

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba*.

Po razredčenju (glejte poglavje 6.6) 1 ml raztopine vsebuje približno 4,4 mg atezolizumaba.

*Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 z inženirsko obdelano domeno Fc, ki je pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA in deluje na ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki:

- so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali
- niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v $\geq 5\%$ (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR-aktivirajočimi mutacijami ali ALK-pozitivnimi tumorji morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Tecentriq morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Testiranje PD-L1 pri bolnikih z urotelijskim karcinomom

Bolnike s predhodno nezdravljenim urotelijskim karcinomom je treba za zdravljenje izbrati na podlagi tumorskega izražanja PD-L1, potrjenega z validirano preiskavo (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tecentriq je 1200 mg intravensko na vsake tri tedne.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Tecentriq je priporočljivo nadaljevati, dokler je klinično koristno (glejte poglavje 5.1) ali dokler se ne pojavijo neobvladljivi neželeni toksični učinki.

Zapozneli ali izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega načrtovanega odmerka zdravila Tecentriq je treba odmerek dati čim prej; ni priporočljivo čakati do naslednjega načrtovanega odmerka. Urnik dajanja zdravila je treba nato prilagoditi 3-tedenskemu presledku med odmerki.

Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Odmerkov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati.

Zapoznitev odmerka ali prenehanje uporabe (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8)

Preglednica 1. Nasveti za prilagoditev odmerka zdravila Tecentriq

Imunsko pogojeni neželeni učinek	Izrazitost	Prilagoditev zdravljenja
Pnevmonitis	2. stopnja	Odložite uporabo zdravila Tecentriq. Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
Hepatitis	2. stopnja: (ALT ali AST > 3- do 5-kratna zgornja normalna meja [ZNM]) <i>ali</i> bilirubin v krvi > 1,5- do 3-kratna ZNM)	Odložite uporabo zdravila Tecentriq. Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	3. ali 4. stopnja: (ALT ali AST > 5-kratna ZNM) <i>ali</i> bilirubin v krvi > 3-kratna ZNM)	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
Kolitis	Driska 2. ali 3. stopnje (povečanje za ≥ 4 iztrebljanja na dan v primerjavi z izhodiščem) <i>ali</i> simptomatski kolitis	Odložite uporabo zdravila Tecentriq. Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	Driska ali kolitis 4. stopnje (življenje ogrožujoče stanje; potrebno je nujno ukrepanje)	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.

Imunsko pogojeni neželeni učinek	Izrazitost	Prilagoditev zdravljenja
Hipotiroidizem ali hipertiroidizem	Simptomatski	<p>Odložite uporabo zdravila Tecentriq.</p> <p><u>Hipotiroidizem</u> Zdravljenje se lahko znova začne, ko so simptomi obvladani z nadomestnim zdravljenjem s ščitničnimi hormoni in se koncentracija TSH znižuje.</p> <p><u>Hipertiroidizem</u> Zdravljenje se lahko znova začne, ko so simptomi obvladani z antitiroidnim zdravilom in se delovanje ščitnice izboljšuje.</p>
Insuficienca naledvičnih žlez	Simptomatski	<p>Odložite uporabo zdravila Tecentriq.</p> <p>Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo, odmerek kortikosteroidov je zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju.</p>
Hipofizitis	2. ali 3. stopnja	<p>Odložite uporabo zdravila Tecentriq.</p> <p>Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo, odmerek kortikosteroidov je zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju.</p>
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
Sladkorna bolezen tipa 1	Hiperglikemija 3. ali 4. stopnje (glukoza na tešče > 250 mg/dl ali 13,9 mmol/l)	<p>Odložite uporabo zdravila Tecentriq.</p> <p>Zdravljenje se lahko znova začne, ko je presnova urejena z insulinskim zdravljenjem.</p>
Z infundiranjem povezane reakcije	1. ali 2. stopnja	<p>Zmanjšajte hitrost infundiranja ali ga prekinite.</p> <p>Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek razreši.</p>
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.

Imunsko pogojeni neželeni učinek	Izrazitost	Prilagoditev zdravljenja
Izpuščaj	3. stopnja	Odložite uporabo zdravila Tecentriq. Zdravljenje se lahko znova začne, ko izpuščaj mine in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
Miastenjski sindrom/miastenija gravis, Guillain-Barréjev sindrom in meningoencefalitis	Vse stopnje	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
Pankreatitis	Zvišanje amilaze ali lipaze v serumu 3. ali 4. stopnje ($> 2,0$ -kratna ZNM) ali pankreatitis 2. ali 3. stopnje	Odložite uporabo zdravila Tecentriq. Zdravljenje se lahko znova začne, ko se raven serumske amilaze in lipaze v 12 tednih zniža na 0. ali 1. stopnjo ali ko simptomi pankreatitisa minejo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	Pankreatitis 4. stopnje ali ponovitev pankreatitisa ne glede na stopnjo	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
Miokarditis	2. stopnja	Odložite uporabo zdravila Tecentriq. Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	3. in 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo zdravila, dokler se neželeni učinek v 12 tednih ne izboljša na 0. do 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	4. stopnja ali ponovljena 3. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq (razen pri endokrinopatijah, nadzorovanih z nadomestnimi hormoni).

Opomba: Stopnje toksičnosti so navedene po merilih NCI-CTCAE V.4 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0*).

Bolnikom, ki jih zdravite z zdravilom Tecentriq, morate dati Opozorilno kartico za bolnika in jih poučiti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq (glejte tudi navodilo za uporabo).

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tecentriq pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom v starosti ≥ 65 let odmerka zdravila Tecentriq ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ne moremo navesti.

Okvara jeter

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Zdravila Tecentriq pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter niso preskušali (glejte poglavje 5.2).

Stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2

Bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG ≥ 2 niso bili vključeni v klinična preskušanja pri nedrobnoceličnem raku pljuč in pri 2. liniji zdravljenja urotelijskega karcinoma (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Tecentriq je namenjeno za intravensko uporabo. Infuzij se ne sme dajati kot hiter intravenski odmerek ali bolus.

Začetni odmerek zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah.

Za navodila o razredčenju in ravnanju z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti (ali navesti) v bolnikovi dokumentaciji.

Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem z atezolizumabom, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Opazili so imunsko pogojene neželene učinke, ki vplivajo na več kot en organski sistem. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba.

Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti kortikosteroide. Po izboljšanju na ≤ 1 . stopnjo je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v teku ≥ 1 meseca. Pri bolnikih, katerih imunsko pogojenih neželenih učinkov ni mogoče nadzorovati s sistemskim zdravljenjem s kortikosteroidi, moramo razmisliti o uvedbi drugih sistemskih imunosupresivov, saj je podatkov iz kliničnih študij pri teh bolnikih malo.

Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Imunsko pogojeni pnevmonitis

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili primere pnevmonitisa, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa.

V primeru pnevmonitisa 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan (ali ekvivalenta). Če se simptomi izboljšajo \leq 1. stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v teku \geq 1 meseca. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih zmanjša na \leq 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na \leq 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan. V primeru pnevmonitisa 3. ali 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni hepatitis

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili primere hepatitisa, nekatere s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa.

Vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno.

Če 2. stopnja hepatitisa (ALT ali AST $>$ 3- do 5-kratna ZNM ali bilirubin v krvi $>$ 1,5- do 3-kratna ZNM) traja več kot 5 do 7 dni, je treba zdravljenje z atezolizumabom zadržati, in uvesti prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan (ali ekvivalent). Če se neželeni učinek izboljša na \leq 1. stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v teku \geq 1 meseca.

Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na \leq 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na \leq 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan. V primeru učinkov 3. ali 4. stopnje (ALT ali AST $>$ 5,0-kratna ZNM ali bilirubin v krvi $>$ 3-kratna ZNM) je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni kolitis

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili primere diareje ali kolitisa (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa.

V primeru diareje 2. ali 3. stopnje (povečanje za \geq 4 iztrebljanja na dan v primerjavi z izhodiščem) ali (simptomatskega) kolitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti. Če simptomi diareje ali kolitisa 2. stopnje trajajo $>$ 5 dni ali se ponovijo, je treba uvesti zdravljenje s prednizonom v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan (ali ekvivalenta). V primeru diareje ali kolitisa 3. stopnje je treba uvesti zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona ali ekvivalenta). Ko se simptomi izboljšajo, je treba uvesti zdravljenje s prednizonom v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan ali ekvivalenta. Če se simptomi izboljšajo na \leq 1. stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v teku \geq 1 meseca. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na \leq 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na \leq 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan. V primeru diareje ali kolitisa 4. stopnje (življenje ogrožujoče stanje; potrebno je nujno ukrepanje) je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

Imunsko pogojene endokrinopatije

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opažali hipotiroidizem, hipertiroidizem, insuficienco nadledvičnih žlez, hipofizitis in sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov endokrinopatij. Delovanje ščitnice je treba spremljati pred zdravljenjem z atezolizumabom in redno med zdravljenjem. Razmisliti je treba o ustrezni izhodiščni obravnavi bolnikov z nenormalnimi testi delovanja ščitnice.

Asimptomatski bolniki z nenormalnimi izvidi testiranja delovanja ščitnice lahko prejmejo atezolizumab. V primeru simptomatskega hipotiroidizma je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti nadomeščanje ščitničnih hormonov, kot je potrebno. Izolirani hipotiroidizem je mogoče urejati z nadomestnim zdravljenjem in brez kortikosteroidov. V primeru simptomatskega hipertiroidizma je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti zdravila za zdravljenje hipertiroze, kot je potrebno. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, ko so simptomi obvladani in se delovanje ščitnice izboljšuje.

V primeru simptomatske insuficiencie nadledvičnih žlez je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (metilprednizolonom v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan ali ekvivalentom). Ko se simptomi izboljšajo, mora slediti zdravljenje z 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali ekvivalentom). Če se simptomi izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v teku ≥ 1 meseca. Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih zniža na ≤ 1 . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju (če je potrebno).

Pri hipofizitisu 2. ali 3. stopnje je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti intravenske kortikosteroide (metilprednizolon v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan ali ekvivalent), po potrebi pa je treba uvesti nadomestne hormone. Ko se simptomi izboljšajo, je treba zdravljenje nadaljevati s prednizonom v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan ali ekvivalentom. Če se simptomi izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v teku ≥ 1 meseca. Zdravljenje se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na ≤ 1 . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju (če je potrebno). V primeru hipofizitisa 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

V primeru sladkorne bolezni tipa 1 je treba uvesti zdravljenje z insulinom. V primeru hiperglikemije ≥ 3 . stopnje (glukoza na tešče > 250 mg/dl ali 13,9 mmol/l) je treba uporabo atezolizumaba odložiti. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če je presnova urejena z insulinskim zdravljenjem.

