

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tecentriq 1200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 1200 mg atezolizumab*.

Efter spädning (se avsnitt 6.6) innehåller 1 ml lösning cirka 4,4 mg atezolizumab.

* Atezolizumab är en humaniserad monoklonal antikropp av IgG1-typ med en modifierad Fc-del. Atezolizumab binder till programmerad celldöd-ligand 1 (PD-L1) och är framställd i ovarialceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknologi.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gulaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tecentriq i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom (UC):

- efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller
- då cisplatin inte anses lämpligt och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck $\geq 5\%$ (se avsnitt 5.1).

Tecentriq i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-aktiverande mutationer eller ALK-positiva tumörmutationer bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med Tecentriq (se avsnitt 5.1)

4.2 Dosering och administreringsätt

Tecentriq ska initieras och följas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

PD-L1-testning för patienter med UC

Patienter med tidigare obehandlad UC bör selekteras för behandling baserat på tumöruttrycket av PD-L1 som bekräftats med ett validerat test (se avsnitt 5.1).

Dosering

Rekommenderad dos för Tecentriq är 1200 mg administrerat intravenöst var tredje vecka.

Behandlingsduration

Rekommendationen är att patienter ska behandlas med Tecentriq tills den kliniska nyttan upphör (se avsnitt 5.1) eller tills oacceptabel toxisk effekt uppträder.

Försenade eller missade doser

Om en planerad dos av Tecentriq missas bör den ges så snart som möjligt; det rekommenderas att inte vänta till nästa planerade dos. Administreringsschemat ska därefter justeras för att bibehålla ett 3 veckors intervall mellan doserna.

Dosjusteringar under behandling

Dosreduktion av Tecentriq rekommenderas inte.

Uppehåll i behandling eller utsättande (se även avsnitt 4.4 och 4.8)

Tabell 1: Rekommenderade behandlingsjusteringar för Tecentriq

Immunrelaterad biverkning	Allvarlighetsgrad	Behandlingsjusteringar
Pneumonit	Grad 2	Gör uppehåll i behandling med Tecentriq Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag
	Grad 3 eller 4	Sätt ut behandling med Tecentriq permanent
Hepatit	Grad 2: (ALAT eller ASAT > 3 till 5 x övre gränsen för normalvärdet [ULN]) <i>eller</i> bilirubin i blod $> 1,5$ till 3 x ULN)	Gör uppehåll i behandling med Tecentriq Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag
	Grad 3 eller 4: (ALAT eller ASAT > 5 x ULN) <i>eller</i> bilirubin i blod > 3 x ULN)	Sätt ut behandling med Tecentriq permanent
Kolit	Grad 2 eller 3 diarré (ökning med ≥ 4 avföringstillfällen/dag från baseline) <i>eller</i> Symtomatisk kolit	Gör uppehåll i behandling med Tecentriq Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag
	Grad 4 diarré eller kolit (livshotande; omedelbara åtgärder krävs)	Sätt ut behandling med Tecentriq permanent

Immunrelaterad biverkning	Allvarlighetsgrad	Behandlingsjusteringar
Hypotyreos eller hypertyreos	Symtomatisk	Gör uppehåll i behandling med Tecentriq <i>Hypotyreos:</i> Behandlingen kan återupptas när symtomen är under kontroll genom behandling med tyreoidhormoner och TSH-nivåerna är under avtagande <i>Hypertyreos:</i> Behandlingen kan återupptas när symtomen är under kontroll genom behandling med anti-tyreoidea läkemedel och tyreoida-funktionen är under förbättring
Binjurebarksinsufficiens	Symtomatisk	Gör uppehåll i behandling med Tecentriq Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten har stabiliserats med ersättningsbehandling
Hypofysit	Grad 2 eller 3	Gör uppehåll i behandling med Tecentriq Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten har stabiliserats med ersättningsbehandling
	Grad 4	Sätt ut behandling med Tecentriq permanent
Diabetes mellitus typ 1	Grad 3 eller 4 hyperglykemi (fasteglukos > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l)	Gör uppehåll i behandling med Tecentriq Behandlingen kan återupptas när metabol kontroll uppnåtts genom ersättningsbehandling med insulin
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 1 eller 2	Minska infusionshastigheten eller avbryt. Behandlingen kan återupptas när biverkningen har upphört
	Grad 3 eller 4	Sätt ut behandling med Tecentriq permanent

