus type 1	Grad 3 eller 4 hyperglykemi (fastende glukose > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l)	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når metabolsk kontroll oppnås med insulinbehandling
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 1 eller 2	Reduser infusjonshastigheten eller avbryt. Behandlingen kan gjenopptas når symptomene har gått over.
	Grad 3 eller 4	Seponer Tecentriq permanent
Utslett	Grad 3	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når utslettet er borte og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag
	Grad 4	Seponer Tecentriq permanent

Immunrelatert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Myastenisk syndrom/myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom og meningoencefalitt	Alle grader	Seponer Tecentriq permanent
Pankreatitt	Grad 3 eller 4 forhøyede nivåer av serumamylase eller -lipase (> 2 x ULN) eller grad 2 eller 3 pankreatitt	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når nivåene av serumamylase og -lipase forbedres til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker, eller symptomene på pankreatitt er borte og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag
	Grad 4 eller enhver grad av tilbakevendende pankreatitt	Seponer Tecentriq permanent
Myokarditt	Grad 2	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når symptomene forbedres til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag
	Grad 3 og 4	Seponer Tecentriq permanent
Andre immunrelaterte bivirkninger	Grad 2 eller grad 3	Hold tilbake inntil bivirkninger reduseres til grad 0-1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer Tecentriq permanent (unntatt endokrinopatiser som er kontrollert med hormonsubstitusjon)

Merk: Toksisitetsgraderingene er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event, Versjon 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

Pasienter som behandles med Tecentriq må gis et pasientkort og informeres om risikoen ved Tecentriq (se også pakningsvedlegget).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Tecentriq hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er ingen dosejustering av Tecentriq nødvendig for pasienter ≥ 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er ingen dosejustering nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrensede til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er ingen dosejustering nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Tecentriq har ikke blitt studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus ≥ 2

Pasienter med ECOG funksjonsstatus ≥ 2 ble ekskludert fra de kliniske studiene på NSCLC og andrelinjebehandling mot UC (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Tecentriq er til intravenøs bruk. Infusjonene må ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.

Startdosen med Tecentriq skal administreres over en periode på 60 minutter. Dersom den første infusjonen tolereres godt kan alle påfølgende infusjoner administreres over en periode på 30 minutter.

For instruksjoner vedrørende fortykning og håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor atezolizumab eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler skal produktnavnet og produktionsnummeret til det administrerte legemidlet registreres (eller oppgis) tydelig i pasientjournalen.

De fleste immunrelaterte bivirkninger som oppstod under behandling med atezolizumab var reversible ved seponering av atezolizumab og oppstart av kortikosteroider og/eller støttebehandling.

Immunrelaterte bivirkninger som påvirker mer enn et kroppssystem er observert. Immunrelaterte bivirkninger forårsaket av atezolizumab kan forekomme etter den siste dosen med atezolizumab.

Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger bør det gjøres grundig evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen bør atezolizumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Ved bedring til grad ≤ 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. For pasienter hvor immunrelaterte bivirkninger ikke kan kontrolleres med systemiske kortikosteroider kan det, basert på begrensede data fra kliniske studier, vurderes å administrere andre systemiske immunsuppressiva.

Atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver tilbakevendende immunrelatert bivirkning av grad 3 og ved enhver immunrelatert bivirkning av grad 4, med unntak av endokrinopatier som kontrolleres med hormonsubstitusjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunrelatert pneumonitt

Det er observert tilfeller av pneumonitt, inkludert fatale tilfeller, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt.

Ved grad 2 pneumonitt, bør behandling med atezolizumab holdes tilbake og behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivallenter bør innledes. Hvis symptomene bedres til \leq grad 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandling med atezolizumab kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til \leq grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivallenter per dag. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller 4 pneumonitt.

Immunrelatert hepatitt

Det er observert tilfeller av hepatitt, noen med fatalt utfall, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på hepatitt.

Aspartat-aminotransferase (ASAT), alanin-aminotransferase (ALAT) og bilirubin bør overvåkes før oppstart av behandling, periodisk under behandling med atezolizumab, samt som indisert ut ifra klinisk evaluering.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake hvis en grad 2 hendelse (ALAT eller ASAT > 3 til $5 \times$ ULN eller blodbilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN) vedvarer i mer enn 5 til 7 dager, og behandling med 1 til 2 mg/kg/dag med prednisonkvivalenter bør innledes. Hvis hendelsen bedres til \leq grad 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned.

Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til \leq grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonkvivalenter per dag. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3- eller grad 4-hendelser (ALAT eller ASAT $> 5,0 \times$ ULN eller blodbilirubin $> 3 \times$ ULN).

Immunrelatert kolitt

Det er observert tilfeller av diaré eller kolitt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på kolitt.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved grad 2 eller 3 diaré (økning til ≥ 4 avføringer/dag over baseline) eller kolitt (symptomatisk). Hvis symptomene ved grad 2 diaré eller kolitt vedvarer i > 5 dager eller kommer tilbake, bør behandling med 1 til 2 mg/kg/dag med prednison eller tilsvarende innledes. Ved grad 3 diaré eller kolitt bør behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende) innledes. Etter symptombedring bør behandling med 1 til 2 mg/kg/dag med prednisonkvivalenter startes opp. Hvis symptomene bedres til \leq grad 1, bør kortikosteroidene trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til \leq grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonkvivalenter per dag. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 4 (livstruende, rask intervensjon indisert) diaré eller kolitt.

Immunrelaterte endokrinopatii

Det er observert hypotyreose, hypertyreose, binyrebarksvikt, hypofysitt og diabetes mellitus type 1, inkludert diabetisk ketoacidose, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på endokrinopatii. Tyreoideafunksjon bør overvåkes før oppstart av, og periodisk under behandling med atezolizumab. Egnet behandling av pasienter med unormale tyreoideafunksjonstester ved baseline bør vurderes.

Asymptomatiske pasienter med unormale tyreoideafunksjonstester kan få atezolizumab. Ved symptomatisk hypotyreose bør atezolizumab holdes tilbake og hormonsubstitusjonsbehandling for tyreoidea innledes ved behov. Isolert hypotyreose kan kontrolleres med substitusjonsbehandling og uten kortikosteroider. Ved symptomatisk hypertyreose skal atezolizumab holdes tilbake, og et antityroid legemiddel innledes ved behov. Når symptomene er under kontroll og tyreoideafunksjonen bedret, kan behandling med atezolizumab gjenopptas.

Ved symptomatisk binyrebarksvikt bør atezolizumab holdes tilbake, og behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag med metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonkvivalenter. Hvis symptomene bedres til \leq grad 1, bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandlingen kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til \leq grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er

reduisert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling (hvis nødvendig).

Ved grad 2 eller grad 3 hypofysitt bør atezolizumab holdes tilbake og behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes.

Hormonsubstitusjon bør initieres etter behov. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivivalenter. Hvis symptomene bedres til \leq grad 1, bør kortikosteroidene trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandlingen kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til \leq grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling (hvis nødvendig). Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 4 hypofysitt.

Insulinbehandling bør innledes ved diabetes mellitus type 1. Atezolizumab bør holdes tilbake ved \geq grad 3 hyperglykemi (fastende glukose > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l). Hvis metabolsk kontroll oppnås med insulinbehandling, kan behandlingen med atezolizumab gjenopptas.

Immunrelatert meningoencefalitt

Det er observert meningoencefalitt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på meningitt eller encefalitt.

Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver grad av meningitt eller encefalitt. Behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag med metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1-2 mg/kg/dag prednisonequivivalenter.

Immunrelaterte nevropatier

Det ble observert myastenisk syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom, som kan være livstruende, hos pasienter som fikk atezolizumab. Pasienter bør overvåkes for symptomer på motorisk og sensorisk nevropati.

Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver grad av myastenisk syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom. Innledning av systemiske kortikosteroider (i en dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivivalenter) bør vurderes.

Immunrelatert pankreatitt

Det er observert pankreatitt, inkludert økt nivå av serumamylase og serumlipase, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes nøye for tegn og symptomer som tyder på akutt pankreatitt.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved \geq grad 3 økning i nivået av serumamylase eller -lipase ($> 2 \times$ ULN) eller grad 2 eller 3 pankreatitt. Behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag med metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivivalenter. Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas når nivåene av serumamylase og -lipase bedres til \leq grad 1 innen 12 uker, eller symptomene på pankreatitt har gått over og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag. Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 4 eller enhver grad av tilbakevendende pankreatitt.

Immunrelatert myokarditt

Det er observert myokarditt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på myokarditt.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved grad 2 myokarditt og det bør settes i gang behandling med systemiske kortikosteroider med en dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisonekvivalenter. Behandling med atezolizumab kan gjenopptas dersom hendelsen bedres til \leq grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til \leq 10 mg prednisonekvivalenter per dag. Behandling med atezolizumab må seponeres permanent ved grad 3 eller 4 myokarditt.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er sett i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Infusjonshastigheten bør reduseres eller behandlingen avbrytes hos pasienter med infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 1 eller 2. Atezolizumab bør seponeres permanent hos pasienter med infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 3 eller 4. Pasienter med infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 1 eller 2 kan fortsette å få atezolizumab under nøye overvåkning. Premedisinering med antipyretikum og antihistaminer kan vurderes.