Imunsko pogojeni meningoencefalitis

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opažali meningoencefalitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov meningitisa ali encefalitisa.

V primeru meningitisa ali encefalitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti ne glede na njuno stopnjo. Uvesti je treba zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (metilprednizolonom v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan ali ekvivalentom). Ko se simptomi izboljšajo, je treba preiti na prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan (ali ekvivalent).

Imunsko pogojene nevropatije

Pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, so opažali miastenjski sindrom/miastenijo gravis ali Guillain-Barréjev sindrom, ki je lahko življenje ogrožujoč. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov motorične in senzorične nevropatije.

V primeru miastenijskega sindroma/miastenije gravis ali Guillain-Barréjevega sindroma je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno prekiniti ne glede na njihovo stopnjo. V poštev pride uvedba sistemskih kortikosteroidov v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali ekvivalenta).

Imunsko pogojeni pankreatitis

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili pankreatitis, vključno z zvišanjem amilaze in lipaze v serumu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na akutni pankreatitis.

V primeru zvišanja serumske amilaze ali lipaze ≥ 3 . stopnje (> 2 -kratna ZNM) ali pankreatitisa 2. ali 3. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona ali ekvivalenta). Ko se simptomi izboljšajo, mora slediti zdravljenje z 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali ekvivalenta). Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, ko se serumska amilaza in lipaza v 12 tednih znižata na ≤ 1 . stopnjo, ali simptomi pankreatitisa minejo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona na dan (ali ekvivalenta). V primeru pankreatitisa 4. stopnje ali ponovnega pankreatitisa ne glede na stopnjo je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni miokarditis

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili miokarditis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miokarditis.

V primeru miokarditisa 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali ekvivalenta). Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na ≤ 1 . stopnjo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona na dan (ali ekvivalenta). V primeru miokarditisa 3. ali 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

Z infundiranjem povezane reakcije

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Bolniki, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, lahko še naprej prejemajo atezolizumab pod natančnim nadzorom; v poštev pride premedikacija z antipiretikom in antihistaminikom.

Bolniki, ki niso bili vključeni v klinična preskušanja

V klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki z naslednjimi stanji: z anamnezo avtoimunske bolezni, anamnezo pnevmonitisa, simptomatskimi možganskimi metastazami, okužbo z virusom HIV, s hepatitisom B ali hepatitisom C. Prav tako v klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki, ki so bili v obdobju 28 dni pred vključitvijo v študijo cepljeni z živim oslabiljenim cepivom, ki so v obdobju 4 tednov pred vključitvijo v študijo dobili sistemska imunostimulacijska sredstva ali v obdobju 2 tednov sistemska imunosupresivna zdravila.

Bolniki z izhodišnim stanjem zmogljivosti ≥ 2 v klinična preskušanja niso bili vključeni (razen 1. kohorte študije GO29293 [IMvigor210], v katero so bili vključeni bolniki, pri katerih zdravljenje urotelijskega karcinoma s cisplatinom ni bilo primerno in je dopuščala izhodiščno stanje zmogljivosti ≥ 2) (glejte poglavje 5.1).

Pri teh skupinah je treba zaradi pomanjkanja podatkov atezolizumab uporabljati previdno in po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji zdravila za bolnika.

Uporaba atezolizumaba pri urotelijskem karcinomu pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje s cisplatinom

Izhodiščne in prognozične značilnosti bolezni 1. kohorte študijske populacije IMvigor210 so bile na splošno primerljive z značilnostmi bolnikov, ki niso bili primerni za zdravljenje s cisplatinom, vendar pa bi bili primerni za kombinirano kemoterapijo na osnovi karboplatina. Za podskupino bolnikov, neprimernih za katero koli kemoterapijo, ni dovolj podatkov, zato je treba atezolizumab pri njih uporabljati previdno, po temeljitem pretehtanju razmerja med možnimi tveganji in koristmi za vsakega posameznega bolnika.

Opozorilna kartica bolnika

Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Tecentriq, morajo biti dobro seznanjeni z Informacijami za zdravnika in Smernicami za vodenje bolnikov. Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati Opozorilno kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij farmakokinetičnega medsebojnega delovanja zdravil z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili.

Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 5 mesecev po zdravljenju z atezolizumabom uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

Podatkov o uporabi atezolizumaba pri nosečnicah ni. Študij razvoja in reproduktivnih študij z atezolizumabom niso izvedli. Študije na živalih so pokazale, da zavrtje poti PD-L1/PD-1 v modelih brejosti pri miših lahko povzroči imunsko zavrnitev razvijajočega se ploda s posledično smrtjo ploda (glejte poglavje 5.3). Ti rezultati kažejo možno tveganje, da bi uporaba atezolizumaba med nosečnostjo zaradi njegovega mehanizma delovanja lahko povzročila okvaro ploda, vključno z večjimi deleži splavov ali mrtvorojenosti.

Znano je, da humani imunoglobulini G1 (IgG1) prehajajo skozi placentno pregrado, atezolizumab pa je IgG1 in tako obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod.

Atezolizumaba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če bolnično klinično stanje zahteva zdravljenje z atezolizumabom.

Dojenje

Ni znano, ali se atezolizumab pri človeku izloča v materino mleko. Atezolizumab je monoklonsko protitelo in pričakovano je, da je prisoten v prvem mleku ter v majhni koncentraciji pozneje. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje uporabe zdravila Tecentriq, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Kliničnih podatkov o možnih učinkih atezolizumaba na plodnost ni. Študij o reproduktivni in razvojni toksičnosti z atezolizumabom niso izvedli. Toda glede na 26-tedensko študijo toksičnosti ponavljajočih se odmerkov je atezolizumab vplival na menstruacijske cikle ob ocenjeni AUC, ki je bila približno 6-krat tolikšna, kot je AUC pri bolnikih med uporabo priporočenega odmerka; ta učinek je bil reverzibilen (glejte poglavje 5.3). Učinkov na spolne organe samcev ni bilo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tecentriq ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom, ki se jim pojavi utrujenost, je treba naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Informacije o varnosti zdravila Tecentriq temeljijo na združenih podatkih 2160 bolnikov z metastatskim urotelijskim karcinomom in nedrobnoceličnim rakom pljuč. Najpogostejši neželeni učinki so bili utrujenost (35,4 %), zmanjšanje apetita (25,5 %), navzea (22,9 %), dispneja (21,8 %), diareja (18,6 %), izpuščaj (18,6 %), zvišana telesna temperatura (18,3 %), bruhanje (15,0 %), artralgija (14,2 %), astenija (13,8 %) in srbenje (11,3 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki zdravila so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA in kategorijah pogostnosti. Uporabljene so naslednje kategorije pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Povzetek neželenih učinkov, ki so se v kliničnih preskušanjih pojavili bolnikom, zdravljenim z zdravilom Tecentriq

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogosti	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
pogosti	preobčutljivost
Bolezni endokrinega sistema	
pogosti	hipotiroidizem ^a , hipertiroidizem ^b
občasni	sladkorna bolezen ^c , insuficienca nadledvičnih žlez ^d
redki	hipofizitis
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	zmanjšan apetit
pogosti	hipokaliemija, hiponatriemija
Bolezni živčevja	
občasni	Guillain-Barréjev sindrom ^e , neinfekcijski meningitis ^f
redki	neinfekcijski encefalitis ^g , miastenijski sindrom ^h
Srčne bolezni	
redki	miokarditis ^h
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti	dispneja
pogosti	pnevmonitis ⁱ , hipoksija, zamašenost nosu
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea, bruhanje, diareja
pogosti	bolečine v trebuhu, kolitis ^j , disfagija
občasni	pankreatitis ^k , zvišanje lipaze
redki	zvišanje amilaze
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	zvišanje AST, zvišanje ALT
občasni	hepatitis ^l
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	izpuščaj ^m , srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	artralgija
pogosti	mišično-skeletna bolečina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, utrujenost, astenija
pogosti	z infundiranjem povezane reakcije, gripi podobna bolezen, mrzlica

^a Vključuje poročila o hipotiroidizmu, zvišanju tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi, tiroiditisu, znižanju tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi, miksedemu, nenormalnih izvidih preiskav delovanja ščitnice, akutnem tiroiditisu, znižanju tiroksina.

^b Vključuje poročila o hipertiroidizmu, zvišanju tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi, tiroiditisu, znižanju tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi, endokrini oftalmopatiji, eksoftalmusu, nenormalnih izvidih preiskav delovanja ščitnice, akutnem tiroiditisu, znižanju tiroksina.

^c Vključuje poročila o sladkorni bolezni in sladkorni bolezni tipa 1.

^d Vključuje poročila o insuficienci nadledvičnih žlez, primarni insuficienci nadledvičnih žlez in Addisonovi bolezni.

^e Vključuje poročila o Guillain-Barréjevem sindromu in demielinizacijski polinevropatiji.

^f Vključuje poročila o meningitisu.

^g Vključuje poročila o encefalitisu.

^h Zabeleženo v drugih študijah, ne v študijah bolnikov z metastatskim urotelijskim karcinomom ali nedrobnoceličnim rakom pljuč. Pogostnost temelji na izpostavljenosti 8000 bolnikov v vseh kliničnih preskušanjih z atezolizumabom.

ⁱ Vključuje poročila o pnevmonitisu, infiltraciji pljuč, bronhiohilitisu, intersticijski bolezni pljuč, radiacijskem pnevmonitisu.

^j Vključuje poročila o kolitisu, avtoimunskem kolitisu, ishemičnem kolitisu, mikroskopskem kolitisu.

^k Vključuje poročila o pankreatitisu in akutnem pankreatitisu.

^l Vključuje poročila o avtoimunskem hepatitisu, hepatitisu, akutnem hepatitisu.