Pasienter som ble ekskludert fra kliniske studier

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: tidligere autoimmun sykdom, tidligere pneumonitt, aktiv hjernemetastase, HIV, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon. Pasienter som hadde fått en levende, svekket vaksine innen 28 dager før inklusjon, systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsupprimerende legemidler innen 2 uker før inklusjon i studien ble ekskludert fra kliniske studier.

Pasienter med funksjonsstatus ≥ 2 ved baseline ble ekskludert (bortsett fra studie GO29293 [IMvigor210] kohort 1 som inkluderte pasienter med urotelialt karsinom som var uegnet for cisplatin og tillot en funksjonsstatus ≥ 2 ved baseline) (se pkt. 5.1).

I mangel av data bør atezolizumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene, etter nøye evaluering av nytte/risiko-balansen for pasienten.

Bruk av atezolizumab ved urotelialt karsinom hos tidligere ubehandlede pasienter hvor cisplatin anses som uegnet.

Generelt var baseline- og prognostiske sykdomskarakteristika hos studiepopulasjonen i IMvigor210 kohort 1 tilsvarende for pasienter i klinisk setting som ville anses som uegnede for cisplatin, men egnede for kombinasjonsbehandling med karboplatinbasert kjemoterapi. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for undergruppen av pasienter hvor enhver kjemoterapi er uegnet, og atezolizumab bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene, etter nøye evaluering av potensiell nytte og risiko på individuell basis.

Pasientkort

Alle som forskriver Tecentriq må være kjent med Legeinformasjonen og Retningslinjer for behandling. Forskriveren må diskutere risikoen av behandling med Tecentriq med pasienten. Pasienten vil få tildelt pasientkortet og gis beskjed om å ha kortet med seg til enhver tid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med atezolizumab. Ettersom atezolizumab fjernes fra sirkulasjonen via katabolisme forventes ingen metabolske interaksjoner mellom legemidler.

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva bør unngås før oppstart med atezolizumab. Dette fordi de potensielt kan interferere med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten til atezolizumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes til å behandle immunrelaterte bivirkninger etter oppstart med atezolizumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under og i 5 måneder etter avsluttet behandling med atezolizumab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av atezolizumab hos gravide kvinner. Ingen studier på utvikling og reproduksjon ble utført med atezolizumab. Studier har vist at hemming av PD-L1/PD-1-signalveien i murine dyremodeller kan føre til immunrelatert frastøtning av fosteret, og føre til fosterdød (se pkt. 5.3). Disse resultatene indikerer en potensiell risiko, basert på virkningsmekanismen, for at administrering av atezolizumab under graviditet kan skade fosteret, inkludert økt frekvens av abort eller dødfødsel.

Humant immunoglobulin G1 (IgG1) er kjent for å krysse placentabarrieren. Ettersom atezolizumab er et IgG1, kan det potensielt overføres fra moren til fosteret.

Atezolizumab skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med atezolizumab nødvendig.

Amming

Det er ukjent om atezolizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Atezolizumab er et monoklonalt antistoff og forventes å være til stede i den første melken, og deretter i små mengder. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Tecentriq skal avsluttes.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelige angående den mulige effekten av atezolizumab på fertilitet. Det er ikke utført noen studier på reproduksjons- og utviklingstoksitet med atezolizumab. Basert på en 26-ukers gjentatt-dose toksisitetstudie, påvirket atezolizumab menstruasjonssyklus ved en estimert AUC omtrent 6 ganger AUC hos pasienter som får den anbefalte dosen. Denne effekten var reversibel (se pkt. 5.3). Det var ingen påvirkning på reproduksjonsorganene hos hanner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tecentriq har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever fatigue bør frarådes å kjøre bil og bruke maskiner inntil symptomene avtar (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av Tecentriq er basert på samlede data fra 2160 pasienter med metastatisk UC og NSCLC. De vanligste bivirkningene var fatigue (35,4 %), nedsatt appetitt (25,5 %), kvalme (22,9 %), dyspné (21,8 %), diaré (18,6 %), utslett (18,6 %), pyreksi (18,3 %), oppkast (15,0 %), artralgi (14,2 %), asteni (13,8 %) og kløe (11,3 %).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er listet opp nedenfor etter MedDRAs organklassesystem (SOC) og frekvenskategorier. Følgende frekvenskategorier er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre

vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert med synkende alvorlighet.

Tabell 2: Oppsummering av bivirkninger som forekommer hos pasienter behandlet med Tecentriq i kliniske studier

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	overfølsomhet
Endokrine sykdommer	
Vanlige	hypotyreose ^a , hypertyreose ^b
Mindre vanlige	diabetes mellitus ^c , binyrebarksvikt ^d
Sjeldne	hypofysitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	nedsatt appetitt
Vanlige	hypokalemi, hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige	Guillain-Barrés syndrom ^e , ikke-infeksiøs meningitt ^f
Sjeldne	ikke-infeksiøs encefalitt ^g , myastenisk syndrom ^h
Hjertesykdommer	
Sjeldne	myokarditt ^h
Karsykdommer	
Vanlige	hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	dyspné
Vanlige	pneumonitt ⁱ , hypoksi, nesetetthet
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	kvalme, oppkast, diaré
Vanlige	magesmerter, kolitt ^j , dysfagi
Mindre vanlige	pankreatitt ^k , økt lipase
Sjeldne	økt amylase
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	økt ASAT, økt ALAT
Mindre vanlige	hepatitt ^l
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	utslett ^m , kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	artralgi
Vanlige	muskel- og skjelettsmerter

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	pyreksi, fatigue, asteni
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon, influensalignende sykdom, frysninger

^a Inkluderer rapporter om hypotyreose, økt thyreoideastimulerende hormon i blod, tyreoiditt, nedsatt thyreoideastimulerende hormon i blod, myksødem, unormal thyreoideafunksjonstest, akutt tyreoiditt og nedsatt tyroksin.

^b Inkluderer rapporter om hypertyreose, økt thyreoideastimulerende hormon i blod, tyreoiditt, nedsatt thyreoideastimulerende hormon i blod, endokrin oftalmopati, eksoftalmus, unormal thyreoideafunksjonstest, akutt tyreoiditt og nedsatt tyroksin.

^c Inkluderer rapporter om diabetes mellitus og diabetes mellitus type 1.

^d Inkluderer rapporter om binyrebarksvikt, primær binyrebarksvikt og Addisons sykdom.

^e Inkluderer rapporter om Guillain-Barrés syndrom og demyeliniserende polynevropati.

^f Inkluderer rapporter om meningitt.

^g Inkluderer rapporter om encefalitt.

^h Rapportert i studier hos andre enn pasienter med metastatisk UC og NSCLC. Frekvensen er basert på eksponering hos 8000 pasienter på tvers av alle kliniske studier med atezolizumab.

ⁱ Inkluderer rapporter om pneumonitt, lungeinfiltrasjon, bronkiolitt, interstitiell lungesykdom og strålepneumonitt.

^j Inkluderer rapporter om kolitt, autoimmun kolitt, iskemisk kolitt og mikroskopisk kolitt.

^k Inkluderer rapporter om pankreatitt og akutt pankreatitt.

^l Inkluderer rapporter om autoimmun hepatitt, hepatitt og akutt hepatitt.

^m Inkluderer rapporter om akne, eksem, erytem, øyelokkserytem, erythema multiforme, eksfoliativ utslett, øyelokksutslett, follikulitt, furunkel, dermatitt, akneiform dermatitt, allergisk dermatitt, bulløs dermatitt, eksfoliativ dermatitt, legemiddelutløst utslett, palmar-plantar erytrodysese, utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makuløst utslett, makulopapulært utslett, papuløst utslett, papuloskvamøst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, seboreisk dermatitt, hudavskalling, hudtoksisitet, hudsår, toksisk huderupsjon.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data for følgende klinisk viktige bivirkninger er basert på eksponering for atezolizumab i kliniske studier (se pkt. 5.1). Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunrelatert pneumonitt

Forekomsten av pneumonitt hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var 3,1 % (68/2160). Blant de 68 pasientene var ett tilfelle fatalt. Median tid til utbrudd var 3,5 måneder (varierte fra 3 dager til 20,5 måneder). Median varighet var 1,5 måneder (varierte fra 0 dager til 15,1+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Pneumonitt medførte seponering av atezolizumab hos 10 pasienter (0,5 %). Pneumonitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 1,6 % (34/2160) av pasientene som fikk atezolizumab.

Immunrelatert hepatitt

Forekomsten av hepatitt hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var 0,3 % (7/2160). Median tid til utbrudd var 1,1 måneder (varierte fra 9 dager til 7,9 måneder). Median varighet var 1 måned (varierte fra 9 dager til 1,9+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Hepatitt førte til seponering av atezolizumab hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Hepatitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,2 % (5/2160) av pasientene som fikk atezolizumab.

Immunrelatert kolitt

Forekomsten av kolitt hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var 1,1 % (23/2160). Median tid til utbrudd var 4 måneder (varierte fra 15 dager til 15,2 måneder). Median varighet var 1,4 måneder (varierte fra 3 dager til 17,8+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Kolitt medførte seponering av atezolizumab hos 5 pasienter (0,2 %). Kolitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,5 % (10/2160) av pasientene som fikk atezolizumab.

Immunrelaterte endokrinopatii

Forekomsten av hypotyreoese hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var 4,7 % (101/2160). Median tid til utbrudd var 5,5 måneder (varierte fra 15 dager til 31,3 måneder). Forekomsten av hypertyreoese hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var 1,7 % (36/2160). Median tid til utbrudd var 3,5 måneder (varierte fra 21 dager til 31,3 måneder).

Forekomsten av binyrebarksvikt hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var 0,3 % (7/2160). Median tid til utbrudd var 5,7 måneder (varierte fra 3 dager til 19 måneder). Binyrebarksvikt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,3 % (6/2160) av pasientene som fikk atezolizumab.

Forekomsten av hypofysitt hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var < 0,1 % (1/2160). Tid til utbrudd hos denne pasienten var 13,7 måneder.

Forekomsten av diabetes mellitus hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var 0,3 % (6/2160). Tid til utbrudd varierte fra 3 dager til 6,5 måneder. Diabetes mellitus medførte seponering av atezolizumab hos 1 pasient (< 0,1 %).

Immunrelatert meningoencefalitt

Forekomsten av meningitt hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var 0,1 % (3/2160). Tid til utbrudd varierte fra 15 til 16 dager. Alle tre pasientene måtte behandles med kortikosteroider og seponere atezolizumab.

Forekomsten av encefalitt hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var < 0,1 % (2/2160). Tid til utbrudd var 14 og 16 dager. Encefalitt førte til seponering av atezolizumab hos 1 pasient (< 0,1 %). Encefalitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos < 0,1 % (1/2160) av pasientene som fikk atezolizumab.

Immunrelaterte nevropatier

Forekomsten av Guillain-Barrés syndrom og demyeliniserende polynevropati, hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var 0,2 % (5/2160). Median tid til utbrudd var 7 måneder (varierte fra 18 dager til 8,1 måneder). Median varighet var 4,6 måneder (0+ dager til 8,3+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Guillain-Barrés syndrom førte til seponering av atezolizumab hos 1 pasient (< 0,1 %). Guillain-Barrés syndrom som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos < 0,1 % (2/2160) av pasientene som fikk atezolizumab.

Myastenisk syndrom

Forekomsten av myasthenia gravis hos pasienter på tvers av alle kliniske studier med atezolizumab for flere tumortyper var < 0,1 % (4/6000). Tid til utbrudd varierte fra 20 dager til 4 måneder. Alle 4 pasientene seponerte atezolizumab. Myastenisk syndrom/myasthenia gravis som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos < 0,1 % (3/6000) av pasientene som fikk atezolizumab.

Immunrelatert pankreatitt

Forekomsten av pankreatitt, inkludert økt amylase og økt lipase, hos pasienter som fikk atezolizumab for metastatisk UC eller NSCLC var 0,5 % (10/2160). Median tid til utbrudd var 5,5 måneder (varierte fra 9 dager til 16,9 måneder). Median varighet var 19 dager (varierte fra 3 dager til 11,2 måneder; + betegner en sensurert verdi). Pankreatitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos < 0,1 % (2/2160) av pasientene som fikk atezolizumab.

Immunrelatert myokarditt

Forekomsten av myokarditt hos pasienter på tvers av alle kliniske studier med atezolizumab for flere tumortyper var < 0,1 % (2/8000). Tid til utbrudd var 18 og 33 dager. Begge pasientene måtte behandles med kortikosteroider og atezolizumab ble seponert.

Immunogenisitet

I IMvigor210-studien testet 43,9 % av pasientene positivt for anti-atezolizumab-antistoffer (ATA) ved ett eller flere tidspunkt under behandlingen. I OAK-studien (GO28915) var forekomsten av ATA

under behandling på 30,4 %. Generelt virket ikke ATA-positivitet å ha noen klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet.

Det er ingen tilgjengelige data som gjør det mulig å trekke konklusjoner rundt noen mulig effekt av nøytraliserende antistoffer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ikke informasjon om overdosering med atezolizumab.

Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: [ennå ikke tildelt](#)

Virkningsmekanisme

Programmert celledød ligand-1 (PD-L1) kan uttrykkes på tumorceller og/eller tumorinfiltrerende immunceller og slik bidra til å hemme antitumor immunresponsen i tumorens mikromiljø. Når PD-L1 bindes til PD-1- og B7.1-reseptorene som befinner seg på T-celler og antigenpresenterende celler, undertrykkes cytotoxisk T-celleaktivitet, T-celleproliferasjon og cytokinproduksjon.

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å inducere antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet. Atezolizumab berører ikke PD-L2/PD-1-interaksjonen, og lar PD-L2/PD-1-medierte inhibitoriske signaler vedvare.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandlingsvarighet

For tidligere ubehandlede pasienter var det tillatt å behandle med Tecentriq frem til sykdomsprogresjon.

For tidligere behandlede pasienter i de pivotale studiene, var det tillatt å behandle med Tecentriq frem til tap av klinisk nytte, definert etter følgende kriterier:

- Fravær av tegn og symptomer (inkludert forverring av laboratorieverdier [f.eks. nyoppstått eller forverret hyperkalsemi]) som indikerer klar sykdomsprogresjon
- Ingen nedgang i ECOG funksjonsstatus
- Fravær av tumorprogresjon på kritiske anatomiske steder (f.eks. leptomeningeal sykdom) som ikke enkelt kan behandles og stabiliseres med medisinske intervensjoner i henhold til protokollen før neste dosering
- Bevis på klinisk nytte, som vurdert av utprøver

Urotelialt karsinom

IMvigor211 (GO29294): En randomisert studie hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi

En åpen, internasjonal, multisenter, randomisert fase III-studie, IMvigor211, ble utført for å undersøke effekt og sikkerhet av atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi (utprøvers valg av vinflunin, docetaxel eller paklitaxel) hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som hadde sykdomsprogresjon under eller etter et platinaholdig regime. Denne studien ekskluderte pasienter som tidligere hadde hatt autoimmun sykdom, aktive eller kortikosteroid-avhengige hjernemetastaser, fått levende svekkede vaksiner innen 28 dager før inklusjon eller fått administrert systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsuppressive legemidler innen 2 uker før inklusjon. Tumorvurderinger ble utført hver 9. uke de første 54 ukene og deretter hver 12. uke. Tumorprøver ble prospektivt evaluert for PD-L1-ekspresjon i tumorinfiltrerende immunceller (IC) og resultatene ble brukt til å definere undergruppene av PD-L1-ekspresjon for analysene beskrevet nedenfor.

Totalt 931 pasienter ble inkludert. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få enten atezolizumab eller kjemoterapi. Randomiseringen ble stratifisert etter kjemoterapi (vinflunin versus taksan), PD-L1-ekspresjonsstatus i IC (< 5 % versus \geq 5 %), antall prognostiske risikofaktorer (0 versus 1-3) og levermetastaser (ja versus nei). Prognostiske risikofaktorer inkluderte tid fra tidligere kjemoterapi på < 3 måneder, ECOG funksjonsstatus > 0 og hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab ble gitt i en fast dose på 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke. Ingen dosereduksjon av atezolizumab var tillatt. Pasientene ble behandlet til tap av klinisk nytte som vurdert av utprøver eller uakseptabel toksisitet. Vinflunin ble gitt 320 mg/m² ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Paklitaxel ble gitt 175 mg/m² ved intravenøs infusjon over 3 timer på dag 1 av hver 3-ukers syklus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Docetaxel ble gitt 75 mg/m² ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. For alle behandlede pasienter var median behandlingsvarighet 2,8 måneder for atezolizumab-armen, 2,1 måneder for vinflunin- og paklitaxel-armene og 1,6 måneder for docetaxel-armen.

Demografiske og sykdomskarakteristika ved baseline for den primære analysepopulasjonen var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 67 år (varierte fra 31 til 88) og 77,1 % av pasientene var menn. De fleste pasientene var hvite (72,1 %), 53,9 % av pasientene i kjemoterapiarmen fikk vinflunin, 71,4 % av pasientene hadde minst én dårlig prognostisk risikofaktor og 28,8 % hadde levermetastaser ved baseline. ECOG funksjonsstatus ved baseline var 0 (45,6 %) eller 1 (54,4 %). Primærtumor var i blæren for 71,1 % av pasientene. 25,4 % av pasientene hadde urotelialt karsinom i øvre del av urinveiene. 24,2 % av pasientene fikk kun tidligere platinaholdig adjuvant eller neoadjuvant terapi og progredierte innen 12 måneder.

Det primære effektendepunktet for IMvigor211 er totaloverlevelse (OS). Sekundære effektendepunkter evaluert etter utprøvervurdert Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 er objektiv responsrate (ORR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og varighet av respons (DOR). Sammenligninger med henblikk på OS mellom behandlingsarmen og kontrollarmen innen populasjonene IC2/3, IC1/2/3 og ITT («intention-to-treat», dvs. uselekterte pasienter) ble testet ved å bruke en hierarkisk fast-sekvensprosedyre basert på en stratifisert log-rank test med et tosidet nivå på 5 % som følger: trinn 1) IC2/3-populasjonen, trinn 2) IC1/2/3-populasjonen, trinn 3) populasjonen med uselekterte pasienter. OS-resultater for hvert av trinn 2 og 3 kunne formelt testes for statistisk signifikans kun dersom resultatet i det foregående trinnet var statistisk signifikant.