^m Vključuje poročila o aknah, ekcemu, eritemu, eritemu veke, multifornem eritemu, eksfoliativnem izpuščaju, izpuščaju na veke, folikulitisu, furunklu, dermatitisu, akneiformnem dermatitisu, alergijskem dermatitisu, buloznem dermatitisu, eksfoliativnem dermatitisu, izpuščaju zaradi zdravil, sindromu palmo-plantarne eritrodisestezije, izpuščaju, eritematoznem izpuščaju, generaliziranem izpuščaju, makularnem izpuščaju, makulopapuloznem izpuščaju, papuloznem izpuščaju, papuloskvamoznem izpuščaju, srbečem izpuščaju, pustularnem izpuščaju, seboroičnem dermatitisu, eksofoliaciji kože, kožni toksičnosti, kožni razjedi, toksičnem kožnem izpuščaju.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spodnji podatki prikazujejo izpostavljenost atezolizumabu za klinično pomembne neželene učinke v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1). Smernice za obravnavo teh neželenih učinkov so opisane v poglavjih 4.2 in 4.4.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pnevmonitis se je pojavil pri 3,1 % (68/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Pri enem od teh 68 bolnikov se je končal s smrtjo. Mediani čas do pojava je bil 3,5 meseca (razpon: od 3 dni do 20,5 meseca). Mediano trajanje je bilo 1,5 meseca (razpon: od 0 dni do 15,1+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi pnevmonitisa je z zdravljenjem z atezolizumabom končalo 10 (0,5 %) bolnikov. Pnevmonitis, ki je zahteval uporabo kortikosteroidov, se je pojavil pri 1,6 % (34/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab.

Imunsko pogojeni hepatitis

Hepatitis se je pojavil pri 0,3 % (7/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Mediani čas do pojava je bil 1,1 meseca (razpon: od 9 dni do 7,9 meseca). Mediano trajanje je bilo 1 mesec (razpon: od 9 dni do 1,9+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi hepatitisa sta zdravljenje z atezolizumabom prenehala 2 (< 0,1 %) bolnika. Hepatitis, ki je zahteval uporabo kortikosteroidov, se je pojavil pri 0,2 % (5/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab.

Imunsko pogojeni kolitis

Kolitis se je pojavil pri 1,1 % (23/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Mediani čas do pojava je bil 4 mesece (razpon: od 15 dni do 15,2 meseca). Mediano trajanje je bilo 1,4 meseca (razpon: od 3 dni do 17,8+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi kolitisa je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 5 (0,2 %) bolnikov. Kolitis, ki je zahteval uporabo kortikosteroidov, se je pojavil pri 0,5 % (10/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Hipotiroidizem se je pojavil pri 4,7 % (101/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Mediani čas do pojava je bil 5,5 meseca (razpon: od 15 dni do 31,3 meseca). Hipertiroidizem se je pojavil pri 1,7 % (36/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Mediani čas do pojava je bil 3,5 meseca (razpon: od 21 dni do 31,3 meseca).

Insuficienca nadledvičnih žlez se je pojavila pri 0,3 % (7/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Mediani čas do pojava je bil 5,7 meseca (razpon: od 3 dni do 19 mesecev). Insuficienca nadledvičnih žlez, ki je zahtevala uporabo kortikosteroidov, se je pojavila pri 0,3 % (6/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab.

Hipofizitis se je pojavil pri 0,1 % (1/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Čas do pojava je bil pri tem bolniku 13,7 meseca.

Sladkorna bolezen se je pojavila pri 0,3 % (6/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Čas do pojava je bil od 3 dni do 6,5 meseca. Zaradi sladkorne bolezni je atezolizumab prenehal uporabljati 1 (< 0,1 %) bolnik.

Imunsko pogojeni meningoencefalitis

Meningitis se je pojavil pri 0,1 % (3/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Čas do pojava je segal od 15 do 16 dni. Vsi trije bolniki so potrebovali zdravljenje s kortikosteroidi in so prenehali z atezolizumabom.

Encefalitis se je pojavil pri < 0,1 % (2/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Čas do pojava je bil 14 in 16 dni. Zaradi encefalitisa je zdravljenje z atezolizumabom prenehal 1 (< 0,1 %) bolnik. Encefalitis, ki je zahteval uporabo kortikosteroidov, se je pojavil pri < 0,1 % (1/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab.

Imunsko pogojene nevropatije

Guillain-Barréjev sindrom in demielinizacijske polinevropatije so se pojavili pri 0,2 % (5/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Mediani čas do pojava je bil 7 mesecev (razpon: od 18 dni do 8,1 meseca). Mediano trajanje je bilo 4,6 meseca (od 0+ do 8,3+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi Guillain-Barréjevega sindroma je zdravljenje z atezolizumabom prenehal 1 bolnik (< 0,1 %). Guillain-Barréjev sindrom, ki je zahteval uporabo kortikosteroidov, se je pojavil pri < 0,1 % (2/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab.

Miastenjski sindrom

Miastenija gravis se je pojavila pri < 0,1 % (4/6000) bolnikov v vseh kliničnih preskušanjih z atezolizumabom pri več vrstah tumorjev. Čas do pojava je bil v razponu od 20 dni do 4 mesecev. Vsi štirje bolniki so prenehali z zdravljenjem z atezolizumabom. Miastenjski sindrom/miastenija gravis, ki je zahtevala uporabo kortikosteroidov, se je pojavila pri < 0,1 % (3/6000) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab.

Imunsko pogojeni pankreatitis

Pankreatitis, vključno z zvišanjem amilaze in zvišanjem lipaze, se je pojavil pri 0,5 % (10/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab zaradi metastatskega urotelijskega karcinoma ali nedrobnoceličnega raka pljuč. Mediani čas do pojava je bil 5,5 meseca (razpon: od 9 dni do 16,9 meseca). Mediano trajanje je bilo 19 dni (razpon: od 3 dni do 11,2+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Pankreatitis, ki je zahteval uporabo kortikosteroidov, se je pojavil pri < 0,1 % (2/2160) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab.

Imunsko pogojeni miokarditis

Miokarditis se je pojavil pri < 0,1 % (2/8000) bolnikov v vseh kliničnih preskušanjih z atezolizumabom pri več vrstah tumorjev. Čas do pojava je bil 18 in 33 dni. Oba bolnika sta potrebovala kortikosteroide in prenehala z zdravljenjem z atezolizumabom.

Imunogenost

V študiji Imvigor210 je imelo na eni ali več časovnih točkah po odmerku pozitivna protitelesa proti atezolizumabu (*anti-atezolizumab antibodies - ATA*) 43,9 % bolnikov. V študiji OAK (GO28915) je bil delež med zdravljenjem nastalih ATA 30,4 %. ATA-pozitivnost po vsem sodeč na splošno ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost.

Podatkov, ki bi omogočili sklepanje na morebiten učinek nevtralizirajočih protiteles, ni na voljo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Informacij o prevelikem odmerjanju atezolizumaba ni.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno nadzorovati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti je treba ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa. Oznaka ATC: še ni dodeljena

Mehanizem delovanja

Ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1) je lahko izražen na tumorskih celicah in/ali celicah imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor, in lahko pripomore k zavrtju protitumorskega imunskega odziva v mikrookolju tumorja. Vezava PD-L1 na receptorje PD-1 in B7-1 na celicah T in celicah, ki predstavljajo antigene, zavre citotoksično dejavnost celic T, proliferacijo celic T in nastajanje citokinov.

Atezolizumab je humanizirano G1-imunoglobulinsko (IgG1) monoklonsko protitelo z inženirsko obdelano domeno Fc, ki se neposredno veže na PD-L1 in povzroči dvojno blokado receptorjev PD-1 in B7-1, odpravi s PD-L1/PD-1 posredovano zavrtje imunskega odziva in reaktivira protitumorski imunski odziv brez indukcije celične citotoksičnosti, odvisne od protiteles. Atezolizumab ne vpliva na interakcijo PD-L2/PD-1 in tako ohrani s PD-L2/PD-1 posredovane zaviralne signale.

Klinična učinkovitost in varnost

Trajanje zdravljenja

Pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili, je bilo zdravljenje z zdravilom Tecentriq dovoljeno do napredovanja bolezni.

Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili, je bilo v ključnih študijah zdravljenje z zdravilom Tecentriq dovoljeno do izgube klinične koristi, opredeljene z naslednjimi merili:

- odsotnost simptomov in znakov (vključno s poslabšanjem laboratorijskih vrednosti [npr. novonastalo hiperkalcemijo ali poslabšanjem hiperkalcemije]), ki nedvomno kažejo napredovanje bolezni;
- brez poslabšanja stanja zmogljivosti po ECOG;
- odsotnost napredovanja tumorja na kritičnih anatomskih mestih (npr. leptomeningealna bolezen), ki jih pred ponovno uporabo zdravila ni mogoče enostavno obvladati in stabilizirati z zdravljenjem, dovoljenim po protokolu;
- dokazi o klinični koristi po oceni raziskovalca.

Urotelijski karcinom

IMvigor211 (GO29294): Randomizirano preskušanje pri bolnikih z lokalno napredujočim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo

Pri bolnikih z lokalno napredujočim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki je napredoval med ali po zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine, so za oceno učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v primerjavi s kemoterapijo (raziskovalčeva izbira vinflunina, docetaksela ali paklitaksela) izvedli odprto, multicentrično, mednarodno, randomizirano študijo III. faze (IMvigor211). V to študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli avtoimunsko bolezen v anamnezi; simptomatske ali od kortikosteroidov odvisne metastaze v možganih; ki so prejeli živo, oslABLJENO cepivo v 28 dneh pred vključitvijo, ki so uporabljali sistemska imunostimulativna sredstva v 4 tednih pred vključitvijo ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred vključitvijo. Ocene tumorjev so izvedli vsakih 9 tednov v prvih 54 tednih in nato na vsakih 12 tednov. Tumorske vzorce so ovrednotili prospektivno na izražanje PD-L1 imunskih celic, ki infiltrirajo tumor, in rezultate uporabili za določitev podskupin izražanja PD-L1 za spodaj opisano analizo.

Skupno so vključili 931 bolnikov. Bolniki so bili randomizirani (1:1) na prejemanje atezolizumaba ali kemoterapije. Randomizacija je bila stratificirana glede na kemoterapijo (vinflunin v primerjavi s taksanom), izražanje PD-L1 na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor (< 5 % v primerjavi z ≥ 5 %), število napovednih dejavnikov tveganja (0 v primerjavi z 1-3) in metastazami v jetrih (da v primerjavi z ne). Napovedni dejavniki tveganja so vključevali čas od predhodne kemoterapije < 3 mesece, stanje zmogljivosti po ECOG > 0 in hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab so aplicirali v fiksnem odmerku 1200 mg z intravensko infuzijo na 3 tedne. Zmanjšanje odmerka atezolizumaba ni bilo dovoljeno. Bolnike so zdravili do izgube klinične koristi po oceni raziskovalca ali do nesprejemljive toksičnosti. Vinflunin so dajali v odmerku 320 mg/m² z intravensko infuzijo 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Paklitaksel so dajali v odmerku 175 mg/m² z intravensko infuzijo v 3 urah na 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Docetaksel so dajali v odmerku 75 mg/m² z intravensko infuzijo 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Pri vseh zdravljenih bolnikih je bilo mediano trajanje zdravljenja 2,8 meseca za skupino, zdravljen z atezolizumabom, 2,1 meseca za skupino, zdravljeni z vinfluninom ali paklitakselom, in 1,6 meseca za skupino, zdravljen z docetakselom.

Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni populacije, vključene v primarno analizo, so bile med zdravljenima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 67 let (razpon: 31 do 88) in 77,1% bolnikov je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (72,1 %), 53,9 % bolnikov v skupini s kemoterapijo je prejelo vinflunin, 71,4 % bolnikov je imelo vsaj eno slab napovedni dejavnik tveganja in 28,8 % jih je ob začetku zdravljenja imelo metastaze v jetrih. Izhodiščno stanje

zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (45,6 %) ali 1 (54,4 %). Pri 71,1 % bolnikov je bilo mesto primarnega tumorja mehur, 25,4 % bolnikov pa je imelo urotelijski karcinom zgornjega trakta. 24,2 % bolnikov je predhodno prejelo le adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje na osnovi platine in jim je bolezen napredovala v 12 mesecih.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti za IMvigor211 je celokupno preživetje (OS, *overall survival*). Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti po oceni raziskovalca so delež objektivnega odziva (ORR, *objective response rate*), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, *progression-free survival*) in trajanje odziva (DOR, *duration of response*) po merilih RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1. Primerjave celokupnega preživetja med zdravljeno in kontrolno skupino znotraj populacije IC2/3, IC1/2/3 in ITT (*intention-to-treat*; z namenom zdraviti, tj. vsi neselekcioniirani bolniki) so testirali z uporabo hierarhičnega postopka s fiksnim zaporedjem glede na stratificiran dvostranski 5-% test log-rang, kot sledi: korak 1): populacija IC2/3; korak 2) populacija IC1/2/3; korak 3) vsi neselekcioniirani bolniki. Rezultati celokupnega preživetja za vsakega od korakov 2 in 3 so lahko formalno testirali glede statistične značilnosti le, če je bil rezultat v prejšnjem koraku statistično značilen.

Mediano spremljanje preživetja je 17 mesecev. Primarna analiza študije IMvigor211 ni dosegla primarnega opazovanega dogodka - celokupnega preživetja. Za atezolizumab niso dokazali statistično značilne koristi za preživetje v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih s predhodno zdravljenim, lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom. Glede na vnaprej določeno hierarhično testiranje so populacijo IC2/3 testirali najprej z razmerjem ogroženosti za celokupno preživetje 0,87 (95-% IZ: 0,63; 1,21; mediano celokupno preživetje 11,1 meseca za atezolizumab v primerjavi z 10,6 meseca za kemoterapijo). Stratificirana log-rang p-vrednost je bila 0,41, zato se rezultati v tej populaciji ne štejejo kot statistično značilni. Posledično niso mogli izvesti formalnih testov statistične značilnosti za celokupno preživetje v populacijah IC1/2/3 in neselekcioniiranih bolnikov, te rezultate smatramo kot raziskovalne. Ključni rezultati v populaciji neselekcioniiranih bolnikov so povzeti v preglednici 3. Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje v populaciji vseh neselekcioniiranih bolnikov je predstavljena na sliki 1.

Preglednica 3: Povzetek učinkovitosti pri vseh neselekcioniranih bolnikih (IMvigor211)

Opazovani dogodek učinkovitosti	atezolizumab (n = 467)	kemoterapija (n = 464)
Primarni opazovani dogodek učinkovitosti		
OS		
Število smrti (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Mediani čas do dogodkov (meseči)	8,6	8,0
95-% IZ	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratificirano [†] razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,85 (0,73; 0,99)	
p-vrednost**	0,0378	
12-mesečno OS (%)*	39,2 %	32,4 %
Sekundarni in eksploratorni opazovani dogodki		
PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)		
Število dogodkov (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Mediano trajanje PFS (meseči)	2,1	4,0
95-% IZ	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Št. bolnikov s potrjenim odzivom (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95-% IZ	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Število popolnih odzivov (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Število delnih odzivov (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Število stabilne bolezni (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
DOR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Mediana v mesecih***	21,7	7,4
95-% IZ	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IZ = interval zaupanja; DOR = trajanje odziva; ORR = delež objektivnega odziva; OS = celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1

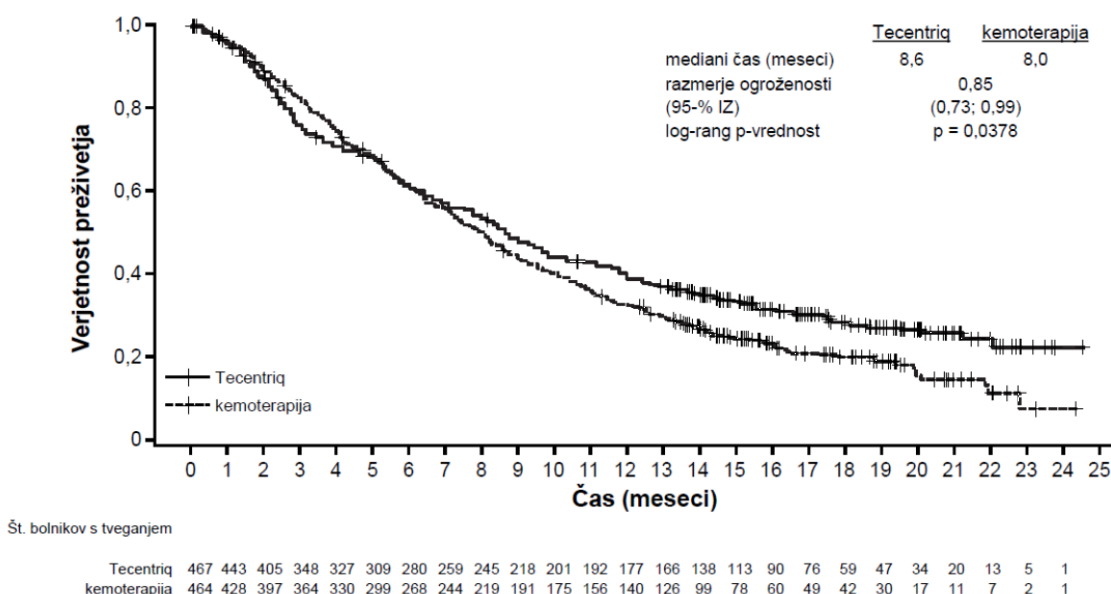
* na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene

† Stratificirani glede na kemoterapijo (vinflunin v primerjavi s taksanom), stanje izražanja na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor (< 5 % v primerjavi z ≥ 5 %), število napovednih dejavnikov tveganja (0 v primerjavi 1-3) in metastaze v jetrih (da v primerjavi z ne).

** Na osnovi stratificiranega testa log-rang; predvideno le za opisne namene; v skladu s predhodno določeno hierarhijo analiz, p-vrednosti za analizo celokupnega preživetja v populaciji neselekcioniranih bolnikov ne moremo smatrati za statistično značilno.

*** Odzivi so potekali pri 63 % odzivnih bolnikov v skupini z atezolizumabom in pri 21 % odzivnih bolnikov v skupini s kemoterapijo.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Preskušanje z eno skupino pri bolnikih s predhodno nezdravljenim urotelijskim karcinomom, ki za zdravljenje s cisplatinom niso primerni, in pri bolnikih z urotelijskim karcinomom, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo

Pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (imenovanim tudi urotelijski rak sečnega mehurja) so izvedli multicentrično mednarodno preskušanje II. faze z eno skupino in dvema kohortama (IMvigor210).

Študija je skupaj vključila 438 bolnikov in je imela dve kohorti. V 1. kohorto so bili vključeni še nezdravljeni bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki niso bili primerni ali sposobni za kemoterapijo na podlagi platine ali jim je bolezen napredovala najmanj 12 mesecev po zdravljenju z neoadjuvantno ali adjuvantno shemo kemoterapije, ki je vključevala platino. V 2. kohorto so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli vsaj eno shemo kemoterapije na podlagi platine zaradi lokalno napredovelega ali metastatskega urotelijskega karcinoma, ali jim je bolezen napredovala v 12 mesecih po zdravljenju z neoadjuvantno ali adjuvantno shemo kemoterapije, ki je vključevala platino.

V 1. kohorto je bilo z atezolizumabom v odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do napredovanja bolezni zdravljenih 119 bolnikov. Mediana starost je bila 73 let. Večina bolnikov je bila moških (81 %), in večina je bila belcev (91 %).

V 1. kohorto je bilo vključenih 45 bolnikov (38 %) s stanjem zmogljivosti po ECOG 0, 50 bolnikov (42 %) s stanjem zmogljivosti po ECOG 1, 24 bolnikov (20 %) s stanjem zmogljivosti po ECOG 2, 35 bolnikov (29 %) brez Bajorinovih dejavnikov tveganja (stanje zmogljivosti po ECOG ≥ 2 in visceralne metastaze), 66 bolnikov (56 %) z enim Bajorinovim dejavnikom tveganja in 18 bolnikov (15 %) z dvema Bajorinovima dejavnikoma tveganja, 84 bolnikov (71 %) z okvarjenim delovanjem ledvic (hitrost glomerulne filtracije [GFR] < 60 ml/min) in 25 bolnikov (21 %) z metastazami v jetrih.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v 1. kohorti je bil potrjen delež objektivnega odziva, ki ga je ocenila skupina za neodvisni pregled (IRF – *independent review facility*) na podlagi meril RECIST v1.1.

Primarna analiza je bila izvedena, ko so vse bolnike spremljali vsaj 24 tednov. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 15,0 tednov; mediano trajanje spremljanja preživetja je bilo 8,5 meseca pri neselecioniranih bolnikih. Prikazani so bili klinično relevantni deleži objektivnih odzivov po oceni skupine za neodvisni pregled (IRF) v skladu z merili RECIST v1.1, toda v primerjavi z vnaprej

opredeljenim 10-odstotnim kontrolnim historičnim deležem odziva primarni opazovani dogodek ni bil statistično značilen. Potrjeni delež objektivnega odziva s strani IRF po merilih RECIST v1.1 so bili 21,9 % (95-% IZ: 9,3; 40,0) pri bolnikih z izražanjem PD-L1 \geq 5 %, 18,8 % (95-% IZ: 10,9; 29,0) pri bolnikih z izražanjem PD-L1 \geq 1 % in 19,3 % (95-% IZ: 12,7; 27,6) pri neselekcioniranih bolnikih. Mediano trajanje odziva ni bilo doseženo ne v kateri od podskupin izražanja PD-L1 ne med neselekcioniranimi bolniki. Celokupno preživetje ni bilo dozorelo; razmerje bolnikov z dogodki je bilo približno 40 %. Mediano celokupno preživetje za vse podskupine bolnikov (izražanje PD-L1 \geq 5 % in \geq 1 %) in za neselekcionirane bolnike je bilo 10,6 meseca.