Median oppfølging av overlevelse er 17 måneder. Primæranalysen av IMvigor211-studien nådde ikke det primære endepunktet OS. Atezolizumab utviste ikke noen statistisk signifikant overlevelsesfordel sammenlignet med kjemoterapi hos pasienter med tidligere behandlet lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom. I henhold til den prespesifiserte hierarkiske testrekkefølgen ble IC2/3-

populasjonen testet først, med en OS HR på 0,87 (95 % KI: 0,63, 1,21, median OS på 11,1 vs. 10,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og kjemoterapi). Den stratifiserte log-rank p-verdien var 0,41 og resultatene er dermed ikke ansett som statistisk signifikante i denne populasjonen. Som følge av dette kunne ingen formelle tester på statistisk signifikans utføres for OS i IC1/2/3-populasjonen eller populasjonen med uselekterte pasienter, og resultatene fra disse analysene blir å anse som utforskende. Nøkkresultatene fra populasjonen med uselekterte pasienter er oppsummert i tabell 3. Kaplan-Meier-kurven for OS i populasjonen med uselekterte pasienter er presentert i figur 1.

Tabell 3: Oppsummering av effekt i uselekterte pasienter (IMvigor211)

Effektendepunkt	Atezolizumab (n = 467)	Kjemoterapi (n = 464)
Primært effektendepunkt		
OS		
Antall dødsfall (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Median tid til hendelse (måneder)	8,6	8,0
95 % KI	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Stratifisert [‡] hasard ratio (95 % KI)	0,85 (0,73, 0,99)	
p-verdi**	0,0378	
12-måneders OS (%)*	39,2 %	32,4 %
Sekundære og utforskende endepunkter		
Utprøvdert PFS (RECIST v1.1)		
Antall hendelser (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Median varighet av PFS (måneder)	2,1	4,0
95 % KI	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Stratifisert hasard ratio (95 % KI)	1,10 (0,95, 1,26)	
Utprøvdert ORR (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Antall bekreftede respondere (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 % KI	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Antall med komplett respons (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Antall med delvis respons (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Antall med stabil sykdom (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
Utprøvdert DOR (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Median i måneder ***	21,7	7,4
95 % KI	13,0, 21,7	6,1, 10,3

KI=konfidensintervall, DOR=varighet av respons, ORR=objektiv responsrate, OS=totaloverlevelse, PFS=progresjonsfri overlevelse, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

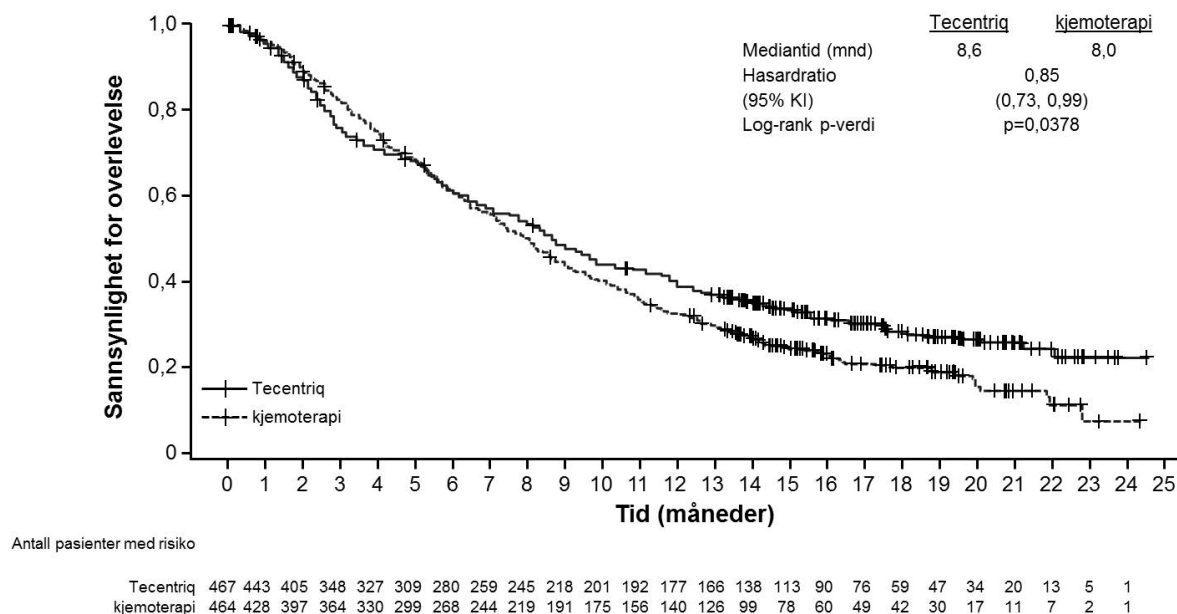
* Basert på Kaplan-Meier-estimat

‡ Stratifisert etter kjemoterapi (vinflunin versus taksan), status av IC (< 5 % versus ≥ 5 %), antall prognostiske risikofaktorer (0 versus 1-3) og levermetastaser (ja versus nei).

** Basert på den stratifiserte log-rank testen; kun fremlagt av beskrivende hensyn. I henhold til det prespesifiserte analysehierarkiet kan ikke p-verdien for OS-analysen i populasjonen med uselekterte pasienter anses å være statistisk signifikant.

*** Responser vedvarte hos 63 % av responderne i atezolizumab-armen og hos 21 % av responderne i kjemoterapiarmen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): En enkeltarmet studie hos pasienter med tidligere ubehandlet urotelialt karsinom som ikke er egnet for cisplatin-terapi, og hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi

En enkeltarmet, internasjonal, multisenter, klinisk fase II-studie med to kohorter, IMvigor210, ble utført hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC (også kjent som urotelial blærekreft).

Studien inkluderte totalt 438 pasienter og hadde to pasientkohorter. Kohort 1 inkluderte tidligere ubehandlede pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som ikke var kvalifisert eller uegnede for cisplatinbasert kjemoterapi, eller som hadde sykdomsprogresjon minst 12 måneder etter behandling med et platinaholdig neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapiregime. Kohort 2 inkluderte pasienter som fikk minst én kur med platinabasert kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk UC eller som hadde sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter behandling med et platinaholdig neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapiregime.

I kohort 1 ble 119 pasienter behandlet med atezolizumab 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke til sykdomsprogresjon. Median alder var 73 år. De fleste pasientene var menn (81 %), og majoriteten av pasientene var hvite (91 %).

Kohort 1 inkluderte 45 pasienter (38 %) med ECOG funksjonsstatus på 0, 50 pasienter (42 %) med ECOG funksjonsstatus på 1 og 24 pasienter (20 %) med ECOG funksjonsstatus på 2, 35 pasienter (29 %) uten Bajorin-risikofaktorer (ECOG funksjonsstatus ≥ 2 og viscerale metastaser), 66 pasienter (56 %) med én Bajorin-risikofaktor og 18 pasienter (15 %) med to Bajorin-risikofaktorer, 84 pasienter (71 %) med nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate [GFR] < 60 ml/min) og 25 pasienter (21 %) med levermetastaser.

Det primære effektendepunktet for kohort 1 var bekreftet objektiv responsrate (ORR), som vurdert av en uavhengig vurderingsenhet («independent review facility») (IRF) ved hjelp av RECIST v1.1.

Den primære analysen ble utført da alle pasientene hadde blitt fulgt i minst 24 uker. Median behandlingsvarighet var 15,0 uker. Median varighet av oppfølging for overlevelse var 8,5 måneder hos uselekterte pasienter. Det ble vist klinisk relevant ORR (vurdert av uavhengig komité) etter RECIST v1.1. Imidlertid ble statistisk signifikans ikke nådd for det primære endepunktet når det ble sammenlignet med en prespesifisert historisk kontrollresponsrate på 10 %. Bekreftet ORR etter IRF-RECIST v1.1 var 21,9 % (95 % KI: 9,3, 40,0) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 5 %, 18,8 % (95 % KI: 10,9, 29,0) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % og 19,3 % (95 % KI: 12,7, 27,6) hos

uselekterte pasienter. Median varighet av respons (DOR) ble ikke nådd i noen av PD-L1-ekspresjonsundergruppene eller hos de uselekterte pasientene. OS-data var ikke modne, da omtrent 40 % av pasientene hadde en hendelse. Median OS for alle pasientundergrupper (PD-L1-ekspresjon ≥ 5 % og ≥ 1 %) og hos uselekterte pasienter var 10,6 måneder.

En oppdatert analyse ble utført med en median varighet av oppfølging for overlevelse på 17,2 måneder for kohort 1, og er oppsummert i tabell 4. Median DOR ble ikke nådd i noen PD-L1-ekspresjonsundergruppe eller i uselekterte pasienter.

Tabell 4: Oppsummering av oppdaterte effektresultater (IMvigor210 kohort 1)

Effektendepunkt	PD-L1-ekspresjon på ≥ 5 % i IC	PD-L1-ekspresjon på ≥ 1 % i IC	Uselekterte pasienter
ORR (IRF-vurdert med RECIST v1.1)	n=32	n=80	n=119
Antall respondere (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 % KI	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Antall med komplett respons (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 % KI	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Antall med delvis respons (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 % KI	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
DOR (IRF-vurdert med RECIST v1.1)	n=9	n=19	n=27
Pasienter med hendelse (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Median (måneder) (95 % KI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (IRF-vurdert med RECIST v1.1)	n=32	n=80	n=119
Pasienter med hendelse (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Median (måneder) (95 % KI)	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
Pasienter med hendelse (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Median (måneder) (95 % KI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
1-års OS-rate (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

KI=konfidensintervall, DOR=varighet av respons, IC=tumorinfiltrerende immunceller, IRF=uavhengig vurderingsenhet («independent review facility»), NE=ikke estimerbart, ORR=objektiv responsrate, OS=total overlevelse, PFS=progresjonsfri overlevelse, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

I kohort 2 var de ko-primære effektendepunktene bekreftet ORR vurdert av IRF ved RECIST v1.1 og utprøvervurdert ORR i henhold til Modified RECIST (mRECIST)-kriterier. 310 pasienter ble behandlet med atezolizumab 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke til tap av klinisk nytte. Den primære analysen av kohort 2 ble utført da alle pasientene hadde blitt fulgt i minst 24 uker. Studien nådde sine ko-primære endepunkter i kohort 2, og viste statistisk signifikant ORR etter IRF-vurdert RECIST v1.1, samt utprøvervurdert mRECIST sammenlignet med en prespesifisert historisk kontrollresponsrate på 10 %.

En analyse ble også utført med en median varighet av oppfølging for overlevelse på 21,1 måneder for kohort 2. Bekreftet ORR etter IRF-RECIST v1.1 var 28,0 % (95 % KI: 19,5, 37, 9) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 5 %, 19,3 % (95 % KI: 14,2, 25,4) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % og 15,8 % (95 % KI: 11,9, 20,4) hos uselekterte pasienter. Bekreftet ORR etter utprøvervurdert mRECIST var 29,0 % (95 % KI: 20,4, 38,9) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 5 %, 23,7 % (95 % KI: 18,1, 30,1) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % og 19,7 % (95 % KI: 15,4, 24,6) hos uselekterte pasienter. Raten av komplette responser etter IRF-RECIST v1.1 i populasjonen med uselekterte pasienter var 6,1 % (95 % KI: 3,7, 9,4). For kohort 2 ble median DOR ikke nådd i

noen PD-L1-ekspresjonsundergrupper eller hos uselekterte pasienter, men ble imidlertid nådd hos pasienter med PD-L1-ekspresjon < 1 % (13,3 måneder; 95 % KI 4,2, NE). OS-raten ved 12 måneder for uselekterte pasienter var 37 %.

IMvigor130 (WO30070): Multisenter, randomisert, placebokontrollert fase III-studie med atezolizumab som monoterapi og i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hos pasienter med ubehandlet lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom

Basert på anbefalingene fra en uavhengig datamonitoreringskomité (independent Data Monitoring Committee, iDMC) etter en tidlig gjennomgang av overlevelsesdata, ble inklusjonen av pasienter som hadde lav ekspresjon av PD-L1 i tumor (mindre enn 5 % av immunceller farget ved immunhistokjemisk testing for PD-L1) stoppet i behandlingsarmen med atezolizumab som monoterapi, etter at det ble observert en redusert total overlevelse for denne undergruppen. Komitéen (iDMC) anbefalte ikke endring av behandlingen for pasienter som allerede var randomisert og som fikk behandling i monoterapi-armen. Det ble ikke anbefalt andre endringer.

Ikke-småcellet lungekreft

OAK (GO28915): En randomisert fase III-studie hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi

En åpen, randomisert, internasjonal, multisenter fase III-studie, OAK, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab sammenlignet med docetaxel hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som progredierte under eller etter et platinaholdig regime. Denne studien ekskluderte pasienter hvis de tidligere hadde hatt autoimmun sykdom, aktive eller kortikosteroid-avhengige hjernemetastaser, fått levende svekkede vaksiner innen 28 dager før inklusjon, fått administrert systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsuppressive legemidler innen 2 uker før inklusjon. Tumorvurderinger ble utført hver 6. uke de første 36 ukene og deretter hver 9. uke. Tumorprøver ble prospektivt evaluert for PD-L1-ekspresjon på tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC).

Totalt ble 1225 pasienter inkludert, og i henhold til analyseplanen ble de 850 første randomiserte pasientene inkludert i den primære effektanalysen. Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjonsstatus i IC, antall tidligere kjemoterapiregimer og histologi. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få enten atezolizumab eller docetaxel.

Atezolizumab ble administrert som en fast dose på 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke. Ingen dosereduksjon var tillatt. Pasientene ble behandlet inntil tap av klinisk nytte som vurdert av utprøver. Docetaxel ble administrert 75 mg/m² ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus inntil sykdomsprogresjon. For alle behandlede pasienter var median varighet av behandlingen 2,1 måneder for docetaxel-armen og 3,4 måneder for atezolizumab-armen.

Demografiske og sykdomskarakteristika ved baseline var jevnt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 64 år (varierte fra 33 til 85) og 61 % av pasientene var menn. Flertallet av pasienter var hvite (70 %). Omtrent tre fjerdedeler av pasientene hadde adenokarsinomhistologi (74 %), 10% hadde kjent EGFR-mutasjon, 0,2 % hadde kjente ALK-forandringer, 10 % hadde CNS-metastaser ved baseline og de fleste pasientene var nåværende eller tidligere røykere (82 %). ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (37 %) eller 1 (63 %). Syttifem prosent (75 %) av pasientene hadde kun fått ett tidligere platinabasert terapiregime.

Det primære effektendepunktet var OS. De viktigste resultatene fra denne studien etter median oppfølging på 21 måneder for overlevelse er oppsummert i tabell 5. Kaplan-Meier-kurver for OS i ITT-populasjonen er vist i figur 2. Figur 3 oppsummerer resultatene for OS i ITT- og PD-L1-undergruppene, og demonstrerer nytte på OS med atezolizumab i alle undergrupper, inkludert de med PD-L1-ekspresjon < 1 % i TC og IC.

Tabell 5: Oppsummering av effekt i den primære analysepopulasjonen (uselekterte pasienter)* (OAK)

Effektendepunkt	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Primært effektendepunkt		
OS		
Antall dødsfall (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Median tid til hendelser (måneder)	13,8	9,6
95 % KI	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Stratifisert [‡] hasard ratio (95 % KI)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-verdi**	0,0003	
12-måneders OS (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18-måneders OS (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Sekundære endepunkter		
Utprøvert PFS (RECIST v1.1)		
Antall hendelser (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Median varighet av PFS (måneder)	2,8	4,0
95 % KI	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Stratifisert hasard ratio (95 % KI)	0,95 (0,82, 1,10)	
Utprøvert ORR (RECIST v1.1)		
Antall respondere (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 % KI	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
Utprøvert DOR (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Median i måneder	16,3	6,2
95 % KI	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

KI=konfidensintervall, DOR=varighet av objektiv respons, NE=ikke estimerbart, ORR=objektiv responsrate, OS=totaloverlevelse, PFS=progresjonsfri overlevelse, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

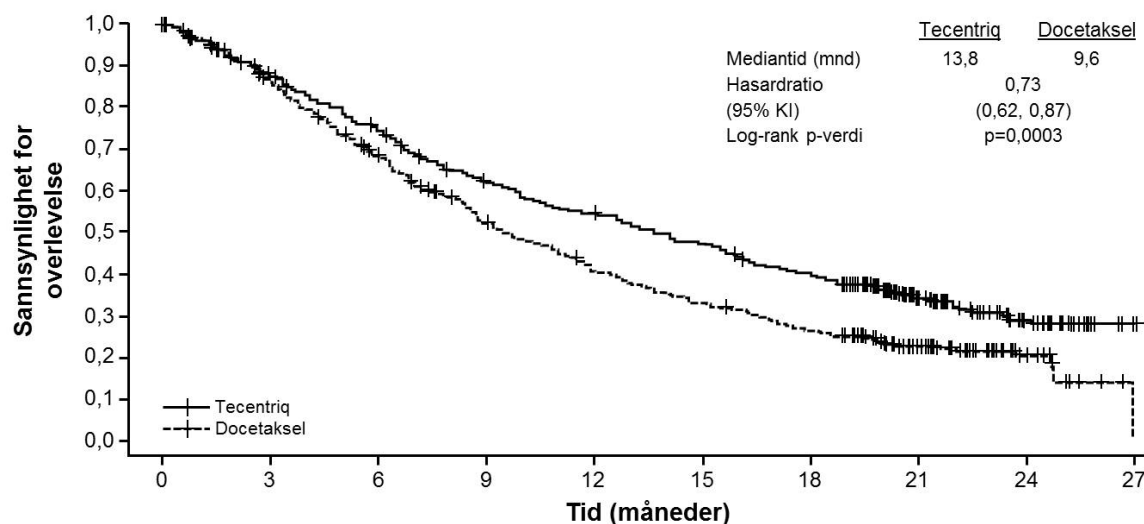
*Den primære analysepopulasjonen består av de 850 første randomiserte pasientene

‡Stratifisert etter PD-L1-ekspresjon i tumorinfiltrerende immunceller, antall tidligere kjemoterapiregimer og histologi