Za 1. kohorto je bila opravljena posodobljena analiza z medianim trajanjem spremljanja preživetja 17,2 meseca; povzeta je v preglednici 4. Mediano trajanje odziva ni bilo doseženo ne v kateri od podskupin izražanja PD-L1 ne med neselekcioniranimi bolniki.

Preglednica 4. Povzetek posodobljenih rezultatov učinkovitosti študije (IMvigor210, 1. kohorta)

Opazovani dogodek učinkovitosti	Izražanje PD-L1 \geq 5 % v IC	Izražanje PD-L1 \geq 1 % v IC	Vsi neselekcionirani
ORR (po oceni IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Št. bolnikov z odzivom (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95-% IZ	13,8; 46,8	15; 34,6	15,5; 31,3
Št. popolnih odzivov (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95-% IZ	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Št. delnih odzivov (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95-% IZ	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (po oceni IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Bolniki z dogodkom (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	NO (11,1; NO)	NO (NO)	NO (14,1; NO)
PFS (po oceni IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Bolniki z dogodkom (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
Celokupno preživetje	n = 32	n = 80	n = 119
Bolniki z dogodkom (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	12,3 (6,0; NO)	14,1 (9,2; NO)	15,9 (10,4; NO)
1-letno celokupno preživetje (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

IZ = interval zaupanja, DOR = trajanje odziva, IC = celice imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor, IRF = skupina za neodvisni pregled, NO = ni ocenljivo, ORR = delež objektivnega odziva, OS = celokupno preživetje, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1.

V 2. kohorti so bili soprimarni opazovani dogodki učinkovitosti potrjen delež objektivnega odziva po oceni IRF z uporabo meril RECIST v1.1 in delež objektivnega odziva po oceni raziskovalca glede na spremenjena merila RECIST (mRECIST). 310 bolnikov so zdravili z atezolizumabom v odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do izgube klinične koristi. Primarna analiza 2. kohorte je bila izvedena, ko so vse bolnike spremljali vsaj 24 tednov. Študija je dosegla soprimarne opazovane dogodke v 2. kohorti in je pokazala statistično značilno boljše deleže objektivnih odzivov po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 ter po oceni raziskovalcev v skladu z merili mRECIST v primerjavi z vnaprej opredeljenim 10-odstotnim kontrolnim historičnim deležem odziva.

Za 2. kohorto je bila opravljena tudi analiza z medianim trajanjem spremljanja preživetja 21,1 meseca. Potrjeni deleži objektivnih odzivov po oceni IRF glede na merila RECIST v1.1 so bili 28,0 % (95-% IZ: 19,5; 37,9) pri bolnikih z izražanjem PD-L1 \geq 5 %, 19,3 % (95-% IZ: 14,2; 25,4) pri bolnikih

izražanjem PD-L1 ≥ 1 % in 15,8 % (95-% IZ: 11,9; 20,4) pri vseh neselekcioniranih bolnikih. Potrjeni deleži celokupnega odziva po oceni raziskovalca glede na merila mRECIST so bili 29,0 % (95-% IZ: 20,4; 38,9) pri bolnikih z izražanjem PD-L1 ≥ 5 %, 23,7 % (95-% IZ: 18,1; 30,1) pri bolnikih z izražanjem PD-L1 ≥ 1 % in 19,7 % (95-% IZ: 15,4; 24,6) pri vseh neselekcioniranih bolnikih. Delež popolnega odziva po oceni IRF glede na merila RECIST v1.1 v populaciji vseh neselekcioniranih bolnikov je bil 6,1 % (95-% IZ: 3,7; 9,4). V 2. kohorti mediano trajanje odziva ni bilo doseženo v nobeni od podskupin izražanja PD-L1 in tudi ne med neselekcioniranimi bolniki, doseženo pa je bilo pri bolnikih z izražanjem PD-L1 < 1 % (13,3 meseca, 95-% IZ: 4,2; ni ocenljivo). Pri neselekcioniranih bolnikih je bil delež celokupnega preživetja po 12 mesecih 37 %.

IMvigor130 (WO30070): Multicentrična, randomizirana, s placebom primerjana študija faze III atezolizumaba v monoterapiji in kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine pri bolnikih z nezdravljnim, lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom

V skladu s priporočili neodvisnega Odbora za spremljanje podatkov (*independent Data Monitoring Committee - iDMC*) po zgodnjem pregledu podatkov o preživetju je bilo vključevanje bolnikov, katerih tumorji imajo nizko raven izražanja PD-L1 (manj kot 5 % PD-L1-pozitivno obarvanih imunskih celic z imunohistokemično metodo), v skupino, ki prejema monoterapijo z atezolizumabom, ustavljeno po ugotovitvi, da je celokupno preživetje pri tej podskupini krajše. Odbor iDMC ni priporočil spremembe zdravljenja za bolnike, ki so že bili randomizirani v skupino z monoterapijo in so zdravljenje že začeli prejemati. Drugih sprememb niso priporočili.

Nedrobnocelični rak pljuč

OAK (GO28915): Randomizirano klinično preskušanje III. faze pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo

Za oceno učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki jim je bolezen napredovala med shemo zdravljenja na podlagi platine ali po takšnem zdravljenju, so izvedli multicentrično, mednarodno, odprto randomizirano študijo III. faze (OAK). V študijo niso bili vključeni bolniki z anamnezo avtoimunske bolezni, z aktivnimi ali od kortikosteroidov odvisnimi metastazami v možganih, prav tako vanjo niso bili vključeni bolniki, ki so v 28 dneh pred vstopom v študijo dobili živo oslABLJENO cepivo, sistemska imunostimulacijska sredstva v 4 tednih pred vključitvijo ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred vključitvijo. Ocenjevanje odgovora tumorja so prvih 36 tednov izvajali na 6 tednov, nato pa vsakih 9 tednov. Vzorce tumorjev so prospektivno ocenili glede izražanja PD-L1 na tumorskih celicah in celicah imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor.

Skupno je bilo vključenih 1225 bolnikov, v skladu z načrtom za analizo so prvih 850 randomiziranih bolnikov vključili v primarno analizo učinkovitosti. Randomizacija je bila stratificirana glede na izražanje PD-L1 na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor, glede na število predhodnih shem kemoterapije in glede na histologijo. Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na prejetje atezolizumaba ali docetaksele.

Atezolizumab so uporabljali v fiksnem odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne. Zmanjšanje odmerka ni bilo dovoljeno. Bolnike so zdravili do izgube klinične koristi po oceni raziskovalca. Docetaksel so uporabljali v odmerku 75 mg/m² v intravenski infuziji 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni. Upoštevaje vse zdravljenе bolnike je zdravljenje trajalo mediano 2,1 meseca v skupini z docetakselom in 3,4 meseca v skupini z atezolizumabom.

Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni so bile v populaciji za primarno analizo med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 64 let (razpon: od 33 do 85 let) in 61 % bolnikov je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (70 %). Približno tri četrtine bolnikov je imelo neploščatocelično histologijo (74 %), 10 % jih je imelo znano mutacijo EGFR, 0,2 % jih je imelo preureditev ALK, 10 % jih je imelo izhodiščno metastaze v osrednjem živčevju in večina bolnikov je bila trenutnih ali nekdanjih kadilcev (82 %). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je

bilo 0 (37 %) ali 1 (63 %). 75 % bolnikov je prejelo le eno predhodno terapevtsko shemo na podlagi platine.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Ključni rezultati te študije z medianim spremljanjem preživetja 21 mesecev so povzeti v preglednici 5. Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v populaciji z namenom zdraviti sta prikazani na sliki 2. Slika 3 povzema rezultate celokupnega preživetja v podskupini z namenom zdravljenja in podskupinah PD-L1; rezultati kažejo korist atezolizumaba za celokupno preživetje v vseh podskupinah, tudi tistih z izražanjem PD-L1 v tumorskih celicah in imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor, < 1 %.

Preglednica 5. Povzetek učinkovitosti v populaciji za primarno analizo (vsi neselekcioniirani bolniki)* (OAK)

Opazovani dogodek učinkovitosti	atezolizumab (n = 425)	docetaksel (n = 425)
Primarni opazovani dogodek učinkovitosti		
OS		
Število smrti (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	13,8	9,6
95-% IZ	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratificirano [‡] razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-vrednost**	0,0003	
12-mesečno OS (%)***	218 (55 %)	151 (41%)
18-mesečno OS (%)***	157 (40 %)	98 (27%)
Sekundarni opazovani dogodki		
PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)		
Število dogodkov (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	2,8	4,0
95-% IZ	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,95 (0,82; 1,10)	
ORR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)		
Št. bolnikov z odzivom (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95-% IZ	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DOR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Mediana v mesecih	16,3	6,2
95-% IZ	(10,0; NO)	(4,9; 7,6)

IZ = interval zaupanja; DOR = trajanje odziva; NO = ni ocenljivo; ORR = delež objektivnega odziva; OS = celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1.

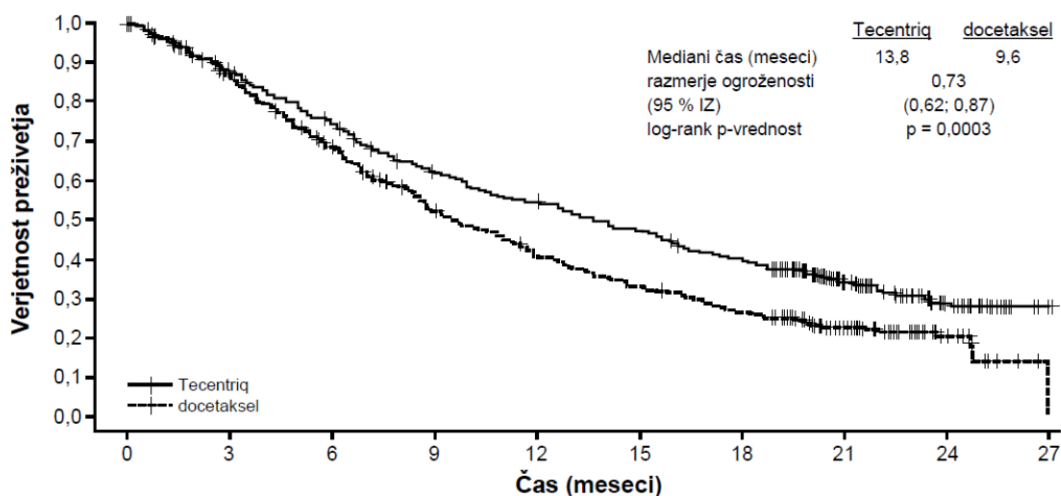
*Populacijo za primarno analizo sestavlja prvih 850 randomiziranih bolnikov.