** Basert på stratifisert log-rank test

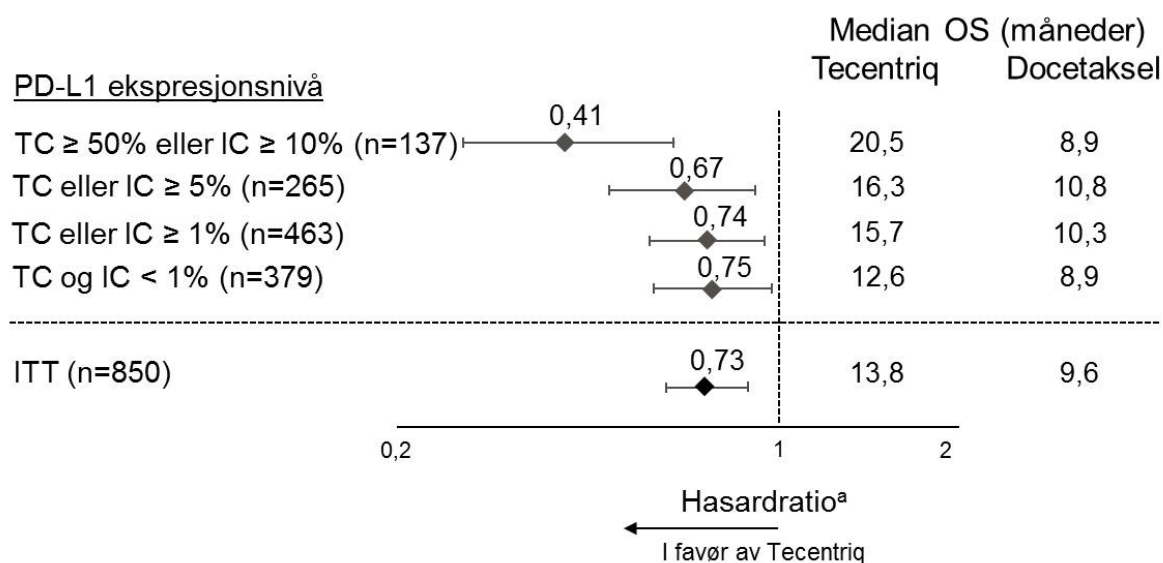
***Basert på Kaplan-Meier estimater

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse i den primære analysepopulasjonen (uselekterte) (OAK)



Hasardratio er estimert basert på en stratifisert Cox-modell, p-verdi er estimert basert på en stratifisert log-rank test.

Figur 3: Forest plot for totaloverlevelse etter PD-L1-ekspressjon i den primære analysepopulasjonen (OAK)^a



^aStratifisert HR for ITT og TC eller IC ≥ 1 %. Ustratifisert HR for andre eksplorative undergrupper

En forbedring av OS ble sett med atezolizumab sammenlignet med docetaxel hos både pasienter med adenokarsinom NSCLC (hasard ratio [HR] 0,73, 95 % KI: 0,60, 0,89; median OS på 15,6 vs. 11,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel) og pasienter med plateepitelkarsinom NSCLC (HR 0,73, 95 % KI: 0,54, 0,98; median OS på 8,9 vs. 7,7 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel). Den observerte forbedringen av OS ble demonstrert på tvers av alle pasientundergrupper, inkludert de med hjernemetastaser ved baseline (HR 0,54, 95 % KI: 0,31, 0,94; median OS på 20,1 vs. 11,9 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel) og pasienter som aldri hadde vært røykere (HR 0,71, 95 % KI: 0,47, 1,08; median OS på 16,3 vs. 12,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel). Imidlertid utviste ikke pasienter med EGFR-mutasjoner

forbedret OS med atezolizumab sammenlignet med docetaksel (HR 1,24, 95 % KI: 0,71, 2,18; median OS på 10,5 vs. 16,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaksel).

Atezolizumab forlenget tid til forverring av pasientrapporterte brystmerter som målt med EORTC QLQ-LC13 sammenlignet med docetaksel (HR 0,71, 95 % KI: 0,49, 1,05; median ikke nådd i noen av armene). Tid til forverring av andre lungekreftsymptomer (dvs. hoste, dyspné og smerter i arm/skulder) som målt med EORTC QLQ-LC13 var lik for atezolizumab og docetaksel. Disse resultatene bør tolkes med forsiktighet på grunn av ublindet studiedesign.

POPLAR (GO28753): En randomisert fase II-studie hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere er behandlet med kjemoterapi

En internasjonal, multisenter, randomisert, åpen, kontrollert fase II-studie, POPLAR, ble utført hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som hadde progresjon under eller etter et platinabasert regime, uavhengig av PD-L1-ekspresjon. Det primære effektutfallet var totaloverlevelse. Totalt 287 pasienter ble randomisert 1:1 til å få enten atezolizumab (1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke inntil tap av klinisk nytte) eller docetaksel (75 mg/m² ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus inntil sykdomsprogresjon). Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-status i IC, antall tidligere kjemoterapiregimer og histologi. En oppdatert analyse med totalt 200 observerte dødsfall og en median oppfølging foroverlevelse på 22 måneder viste en median OS på 12,6 måneder hos pasienter behandlet med atezolizumab, versus 9,7 måneder hos pasienter behandlet med docetaksel (HR 0,69, 95 % KI: 0,52, 0,92). ORR var 15,3 % vs. 14,7 % og median DOR var 18,6 måneder vs. 7,2 måneder for henholdsvis atezolizumab vs. docetaksel.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TECENTRIQ i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av maligne neoplasmer (bortsett fra tumorer i sentralnervesystemet og hematopoietiske neoplasmer og neoplasmer i lymfevev) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eksposering for atezolizumab økte doseproporsjonalt innenfor doseringsintervallet 1 mg/kg til 20 mg/kg, inkludert den faste dosen på 1200 mg administrert hver 3. uke. En populasjonsanalyse med 472 pasienter beskrev farmakokinetikken til atezolizumab for doseringsintervallet 1 til 20 mg/kg med en lineær to-kompartiment distribusjonsmodell med første ordens eliminasjon. En populasjonsfarmakokinetisk analyse antyder at steady-state oppnås etter 6 til 9 uker (2 til 3 sykluser) med gjentatt dosering. Den systemiske akkumuleringen for areal under kurven, maksimumskonsentrasjon og trough-konsentrasjon var henholdsvis 1,91, 1,46 og 2,75 ganger.

Absorpsjon

Atezolizumab administreres som en intravenøs infusjon. Det er ikke utført studier med andre administrasjonsveier.

Distribusjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerer at for en typisk pasient er distribusjonsvolumet i det sentrale kompartiment 3,28 liter. Ved steady-state er volumet 6,91 liter.

Biotransformasjon

Metaboliseringen av atezolizumab er ikke direkte undersøkt. Antistoffer blir hovedsakelig nedbrutt ved katabolisering.

Eliminasjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerer at clearance av atezolizumab er 0,200 liter/dag og typisk terminal eliminasjonshalveringstid er 27 dager.

Spesielle populasjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetikk og eksponering-respons-analyser har alder (21-89 år), region, etnisitet, nedsatt nyrefunksjon, lett nedsatt leverfunksjon, grad av PD-L1-ekspressjon eller ECOG funksjonsstatus ingen effekt på farmakokinetikken til atezolizumab. Kroppsvekt, kjønn, positiv ATA-status, albuminnivå og tumorbyrde har en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til atezolizumab. Ingen dosejusteringer anbefales.

Eldre

Det har ikke blitt utført egne studier med atezolizumab hos eldre pasienter. Effekten av alder på farmakokinetikken til atezolizumab ble vurdert i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Alder ble ikke identifisert som en signifikant kovariat som påvirket farmakokinetikken til atezolizumab basert på pasienter i alderen 21-89 år (n=472) med en median alder på 62 år. Ingen klinisk relevant forskjell ble observert i farmakokinetikken til atezolizumab blant pasienter < 65 år (n=274), pasienter mellom 65-75 år (n=152) og pasienter > 75 år (n=46) (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke utført noen studier for å undersøke farmakokinetikken til atezolizumab hos barn eller ungdom.

Nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt utført egne studier med atezolizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I den populasjonsfarmakokinetiske analysen ble det ikke sett noen klinisk relevant forskjell i clearance av atezolizumab hos pasienter med lett (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m², n=208) eller moderat (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m², n=116) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal (eGFR større enn eller lik 90 ml/min/1,73 m², n=140) nyrefunksjon. Kun et fåtall pasienter hadde alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m², n=8) (se pkt. 4.2). Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til atezolizumab er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt utført egne studier med atezolizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I den populasjonsfarmakokinetiske analysen var det ingen klinisk relevante forskjeller i clearance av atezolizumab mellom pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN eller bilirubin > 1,0 x til 1,5 x ULN og enhver ASAT, n=71) og normal leverfunksjon (bilirubin og ASAT ≤ ULN, n=401). Det foreligger ingen data på pasienter med enten moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kriteriene til National Cancer Institute (NCI) ble brukt for å klassifisere grad av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Effekten av moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 1,5 x til 3 x ULN og enhver ASAT eller bilirubin ≥ 3 x ULN og enhver ASAT) på farmakokinetikken til atezolizumab er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Det har ikke blitt utført karsinogenitetsstudier for å fastslå det karsinogene potensialet til atezolizumab.

Mutagenisitet

Det har ikke blitt utført mutagenisitetsstudier for å fastslå det mutagene potensialet til atezolizumab. Monoklonale antistoffer er imidlertid ikke forventet å endre DNA eller kromosomer.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført fertilitetsstudier med atezolizumab. Imidlertid var undersøkelse av kjønnsorganer til cynomolgus-aper hos både hanner og hunner inkludert i den kroniske toksisitetsstudien. Ukentlig administrering av atezolizumab til hunnaper med et estimert AUC omtrent 6 ganger AUC hos pasienter som får anbefalt dose resulterte i en irregulær menstruasjonssyklus og mangel på nyformede corpora lutea i ovariene, som var reversibelt. Det var ingen effekt på de kjønnsorganene hos hanner.