[‡]Stratificirani glede na ekspresijo PD-L1 na celicah imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor, glede na število predhodnih shem kemoterapije in glede na histologijo

**Na osnovi stratificiranega log-rang testa

***Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene

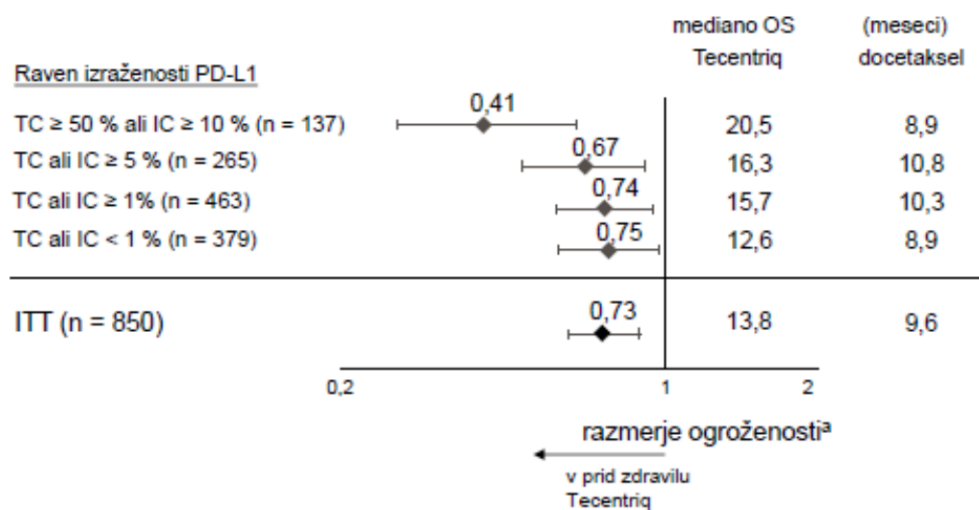
Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v populaciji za primarno analizo (neselekcioniirani bolniki) (OAK)



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

Razmerje ogroženosti je ocenjeno na osnovi stratificiranega Coxovega modela; p-vrednost je ocenjena na osnovi stratificiranega log-rang testa.

Slika 3: Drevesni diagram celokupnega preživetja glede na izražanje PD-L1 v populaciji za primarno analizo (OAK)



^aStratificirano razmerje ogroženosti za populacijo z namenom zdraviti (ITT) in tumorske celice (TC) ali celice imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor (IC) ≥ 1%. Nestratificirano razmerje ogroženosti za druge raziskovalne podskupine.

Celokupno preživetje se je z atezolizumabom v primerjavi z docetakselom izboljšalo tako pri bolnikih z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom pljuč (razmerje ogroženosti [RO] 0,73; 95-% IZ: 0,60; 0,89; mediano celokupno preživetje 15,6 meseca z atezolizumabom in 11,2 meseca z docetakselom) kot pri bolnikih s ploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom pljuč (RO 0,73; 95-% IZ: 0,54; 0,98; mediano celokupno preživetje 8,9 meseca z atezolizumabom in 7,7 z docetakselom). Opaženo izboljšanje celokupnega preživetja je bilo dosledno dokazano v podskupinah bolnikov, vključno z bolniki, ki so izhodiščno imeli metastaze v možganih (RO 0,54; 95-% IZ: 0,31; 0,94; mediano celokupno preživetje 20,1 meseca z atezolizumabom in 11,9 meseca z docetakselom), in bolniki, ki nikoli niso kadili (RO 0,71; 95-% IZ: 0,47; 1,08; mediano celokupno preživetje 16,3 meseca z atezolizumabom in 12,6 meseca z docetakselom). A pri bolnikih, ki so imeli mutacije EGFR, se celokupno preživetje z atezolizumabom v primerjavi z docetakselom ni izboljšalo (RO 1,24; 95-% IZ: 0,71, 2,18; mediano 10,5 meseca z atezolizumabom in 16,2 meseca z docetakselom).

Atezolizumab je v primerjavi z docetakselom podaljšal čas do poslabšanja bolečin v prsih po navedbi bolnika, merjenih z EORTC QLQ-LC13 (RO 0,71, 95-% IZ: 0,49, 1,05; mediana ni bila dosežena v nobeni skupini). Čas do poslabšanja drugih simptomov raka pljuč (tj. kašlja, dispneje in bolečin v roki/rami), merjenih z EORTC QLQ-LC13, je bil z atezolizumabom in docetakselom podoben. Te rezultate je treba zaradi odprte zasnove študije interpretirati previdno.

POPLAR (GO28753): Randomizirano preskušanje II. faze pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo

Multicentrično, mednarodno, randomizirano, odprto, kontrolirano študijo II. faze (POPLAR) so izvedli pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (ne glede na izražanje PD-L1), ki jim je bolezen napredovala med shemo zdravljenja na podlagi platine ali po takšnem zdravljenju. Primarni izid učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Skupno 287 bolnikov je bilo v razmerju 1:1 randomiziranih ali na atezolizumab (1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do izgube klinične koristi) ali na docetaxel (75 mg/m² v intravenski infuziji 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni). Randomizacija je bila stratificirana glede na stanje izražanja PD-L1 na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor, glede na število predhodnih shem kemoterapije in glede na histologijo. Posodobljena analiza po skupno 200 zabeleženih smrtih in z medianim spremljanjem preživetja 22 mesecev je pokazala mediano celokupno preživetje 12,6 meseca pri prejemnikih atezolizumaba in 9,7 meseca pri prejemnikih docetaksela (RO 0,69, 95-% IZ: 0,52; 0,92). Delež objektivnega odziva je bil 15,3 % z atezolizumabom in 14,7 % z docetakselom, mediano trajanje odziva pa 18,6 meseca z atezolizumabom in 7,2 meseca z docetakselom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tecentriq za vse skupine pediatrične populacije za zdravljenje malignih novotvorb (razen tumorjev osrednjega živčevja ter novotvorb hematopoetskega in limfnega tkiva) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izpostavljenost atezolizumabu se je v razponu odmerkov od 1 mg/kg do 20 mg/kg povečevala sorazmerno z odmerkom, vključno s fiksnim odmerkom 1200 mg, apliciranim na 3 tedne. Populacijska analiza, ki je vključila 472 bolnikov, je popisala farmakokinetiko atezolizumaba v razponu odmerkov od 1 do 20 mg/kg z linearnim modelom dvoprostornega odstranjevanja z izločanjem prvega reda. Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo po 6 do 9 tednih (2 do 3 ciklih) ponavljajoče se uporabe. Sistemsko kopičenje v površini pod krivuljo je bilo 1,91-kratno, maksimalna koncentracija je bila 1,46-kratna, najnižja koncentracija pred naslednjim odmerkom pa 2,75-kratna.

Absorpcija

Atezolizumab se daje z intravensko infuziji. Študij o drugih poteh uporabe niso izvedli.

Porazdelitev

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da sta pri tipičnem bolniku volumen centralnega prostora 3,28 l in volumen v stanju dinamičnega ravnovesja 6,91 l.

Biotransformacija

Presnova atezolizumaba ni neposredno raziskana. Protitelesa se odstranijo predvsem s katabolizmom.

Izločanje

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da je očistek atezolizumaba 0,200 l/dan in da je tipični končni razpolovni čas izločanja 27 dni.

Posebne skupine bolnikov

Populacijska farmakokinetika in analize izpostavljenost-odziv kažejo, da starost (21-89 let), regija, etnična pripadnost, okvara ledvic, blaga okvara jeter, raven izražanja PD-L1 ali stanje zmogljivosti po ECOG nimajo vpliva na farmakokinetiko atezolizumaba. Telesna masa, spol, pozitivno stanje ATA, koncentracija albumina in tumorsko breme imajo statistično značilen učinek na farmakokinetiko atezolizumaba, ki pa ni klinično pomemben. Prilaganje odmerka ni priporočljivo.

Starejši

Namenskih študij z atezolizumabom pri starejših bolnikih niso izvedli. Vpliv starosti na farmakokinetiko atezolizumaba so ocenili v populacijski farmakokinetični analizi. Na podlagi podatkov bolnikov, starih od 21 do 89 let ($n = 472$) in z mediano starostjo 62 let, se starost ni izkazala za pomembno sospremenljivko, ki bi vplivala na farmakokinetiko atezolizumaba. Farmakokinetika atezolizumaba se ni klinično pomembno razlikovala med bolniki, starimi < 65 let ($n = 274$), bolniki, starimi od 65 do 75 let ($n = 152$), in bolniki, starimi > 75 let ($n = 46$) (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Študij za proučitev farmakokinetike atezolizumaba pri otrocih in mladostnikih niso izvedli.

Okvara ledvic

Namenskih študij z atezolizumabom pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih razlik med očistkom atezolizumaba pri bolnikih z blago (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] od 60 do 89 ml/min/1,73 m²; $n = 208$) ali zmerno (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; $n = 116$) okvaro ledvic in bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; $n = 140$). Hudo okvaro ledvic (eGFR od 15 do 29 ml/min/1,73 m²) je imelo le malo bolnikov ($n = 8$) (glejte poglavje 4.2). Učinek hude okvare ledvic na farmakokinetiko atezolizumaba ni znan.

Okvara jeter

Namenskih študij z atezolizumabom pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih razlik med očistkom atezolizumaba pri bolnikih z blago okvaro jeter (bilirubin \leq ZNM in AST $>$ ZNM ali bilirubin od $< 1,0$ - do 1,5-kratna ZNM in kakršna koli AST, $n = 71$) in bolnikih z normalnim delovanjem jeter (bilirubin in AST \leq ZNM, $n = 401$). Podatkov o bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni na voljo. Okvara jeter je bila opredeljena po merilih NCI (*National Cancer Institute*) za moteno delovanje jeter (glejte poglavje 4.2). Vpliv zmerne ali hude okvare jeter (bilirubin $> 1,5$ - do 3-kratna ZNM ne glede na AST ali bilirubin > 3 -kratna ZNM ne glede na AST) na farmakokinetiko atezolizumaba ni znan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Študij kancerogenosti za ugotavljanje kancerogenosti atezolizumaba niso izvedli.