Teratogenitet

Ingen reproduksjonsstudier eller teratogenitetsstudier har blitt utført med atezolizumab på dyr. Dyrestudier har vist at hemming av PD-L1/PD-1-signalveien kan føre til immunrelatert frastøting av fosteret, med fosterdød som resultat. Administrering av atezolizumab kan skade fosteret, herunder embryo-føtal letalitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

L-histidin
Eddiksyre, konsentrert
Sukrose
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i ikke mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, eller i 24 timer ved ≤ 30 °C etter tilberedning.

Av mikrobiologiske hensyn bør ferdig tilberedt infusjonsvæske, oppløsning brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukers ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 8 timer ved romtemperatur (≤ 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type I-glass med en butylgummipropp som inneholder 20 ml oppløsning.

Pakning med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

TECENTRIQ inneholder ikke noe antimikrobielt konserveringsmiddel. Det bør derfor tilberedes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Skal ikke ristes.

Instruksjoner for fortynning

20 ml TECENTRIQ konsentrat trekkes opp fra hetteglasset og fortynnes i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som er i en infusjonspose av PVC, polyetylen (PE) eller polyolefin. Etter fortynning bør 1 ml oppløsning inneholde omtrent 4,4 mg TECENTRIQ (1200 mg/270 ml). Infusjonsposen bør vendes forsiktig for å blande oppløsningen og unngå skumdannelse. Infusjonen bør administreres umiddelbart etter tilberedning (se pkt. 6.3).

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis det observeres partikler eller misfarging, skal oppløsningen ikke brukes.

Ingen uforlikeligheter er observert mellom Tecentriq og intravenøse poser med overflater av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE) eller polyolefin (PO) i kontakt med produktet. I tillegg er ingen uforlikeligheter sett med in-line filtermembraner sammensatt av polyetersulfon eller polysulfon, eller infusjonssett og andre infusjonshjelpemidler laget av PVC, PE, polybutadien eller polyeteruretan. Bruk av in-line membranfilter er valgfritt.

Destruksjon

Utslipp av Tecentriq til miljøet skal begrenses.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1220/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Tecentriq i hvert enkelt medlemsland, må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) bli enig med den nasjonale legemiddelmyndighet om innholdet og formatet på

opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder og ethvert annet aspekt ved materiellet.

Opplæringsprogrammet har til hensikt å øke bevisstheten og gi informasjon om tegn og symptomer på bestemte viktige identifiserte risikoer for atezolizumab, inkludert immunrelatert pneumonitt, hepatitt, kolitt, hypotyreose, hypertyreose, binyrebarksvikt, hypofysitt, diabetes melitus type 1, nevropatier, meningoencefalitt, pankreatitt og infusjonsrelaterte reaksjoner, og hvordan håndtere dem.

MT-innehaver skal sørge for at i hvert medlemsland hvor Tecentriq er markedsført, skal alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som er forventet å forskrive eller bruke Tecentriq, ha tilgang til/få tildelt følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmaterieell for leger
- Pasientkort

Opplæringsmaterieell for leger skal inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell

• **Veiledning for helsepersonell** skal inneholde følgende hovedelementer:

- Relevant informasjon (f.eks. alvorlighet, alvorlighetsgrad, frekvens, tid til første hendelse, reversibilitet hvis aktuelt) for følgende bekymringer vedrørende sikkerhet assosiert med bruk av Tecentriq:
 - Immunrelatert hepatitt
 - Immunrelatert pneumonitt
 - Immunrelatert kolitt
 - Immunrelatert pankreatitt
 - Immunrelatert endokrinopatie (diabetes melitus type 1, hypotyreose, hypertyreose, binyrebarksvikt og hypofysitt)
 - Immunrelatert nevropatier (Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom/ myasthenia gravis)
 - Immunrelatert meningoencefalitt
 - Immunrelatert myokarditt
 - Infusjonsrelaterte reaksjoner
- Beskrivelse av tegn og symptomer på immunrelaterte bivirkninger.
- Beskrivelse av hvordan bekymringer vedrørende sikkerhet kan begrenses gjennom hensiktsmessig moitorering og håndtering.
- Påminnelse om å distribuere pasientkort til alle pasienter som mottar behandling med Tecentriq, og råde dem til å vise det til alt helsepersonell som kan komme til å behandle dem.
- Påminnelse om å lære pasienter/ omsorgspersoner om symptomer på immunrelaterte bivirkninger og nødvendigheten av å rapportere dette umiddelbart til legen.

• **Pasientkort** skal inneholde følgende hovedbudskap:

- Kort introduksjon om atezolizumab (indikasjon og hensikten med dette verktøyet)
- Informasjon om at atezolizumab kan gi alvorlige bivirkninger under eller etter behandling, som må behandles med en gang
- Beskrivelse av hovedtegn og symptomer for følgende bekymringer vedrørende sikkerhet og en påminnelse om viktigheten av å informere deres behandlende lege umiddelbart dersom symptomene opptrer, vedvarer eller blir verre:
 - Immunrelatert hepatitt
 - Immunrelatert pneumonitt
 - Immunrelatert kolitt
 - Immunrelatert pankreatitt
 - Immunrelatert endokrinopatie (diabetes melitus type 1, hypotyreose, hypertyreose, binyrebarksvikt og hypofysitt)
 - Immunrelatert nevropatier, (Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom/ myasthenia gravis)

- Immunrelatert meningoencefalitt
- Immunrelatert myokarditt
- Infusjonsrelaterte reaksjoner
- Advarsel til pasienter vedrørende viktigheten av å konsultere legen sin umiddelbart hvis de utvikler noen av de listede tegnene eller symptomene og viktigheten av ikke å prøve å behandle dem selv.
- Påminnelse om å ha med seg pasientkortet til enhver tid, og vise det til alt helsepersonell som skal behandle dem.
- Kortet skal også ha plass til å legge inn kontaktinformasjonen til legen, og inkludere en advarsel til helsepersonell som behandler pasienten til enhver tid inkludert nødtilfeller, om at pasienten bruker Tecentriq.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring (PAES): For ytterligere å vurdere effekten av atezolizumab til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft, skal MT-innehaver sende inn de endelige OS-resultatene for IMvigor210-studien.	Innsendelse av studieresultater: 30. juni 2019
PAES – Effektstudier etter markedsføring (PAES): For ytterligere å vurdere effekten av atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi for andre-/tredjelinje behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft, skal MT-innehaver sende inn den endelige studierapporten (CSR) for IMvigor 211-studien.	Innsendelse av studieresultater: 31. mai 2019
PAES – Effektstudier etter markedsføring (PAES): For å evaluere effekten av atezolizumab monoterapi versus atezolizumab pluss karboplatin/ gemcitabin versus placebo pluss cisplatin/gemcitabin hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som er uegnet og egnet for platina-behandling, skal MT-innehaver sende inn den endelige studierapporten (CSR) for IMvigor130-studien.	Innsendelse av studieresultater: 31. juli 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecentriq 1200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
atezolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 1200 mg atezolizumab
Etter fortynning inneholder 1 ml oppløsning omtrent 4,4 mg atezolizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, konsentrert eddiksyre, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1200 mg/20 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Hetteglasset skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1220/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
<NN: >

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tecentriq 1200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
atezolizumab
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1200 mg/20 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tecentriq 1200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning atezolizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tecentriq er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Tecentriq
3. Hvordan du får Tecentriq
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Tecentriq oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tecentriq er og hva det brukes mot

Hva Tecentriq er

Tecentriq er et legemiddel mot kreft, som inneholder virkestoffet atezolizumab. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles monoklonale antistoffer. Et monoklonalt antistoff er en type protein som er designet for å gjenkjenne og binde seg til et spesifikt mål i kroppen.

Hva Tecentriq brukes mot

Tecentriq brukes til å behandle voksne med:

- en kreft som kalles urotelialt karsinom som rammer blæren og urinveiene. Det brukes når denne kreften har:
 - spredt seg til andre deler av kroppen
 - kommet tilbake etter tidligere behandling
 - eller hvis du ikke kan få cisplatinbehandling og legen din har testet kreften din og funnet et høyere nivå av et spesifikt protein i kroppen din kalt 'programmert celledød ligand-1 (PD-L1)'.
- en kreft som kalles ikke-småcellet lungekreft som rammer lungene. Det brukes når denne kreften har:
 - spredt seg til andre deler av kroppen
 - kommet tilbake etter tidligere behandling.

Hvordan Tecentriq virker

Tecentriq virker ved å binde seg til et spesifikt protein i kroppen din kalt 'programmert celledød ligand-1 (PD-L1)'. Dette proteinet hemmer kroppens immunsystem (forsvar), som dermed beskytter kreftceller fra å bli angrepet av immunceller. Ved å feste seg til proteinet hjelper Tecentriq immunsystemet ditt med å bekjempe kreften.

2. Hva du må vite før du får Tecentriq

Du må ikke få Tecentriq:

- dersom du er allergisk overfor atezolizumab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis du er usikker, snakk med lege eller sykepleier før du får Tecentriq.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får Tecentriq hvis du:

- har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler)
- har blitt fortalt at kreften din har spredt seg til hjernen
- tidligere har hatt betennelse i lungene (kalt pneumonitt)
- har eller har hatt en kronisk virusinfeksjon i leveren, inkludert hepatitt B (HBV) eller hepatitt C (HCV)
- har humant immunsviktvirus (HIV)-infeksjon eller ervervet immunsviktsyndrom (AIDS)
- har opplevd alvorlige bivirkninger av andre antistoffbehandlinger som hjelper immunsystemet ditt å angripe kreft
- har fått legemidler for å stimulere immunsystemet
- har fått legemidler for å undertrykke immunsystemet
- har fått en levende, svekket vaksine.

Hvis noe av dette gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege eller sykepleier før du får Tecentriq.

Tecentriq kan forårsake noen bivirkninger som du umiddelbart må informere legen din om. De kan oppstå uker eller måneder etter at du fikk siste dose. Informer legen din umiddelbart hvis du merker noen av symptomene nedenfor:

- betennelse i lungene (pneumonitt): symptomer kan være nyoppstått eller forverret hoste, kortpustethet og brystmerter
- betennelse i leveren (hepatitt): symptomer kan være gulfarging av hud eller øyne, kvalme, oppkast, blødning eller blåmerker, mørk urin og magesmerter
- betennelse i tarmene (kolitt): symptomer kan være diaré (vandig, løs eller bløt avføring), blod i avføringen og magesmerter
- betennelse i skjoldbruskkjertelen, binyrene og hypofysen (hypotyreose, hypertyreose, binyrebarksvikt eller hypofysitt): symptomer kan være tretthet, vekttap, vektøkning, humørendringer, håravfall, forstoppelse, svimmelhet, hodepine, økt tørste, økt urinering og synsforandringer
- diabetes type 1, inkludert syre i blodet fra diabetesen (diabetisk ketoacidose): symptomer kan være at du føler deg mer tørst eller sulten enn vanlig, behov for å urinere oftere, vekttap og tretthet
- betennelse i hjernen (encefalitt) eller betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt): symptomer kan være nakkestivhet, hodepine, feber, frysninger, oppkast, overfølsomhet for lys, forvirring og søvnighet
- betennelse eller andre problemer med nervene (nevropati): symptomer kan være muskelsvakhet og nummenhet, og prikking i hender og føtter
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt): symptomer kan være magesmerter, kvalme og oppkast
- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt): symptomer kan være kortpustethet, nedsatt toleranse for trening, at du føler deg trett, brystmerter, hevelse i ankler eller ben, uregelmessige hjerteslag og besvimelse

- alvorlige reaksjoner forbundet med infusjonen (hendelser som oppstår under infusjonen eller innen én dag etter infusjonen) kan være feber, frysninger, kortpustethet og rødme (flushing).

Hvis du legger merke til noen av symptomene ovenfor må du informere legen din umiddelbart.

Ikke prøv å behandle deg selv med andre legemidler. Legen din kan:

- Gi deg andre legemidler for å forebygge komplikasjoner og redusere symptomene.
- Utsette å gi den neste dosen av Tecentriq.
- Stoppe behandlingen med Tecentriq.

Prøver og undersøkelser

Legen vil sjekke din generelle helse før behandlingen. Det vil også bli tatt blodprøver av deg under behandlingen.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Dette er fordi effekten av Tecentriq i denne aldersgruppen ikke er kjent.

Andre legemidler og Tecentriq

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Graviditet og prevensjon

- Rådfør deg med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du vil ikke få Tecentriq hvis du er gravid, med mindre legen anser det som nødvendig. Dette er fordi effekten av Tecentriq hos gravide kvinner ikke er kjent. Det kan muligens skade det ufødte barnet ditt.
- Hvis du kan bli gravid må du bruke sikker prevensjon:
 - under behandlingen med Tecentriq og
 - i 5 måneder etter den siste dosen.
- Hvis du blir gravid under behandling med Tecentriq må du fortelle det til legen.

Amming

Det er ikke kjent om Tecentriq går over i morsmelk. Rådfør deg med legen din om du skal slutte å amme eller om du skal avslutte behandlingen med Tecentriq.

Kjøring og bruk av maskiner

Tecentriq har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du føler deg trøtt, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

3. Hvordan du får Tecentriq

En lege med erfaring innen kreftbehandling på sykehus eller en klinikk vil gi deg Tecentriq.

Hvor mye Tecentriq som gis

Den anbefalte dosen er 1200 milligram (mg) hver tredje uke.

Hvordan Tecentriq gis

Tecentriq gis som et drypp inn i en vene (en intravenøs infusjon).

Den første infusjonen gis over 60 minutter.

- Legen vil overvåke deg nøye under den første infusjonen.
- Hvis du ikke får noen infusjonsreaksjon under den første infusjonen, vil de påfølgende infusjonene gis over en periode på 30 minutter.

Hvor lenge behandlingen varer

Legen din vil fortsette å gi deg Tecentriq til du ikke lenger har nytte av det. Det kan imidlertid bli stoppet hvis bivirkningene blir et for stort problem.

Dersom du går glipp av en dose med Tecentriq

Dersom du går glipp av en avtale, må du gjøre en ny avtale umiddelbart. For at behandlingen skal være så effektiv som mulig, er det svært viktig at du fortsetter med infusjonene.

Dersom du avbryter behandling med Tecentriq

Ikke avbryt behandlingen med Tecentriq uten at du har diskutert dette med legen din. Dette er fordi avbrudd i behandlingen kan stoppe effekten av legemidlet.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nedenfor eller dersom de forverres. De kan oppstå uker eller måneder etter din siste dose. Ikke prøv å behandle deg selv med andre legemidler.

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med Tecentriq:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- feber
- kvalme
- oppkast
- en følelse av å være veldig trett uten noe energi (fatigue)
- mangel på energi
- kløe i huden
- diaré
- leddsmerter
- utslett
- tap av appetitt
- kortpustethet

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene
- lavt oksygennivå, som kan føre til kortpustethet som følge av betente lunger (pneumonitt)
- magesmerter
- økte leverenzymmer (vist i blodprøver) - kan være et tegn på en betent lever
- svelgevansker
- blodprøver som viser lavt kaliumnivå (hypokalemi) eller lavt natriumnivå (hyponatremi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)

- underaktiv skjoldbruskkjertel (hypothyreose)
- allergiske reaksjoner (infusjonsrelaterte reaksjoner eller overfølsomhet)
- influensalignende sykdom
- muskel- og skjelettsmerter
- frysninger
- overaktiv skjoldbruskkjertel (hypertyreose)
- betennelse i tarmene
- lavt antall blodplater, som kan gjøre at du lettere får blåmerker eller begynner å blø
- nesetetthet

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- betennelse i leveren
- betennelse i bukspyttkjertelen
- nummenhet eller lammelse - dette kan være tegn på Guillain-Barrés syndrom
- betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen
- lave nivåer av binyrebarkhormoner
- diabetes type 1
- høye nivåer av lipase - kan være et tegn på en betent bukspyttkjertel (vist i blodprøver)

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

- betennelse i hjertemuskelen
- betennelse i hjernen
- myasthenia gravis - en sykdom som kan gi muskelsvakheter
- betennelse i hypofysen, som befinner seg nederst i hjernen
- høye nivåer av amylase - kan være et tegn på en betent bukspyttkjertel (vist i blodprøver)

Dersom du opplever noen av bivirkningene ovenfor eller dersom de forverres, må du informere legen din umiddelbart.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Tecentriq oppbevares

Tecentriq oppbevares av helsepersonell på sykehuset eller klinikken. Oppbevaringsbetingelsene er som følger:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Den fortynnede oppløsningen skal ikke oppbevares mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 8 timer ved romtemperatur.
- Bruk ikke dersom legemidlet er uklart, misfarget eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonellet vil kaste legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tecentriq

- Virkestoff er atezolizumab. Hver ml inneholder 60 mg atezolizumab. Hvert hetteglass inneholder 1200 mg atezolizumab (i 20 ml).
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, konsentrert eddiksyre, sukrose, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Tecentriq ser ut og innholdet i pakningen

Tecentriq er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det er en klar, fargeløs til svakt gulaktig væske.

Tecentriq er tilgjengelig i en pakning som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for fortynning

20 ml Tecentriq konsentrat trekkes opp fra hetteglasset og fortynnes i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som er i en infusjonspose av PVC, polyetylen (PE) eller polyolefin. Etter fortynning bør 1 ml oppløsning inneholde omtrent 4,4 mg Tecentriq (1200 mg/270 ml). Infusjonsposen bør vendes forsiktig for å blande oppløsningen og unngå skumdannelse. Infusjonen bør administreres umiddelbart etter tilberedning.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis det observeres partikler eller misfarging, skal oppløsningen ikke brukes.

Ingen uforlikeligheter er observert mellom Tecentriq og intravenøse poser med overflater av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE) eller polyolefin (PO) i kontakt med produktet. I tillegg er ingen uforlikeligheter sett med in-line filtermembraner sammensatt av polyetersulfon eller polysulfon, eller infusjonssett og andre infusjonshjelpemidler laget av PVC, PE, polybutadien eller polyeteruretan. Bruk av in-line membranfilter er valgfritt.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i ikke mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, eller i 24 timer ved ≤ 30 °C etter tilberedning.

Av mikrobiologiske hensyn bør ferdig tilberedt infusjonsvæske, oppløsning brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukers ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 8 timer ved romtemperatur (≤ 25 °C).

Administrasjonsmåte

Tecentriq er til intravenøs bruk. Infusjoner med Tecentriq må ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.

Startdosen med Tecentriq skal administreres over en periode på 60 minutter. Dersom den første infusjonen tolereres kan alle påfølgende infusjoner administreres over en periode på 30 minutter.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.