Mutagenost

Študij mutagenosti za ugotavljanje mutagenosti atezolizumaba niso izvedli. Za monoklonska protitelesa ni pričakovano, da bi spremenila DNA ali kromosome.

Plodnost

Z atezolizumabom študij o sposobnosti razmnoževanja niso izvedli, toda študija kronične toksičnosti je vključevala oceno vpliva na reproduktivne organe samcev in samic opic cynomolgus. Tedenska uporaba atezolizumaba pri opičjih samicah pri ocenjeni AUC, ki je bila približno 6-krat večja od AUC pri bolnikih, ki so prejeli priporočen odmerek, je povzročila nereden vzorec menstruacijskega ciklusa in odsotnost novonastalih rumenih teles v jajčnikih, ki sta bila reverzibilna. Vplivov na reproduktivne organe samcev ni bilo.

Teratogenost

Študij o sposobnosti razmnoževanja in o teratogenosti pri živalih z atezolizumabom niso izvedli. Študije na živalih so pokazale, da lahko zavrtje poti PD-L1/PD-1 povzroči imunsko zavrnitev razvijajočega se ploda in povzroči smrt ploda. Pričakovati je mogoče, da uporaba atezolizumaba lahko škoduje plodu, vključno s smrtjo zarodka ali ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
koncentrirana očetna kislina
saharoza
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Razredčena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za največ 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C ali za 24 ur pri temperaturi ≤ 30 °C od časa priprave.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C ali 8 ur pri sobni temperaturi (≤ 25 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, ki vsebuje 20 ml raztopine.

Pakiranje z eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Tecentriq ne vsebuje protimikrobnega konzervansa in ga mora pripraviti zdravstveni delavec upoštevaje aseptični postopek.

Ne stresajte.

Navodila za razredčenje

Dvajset mililitrov koncentrata zdravila Tecentriq je treba vzeti iz viala in ga razredčiti v 250-ml infuzijski vrečki iz PVC, polietilena (PE) ali poliolefina, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Po razredčenju vsebuje en mililiter raztopine približno 4,4 mg zdravila Tecentriq (1200 mg/270 ml). Da bi preprečili penjenje raztopine, je treba vrečko za premešanje raztopine previdno obračati. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba uporabiti nemudoma (glejte poglavje 6.3).

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če opazite, da je raztopina spremenjene barve ali da so v njej delci, je ne smete uporabiti.

Inkompatibilnosti med zdravilom Tecentriq in intravenskimi vrečkami iz polivinil klorida (PVC), polietilena (PE) ali poliolefina (PO) niso opazili. Poleg tega niso opazili nobenih inkompatibilnosti z vmesnim filtrom membrane, sestavljene iz polietersulfona ali polisulfona, infuzijskimi seti in drugimi infuzijskimi pripomočki, izdelanimi iz PVC, PE, polibutadiena ali polieteruretana. Uporaba linijskega membranskega filtra ni obvezna.

Odstranjevanje

Odlaganje zdravila Tecentriq v okolje je treba omejiti na najmanjšo mero.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1220/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. september 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Tecentriq na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen povečanju ozaveščenosti in zagotavljanju informacij o znakih in simptomih nekaterih pomembnih ugotovljenih tveganj atezolizumaba, vključno z imunsko pogojenim pnevmonitisom, hepatitisom, kolitisom, hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez, hipofizitisom, sladkorno boleznijo tipa I, nevropatijami, meningoencefalitisom, pankreatitisom in z infundiranjem povezanimi reakcijami ter njihovem obvladovanju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Tecentriq trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali ali uporabljali zdravilo Tecentriq, imeli dostop ali prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Opozorilna kartica za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce

- **Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Ustrezne informacije (npr. resnost, izrazitost, pogostnost, čas do pojava, reverzibilnost, kot je ustrezno) o naslednjih varnostnih tveganjih, povezanih z uporabo zdravila Tecentriq:
 - imunsko pogojeni hepatitis
 - imunsko pogojeni pnevmonitis
 - imunsko pogojeni kolitis
 - imunsko pogojeni pankreatitis
 - imunsko pogojene endokrinopatije (sladkorna bolezen tipa 1, hipotiroidizem, hipertiroidizem, insuficienca nadledvičnih žlez, hipofizitis)
 - imunsko pogojene nevropatije (Guillain- Barréjev sindrom, miastenijski sindrom/miastenija gravis)
 - imunsko pogojeni meningoencefalitis
 - imunsko pogojeni miokarditis
 - z infundiranjem povezane reakcije
- Opis znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov.
- Podrobnosti, kako zmanjšati varnostna tveganja z ustreznim spremljanjem in obvladovanjem.
- Opomnik za razdeljevanje opozorilne kartice za bolnika vsem bolnikom, ki prejemajo zdravljenje z zdravilom Tecentriq, in nasvet, da jo pokažejo vsem zdravstvenim delavcem, pri katerih se zdravijo.
- Opomnik za izobraževanje bolnikov/skrbnikov o simptomih imunsko pogojenih neželenih učinkov in o nujnosti njihovega takojšnjega poročanja zdravniku.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Kratko predstavitev atezolizumaba (indikacija in namen te kartice).

- Informacije, da lahko atezolizumab med zdravljenjem ali po njem povzroči resne neželene učinke, ki jih je treba zdraviti takoj.
- Opis glavnih znakov in simptomov naslednjih varnostnih tveganj in opozorilo o pomenu takojšnjega obveščanja zdravnika, če se simptomi pojavijo, vztrajajo ali se poslabšajo:
 - imunsko pogojeni hepatitis
 - imunsko pogojeni pnevmonitis
 - imunsko pogojeni kolitis
 - imunsko pogojeni pankreatitis
 - imunsko pogojene endokrinopatije (sladkorna bolezen tipa 1, hipotiroidizem, hipertiroidizem, insuficienca nadledvičnih žlez, hipofizitis)
 - imunsko pogojene nevropatije (Guillain- Barréjev sindrom, miastenijski sindrom/miastenija gravis)
 - imunsko pogojeni meningoencefalitis
 - imunsko pogojeni miokarditis
 - z infundiranjem povezane reakcije
- Opozorilo za bolnike glede pomena takojšnjega posvetovanja z zdravnikom, če imajo kateregakoli od navedenih znakov in simptomov, ter o pomembnosti dejstva, da se ne poskušajo zdraviti sami.
- Opomnik, naj ima bolniki opozorilno kartico za bolnika vedno pri sebi in jo pokaže vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki ga zdravi.
- Kartica mora vključevati tudi prostor za navedbo kontaktnih podatkov zdravnika in vsebovati opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadarkoli zdravijo bolnika, tudi v nujnih stanjih, da bolnik uporablja zdravilo Tecentriq.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za nadaljnjo oceno učinkovitosti atezolizumaba pri zdravljenju bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate glede celokupnega preživetja iz študije IMvigor210.	Predložitev rezultatov študije: 30. junij 2019
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za nadaljnjo oceno učinkovitosti atezolizumaba v primerjavi s kemoterapijo v drugi/tretji liniji zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija mora imetnik dovoljenja za promet predložiti končno poročilo klinične študije IMvigor211.	Predložitev rezultatov študije: 31. maj 2019
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za ovrednotenje učinkovitosti monoterapije atezolizumaba v primerjavi z atezolizumabom in karboplatinom/gemcitabinom v primerjavi s placebom in cisplatinom/gemcitabinom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija, ki so ali niso primerni za zdravljenje na osnovi platine, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končno poročilo klinične študije IMvigor130.	Predložitev rezultatov študije: 31. julij 2021

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
atezolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba
Po redčenju 1 ml raztopine vsebuje približno 4,4 mg atezolizumaba

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, koncentrirana očetna kislina, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1200 mg/20 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za intravensko uporabo po razredčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Viale ne stresajte

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1220/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
atezolizumab
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

za intravensko uporabo po razredčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1200 mg/20 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje atezolizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tecentriq in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tecentriq
3. Kako se daje zdravilo Tecentriq
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tecentriq
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tecentriq in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq je zdravilo za zdravljenje rakavih obolenj, ki vsebuje učinkovino atezolizumab. Spada v skupino zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa. Monoklonsko protitelo je vrsta beljakovine in je zgrajeno tako, da prepozna specifično tarčo v telesu in se nanjo veže.

Za kaj uporabljamo zdravilo Tecentriq

Tecentriq uporabljamo za zdravljenje odraslih z:

- rakom, ki prizadene sečni mehur ali druga sečila in ga imenujemo urotelijski karcinom. Pri tem raku ga uporabljamo:
 - če se je razširil v druge dele telesa,
 - če se je ponovil po predhodnem zdravljenju,
 - ali če ne morete prejemati zdravljenja s cisplatinom in je vaš zdravnik pri testiranju raka ugotovil, da imate v telesu visoko raven specifične beljakovine, imenovane ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1).
- rakom, ki prizadene pljuča in ga imenujemo nedrobnocelični rak pljuč. Pri tem raku ga uporabljamo:
 - če se je razširil v druge dele telesa,
 - če se je ponovil po predhodnem zdravljenju.

Kako deluje zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq deluje tako, da se v telesu veže na specifično beljakovino, imenovano ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1). Ta beljakovina zavira imunski (obrambni) sistem telesa, s čimer

ščiti rakave celice pred napadom imunskih celic. Z vezavo na to beljakovino zdravilo Tecentriq vašemu imunskemu sistemu pomaga premagovati raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tecentriq

Zdravila Tecentriq ne smete dobiti:

- če ste alergični na atezolizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Tecentriq.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Tecentriq se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate kakšno avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri telo napade svoje lastne celice),
- so vam povedali, da se vam je rak razširil v možgane,
- ste kdaj imeli vnetje pljuč (pljučnico),
- imate ali ste imeli kronično virusno okužbo jeter, vključno s hepatitisom B (HBV) ali hepatitisom C (HCV),
- imate okužbo z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) ali sindrom pridobljene imunске pomanjkljivosti (AIDS),
- ste imeli resne neželene učinke zaradi drugih zdravljenj s protitelesi, ki pomagajo vašemu imunskemu sistemu, da premaguje raka,
- ste dobili zdravila za spodbudo imunskega sistema,
- ste dobili zdravila za zavrtje imunskega sistema,
- ste se cepili z živim, oslavljenim cepivom.

Če kaj od zgoraj naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Tecentriq.

Zdravilo Tecentriq lahko povzroči nekatere neželene učinke, o katerih morate takoj obvestiti svojega zdravnika. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo še tedne ali mesece po zadnjem odmerku zdravila. Zdravnika morate takoj obvestiti, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- vnetje pljuč (pnevmonitis): med simptomi so lahko novonastal kašelj ali poslabšanje kašlja, težko dihanje in bolečine v prsih;
- vnetje jeter (hepatitis): med simptomi so lahko porumenelost kože ali oči, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, krvavitve ali podplutbe, temen urin in bolečine v trebuhu;
- vnetje črevesa (kolitis): med simptomi so lahko driska (vodeno, redko ali mehko blato), kri v blatu in bolečine v trebuhu;
- vnetje ščitnice, nadledvičnih žlez in hipofize (premajhno delovanje žleze ščitnice (hipotiroidizem), prekomerno delovanje žleze ščitnice (hipertiroidizem), poslabšanje delovanja nadledvičnih žlez ali vnetje hipofize (hipofizitis)): med simptomi so lahko utrujenost, hujšanje, povečanje telesne mase, spremembe razpoloženja, izpadanje las, zaprtost, omotica, glavoboli, povečana žeja, povečano odvajanje urina in spremembe vida;
- sladkorna bolezen tipa 1, vključno z zakisanostjo krvi zaradi sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza): med simptomi so lahko večja lakota ali žeja kot po navadi, pogosto uriniranje, hujšanje in utrujenost;
- vnetje možganov (encefalitis) ali vnetje open, ki obdajajo hrbtenjačo in možgane (meningitis): med simptomi so lahko togost vratu, glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bruhanje, občutljivost oči na svetlobo, zmedenost in zaspanost;
- vnetje ali motnje živcev (nevropatija): med simptomi so lahko mišična šibkost in omrtvičenost ali mravljinčenje v dlaneh in stopalih;
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis): med simptomi so lahko bolečine v trebuhu, slabost (siljenje na bruhanje) in bruhanje;

- vnetje srčne mišice (miokarditis): med simptomi so lahko težko dihanje, zmanjšanje tolerance za vadbo, utrujenost, bolečina v prsih, otekanje gležnjev ali nog, neredno bitje srca, omedlevica;
- hujšo reakcijo, povezano z infundiranjem zdravil (dogodki, ki se pojavijo med infuzijo ali v enem dnevu po infuziji): zvišana telesna temperatura, mrzlica, težko dihanje in zardevanje.

Če opazite katerega od zgoraj naštetih simptomov, morate takoj obvestiti zdravnika.

Ne poskušajte se zdraviti sami z drugimi zdravili. Vaš zdravnik:

- vam lahko da druga zdravila, da prepreči zaplete in zmanjša simptome,
- odloži dajanje naslednjega odmerka zdravila Tecentriq,
- konča vaše zdravljenje z zdravilom Tecentriq.

Preiskave in kontrole

Pred zdravljenjem bo zdravnik preveril vaše splošno zdravstveno stanje. Prav tako boste med zdravljenjem opravljali preiskave krvi.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smejo dobiti otroci ali mladostniki, mlajši od 18 let. Učinki zdravila Tecentriq v tej starostni skupini namreč niso znani.

Druga zdravila in zdravilo Tecentriq

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, vključno z zdravili rastlinskega izvora.

Nosečnost in kontracepcija

- Zdravniku morate povedati, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev.
- Če ste noseči, zdravila Tecentriq ne boste dobili, razen če vaš zdravnik meni, da je nujno. Vpliv zdravila Tecentriq pri nosečnicah namreč ni znan in zdravilo bi morda lahko škodovalo vašemu nerojenemu otroku.
- Če bi lahko zanosili, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo:
 - medtem ko prejimate zdravljenje z zdravilom Tecentriq in
 - še 5 mesecev po zadnjem odmerku.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Tecentriq zanosite, morate o tem obvestiti zdravnika.

Dojenje

Ni znano, če zdravilo Tecentriq prehaja v materino mleko. Z zdravnikom se posvetujte, ali nehati dojiti ali nehati z zdravljenjem z zdravilom Tecentriq.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tecentriq ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se počutite utrujene, ne upravljajte vozil in strojev, dokler se ne počutite bolje.

3. Kako se daje zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq vam bo dal zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem raka v bolnišnici ali ambulanti.

Koliko zdravila Tecentriq boste dobili

Priporočeni odmerek je 1200 miligramov (mg) na tri tedne.

Kako uporabljati zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq se daje v veno (v obliki intravenske infuzije).

Prva infuzija, ki jo boste dobili, bo trajala 60 minut.

- Zdravnik vas bo med prvo infuzijo skrbno nadziral.
- Če med prvo infuzijo ne boste imeli reakcije na infundiranje, boste naslednje infuzije prejeli v 30 minutah.

Kako dolgo traja zdravljenje

Zdravnik vam bo zdravilo Tecentriq dajal, vse dokler vam bo koristilo. Vendar pa je zdravljenje treba ukiniti, če postanejo neželeni učinki prevelika težava.

Če ste izpustili odmerek zdravila Tecentriq

Če ste izpustili obisk pri zdravniku, ga obiščite takoj. Da bi bilo zdravljenje resnično učinkovito, je zelo pomembno, da nadaljujete s prejetjem infuzij.

Če ste prenehali dobivati zdravilo Tecentriq

Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom Tecentriq, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom. S prenehanjem zdravljenja namreč lahko preneha tudi učinek zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravnika morate takoj obvestiti, če opazite katerega od spodaj navedenih neželenih učinkov, ali če se kakšen neželen učinek poslabša. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo še tedne ali mesece po zadnjem odmerku zdravila. Ne poskušajte se zdraviti sami z drugimi zdravili.

V kliničnih preskušanjih zdravila Tecentriq so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- zvišana telesna temperatura
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- občutek hude utrujenosti in pomanjkanja energije (izčrpanost)
- pomanjkanje energije
- srbenje kože
- driska
- bolečine v sklepih
- izpuščaji
- izguba apetita
- težko dihanje

Pogosti: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov

- vnetje pljuč
- nizka raven kisika, ki lahko povzroči težko dihanje, kar je posledica vnetja pljuč (pnevmonitisa)
- bolečine v trebuhu
- zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi) – to je lahko znak vnetja jeter
- težko požiranje

- znižana koncentracija kalija (hipokaliemija) ali natrija (hiponatriemija) v krvi, kar pokažejo preiskave krvi
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- premajhno delovanje žleze ščitnice (hipotiroidizem)
- alergijska reakcija (z infundiranjem povezana reakcija ali preobčutljivost)
- gripi podobna bolezen
- bolečine v mišicah in kosteh
- mrzlica
- prekomerno delovanje žleze ščitnice (hipertiroidizem)
- vnetje črevesa
- majhno število trombocitov, zaradi česar ste lahko bolj nagnjeni k podplutbam ali krvavitvam
- zamašen nos (nazalna kongestija)

Občasni: pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov

- vnetje jeter
- vnetje trebušne slinavke
- omlinčenost ali paraliza – to sta lahko znaka t. i. Guillain-Barréjevega sindroma
- vnetje open, ki obdajajo hrbtenjačo in možgane
- nizka raven nadledvičnih hormonov
- sladkorna bolezen tipa 1
- visoka raven lipaze – to je lahko znak vnetja trebušne slinavke (pokaže se na preiskavah krvi)

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- vnetje srčne mišice
- vnetje možganov
- miastenija gravis – bolezen, ki lahko povzroči šibkost mišic
- vnetje hipofize, ki se nahaja v možganskem dnu
- visoka raven amilaze – to je lahko znak vnetja trebušne slinavke (pokaže se na preiskavah krvi)

Če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov ali se kakšen neželen učinek poslabša, morate takoj obvestiti zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tecentriq

Zdravilo Tecentriq bodo shranjevali zdravstveni delavci v bolnišnici ali ambulanti. Podrobnosti shranjevanja so:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznak Uporabno do/EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.
- Vial shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Razredčene raztopine ne shranjujte dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali dlje kot 8 ur pri sobni temperaturi.
- Zdravila ne uporabljajte, če je motno, obarvano ali vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravstveni delavec bo zavrzel vso zdravilo, ki se ne uporablja več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tecentriq

- Učinkovina je atezolizumab. En mililiter vsebuje 60 mg atezolizumaba. Ena viala vsebuje 1200 mg atezolizumaba (v 20 ml).
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, koncentrirana očetna kislina, saharoza, polisorbit 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Tecentriq in vsebina pakiranja

Zdravilo Tecentriq je koncentrat za raztopino za infundiranje. Je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

Zdravilo Tecentriq je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 – 2 20382111

Magyarország

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 – 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 – 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 – 039 2471

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 – 22 78 90 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za redčenje

20 ml koncentrata zdravila Tecentriq odzemetite iz vial in ga razredčite v 250-ml infuzijski vrečki iz PVC, polietilena (PE) ali poliolefina, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Po redčenju vsebuje en mililiter raztopine približno 4,4 mg zdravila Tecentriq (1200 mg/270 ml). Vrečko z raztopino je treba previdno obračati, da bi preprečili penjenje raztopine. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba takoj infundirati.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če opazite, da je raztopina spremenjene barve ali da so v njej delci, je ne smete uporabiti.

Inkompatibilnosti med zdravilom Tecentriq in intravenskimi vrečkami iz polivinil klorida (PVC), polietilena (PE) ali poliolefina (PO) niso opazili. Poleg tega niso opazili nobenih inkompatibilnosti z vmesnim filtrom membrane, sestavljene iz polietersulfona ali polisulfona, infuzijskimi seti in drugimi infuzijskimi pripomočki, izdelanimi iz PVC, PE, polibutadiena ali polieteruretana. Uporaba linijskega membranskega filtra ni obvezna.

Razredčena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za največ 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C ali za 24 ur pri temperaturi ≤ 30 °C od časa priprave.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C ali 8 ur pri sobni temperaturi (≤ 25 °C).

Način uporabe

Zdravilo Tecentriq je namenjeno za intravensko uporabo. Infuzij zdravila Tecentriq se ne sme dajati z intravensko ali bolusno injekcijo.

Začetni odmerek zdravila Tecentriq je treba dajati 60 minut. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah.

Odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.