Immunrelaterad biverkning	Allvarlighetsgrad	Behandlingsjusteringar
Utslag	Grad 3	Gör uppehåll i behandling med Tecentriq Behandlingen kan återupptas när utslagen har lagt sig och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag
	Grad 4	Sätt ut behandling med Tecentriq permanent
Myasteniskt syndrom /myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom och meningoencefalit	Alla grader	Sätt ut behandling med Tecentriq permanent
Pankreatit	Grad 3 eller 4 av förhöjda nivåer av serumamylas eller lipas ($> 2 \times$ ULN) eller Grad 2 eller 3 pankreatit	Gör uppehåll i behandling med Tecentriq Behandlingen kan återupptas när serumamylas- och lipas-nivåer förbättras till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor eller när symtomen på pankreatit har upphört och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag
	Grad 4 eller recidiverande pankreatit	Sätt ut behandling med Tecentriq permanent
Myokardit	Grad 2	Gör uppehåll i behandling med Tecentriq Behandlingen kan återupptas när symtomen förbättras till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag
	Grad 3 och 4	Sätt ut behandling med Tecentriq permanent
Övriga immunrelaterade biverkningar	Grad 2 eller grad 3	Gör uppehåll i behandling tills biverkningarna förbättras till grad 0-1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag
	Grad 4 eller recidiverande grad 3	Sätt ut behandlingen med Tecentriq permanent (förutom endokrinopatier som kontrolleras med ersättningshormoner)

Notering: Toxicitetsgraderna är i enlighet med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

Patienter som behandlas med Tecentriq måste få ett patientkort och informeras om riskerna med Tecentriq (se även bipacksedeln).

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tecentriq hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys krävs ingen dosjustering av Tecentriq för patienter ≥ 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys krävs ingen dosjustering för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion är för begränsade för att några slutsatser ska kunna dras gällande denna patientgrupp.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys krävs ingen dosjustering för patienter med mild nedsatt leverfunktion. Tecentriq har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestationsförmåga ≥ 2

Patienter med ECOG prestationsförmåga ≥ 2 exkluderades från de kliniska prövningarna på NSCLC och 2L UC (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringsätt

Tecentriq är avsett för intravenös användning. Infusionen får inte administreras som intravenös stöt- eller bolusdos.

Den initiala dosen Tecentriq måste administreras under 60 minuter. Om den första infusionen tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter.

Anvisningar om spädning och hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot atezolizumab eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska produktnamnet och satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

De flesta immunrelaterade biverkningarna som inträffat under behandling med atezolizumab var reversibla vid uppehåll av atezolizumab och initiering av kortikosteroider och/eller tilläggsbehandling. Immunrelaterade biverkningar som påverkar mer än ett kroppssystem har observerats. Immunrelaterade biverkningar med atezolizumab kan inträffa efter den sista dosen atezolizumab.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska en grundlig utvärdering göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. Vid förbättring till grad ≤ 1 ska kortikosteroider trappas ned under ≥ 1 månad. Baserat på begränsade data från kliniska studier kan administrering av andra systemiska immunosuppressiva läkemedel övervägas hos patienter vars immunrelaterade biverkningar inte kan kontrolleras med användande av systemiska kortikosteroider.

Atezolizumab måste sättas ut permanent vid varje återkommande immunrelaterad biverkning av grad 3 och vid immunrelaterade biverkningar av grad 4, förutom vid endokrinopatier som kontrolleras med ersättningshormon (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Immunrelaterad pneumonit

Fall av pneumonit, inklusive fall med dödlig utgång har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på pneumonit.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid pneumonit av grad 2 och behandling med 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande ska påbörjas. Om symtomen förbättras till \leq grad 1 ska kortikosteroidbehandlingen trappas ned under \geq 1 månad. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till \leq grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till \leq 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid pneumonit av grad 3 eller 4.

Immunrelaterad hepatit

Fall av hepatit, varav några med dödlig utgång har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på hepatit.

Aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT) och bilirubin ska monitoreras innan behandlingen initieras, periodvis under behandling med atezolizumab och i enlighet med klinisk bedömning.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras om tillstånd av grad 2 (ALAT eller ASAT $>$ 3 till 5 x ULN eller bilirubin i blod $>$ 1,5 till 3 x ULN) kvarstår under mer än 5 till 7 dagar, och behandling med 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande ska påbörjas. Om händelsen förbättras till \leq grad 1 ska kortikoidsteroidbehandlingen trappas ned under \geq 1 månad.

Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till \leq grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till \leq 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid tillstånd av grad 3 eller 4 (ALAT eller ASAT $>$ 5,0 x ULN eller bilirubin i blod $>$ 3 x ULN).

Immunrelaterad kolit

Fall av diarré och kolit har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på kolit.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid diarré av grad 2 eller 3 (ökning med \geq 4 avföringstillfällen per dag från baseline) eller symtomatisk kolit. Om symtom på diarré eller kolit av grad 2 kvarstår $>$ 5 dagar eller återkommer ska behandling med 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Vid diarré eller kolit av grad 3 ska behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande) påbörjas. När symtomen förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Om symtomen förbättras till \leq grad 1 ska behandlingen med kortikosteroider trappas ned under \geq 1 månad. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till \leq grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till \leq 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid diarré eller kolit av grad 3 eller 4 (livshotande; omedelbar intervention krävs).

Immunrelaterad endokrinopati

Hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksinsufficiens, hypofysit och diabetes mellitus typ 1, inklusive ketoacidosis kopplad till diabetes har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för kliniska tecken och symtom på endokrinopatier. Sköldkörtelfunktionen bör övervakas före och regelbundet under behandling med atezolizumab. Lämplig behandling ska övervägas för patienter med onormal sköldkörtelfunktionstest vid baseline.

Symtomfria patienter som uppvisar onormala resultat vid test på sköldkörtelfunktionen kan behandlas med atezolizumab. Vid symptomatisk hypotyreos ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och substitutionsbehandling med sköldkörtelhormon ska inledas efter behov. Isolerad hypotyreos kan hanteras med substitutionsbehandling, utan kortikosteroider. Vid symptomatisk hypertyreos ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och behandling med anti-tyreoidea läkemedel inledas efter behov. Behandling med atezolizumab kan återupptas när symtomen är under kontroll och sköldkörtelfunktionen har förbättrats.

Vid symptomatisk binjurebarksinsufficiens ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande) påbörjas. När symtomen förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Om symtomen förbättras till \leq grad 1 ska behandlingen med kortikosteroider trappas ned under \geq 1 månad. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till \leq grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till \leq 10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten är stabil på substitutionsbehandling (vid behov).

Vid hypofysit av grad 2 eller grad 3 ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande) påbörjas, och hormonersättning ska initieras vid behov. När symtomen har förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Om symtomen förbättras till \leq grad 1 ska kortikosteroider trappas ned under \geq 1 månad. Behandling kan återupptas om händelsen förbättras till \leq grad 1 inom 12 veckor och kortikosteroider har reducerats till \leq 10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten är stabil på ersättningsbehandling (vid behov). Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid hypofysit av grad 4.

Behandling med insulin ska inledas vid diabetes mellitus typ 1. Vid hyperglykemi \geq grad 3 (fasteglukos $>$ 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) ska uppehåll göras i behandling med atezolizumab. Behandling med atezolizumab kan återupptas om metabol kontroll uppnås med insulinbehandling.

Immunrelaterad meningoencefalit

Meningoencefalit har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för kliniska tecken och symtom på meningit eller encefalit.

Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid alla grader av meningit eller encefalit. Behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande) ska inledas. När symtomen har förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande påbörjas istället.

Immunrelaterade neuropatier

Myasteniskt syndrom/Myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom, som kan vara livshotande, har observerats hos patienter som behandlas med atezolizumab. Patienterna ska övervakas för symtom på motorisk och sensorisk neuropati.

Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid alla grader av myasteniskt syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom. Behandling med systemiska kortikosteroider (vid en dos av 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande) ska övervägas.

Immunrelaterad pankreatit

Pankreatit, inklusive ökade nivåer av serumamylas och lipas, har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom som tyder på akut pankreatit.

Uppehåll av behandling med atezolizumab ska göras vid \geq grad 3 av ökade nivåer av serumamylas eller lipas ($> 2 \times$ ULN) eller vid pankreatit av grad 2 eller 3. Behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande) ska inledas. När symtomen förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande per dag istället påbörjas. Behandling med atezolizumab kan återupptas när nivåerna av serumamylas och lipas förbättras till \leq grad 1 inom 12 veckor, eller när symtomen på pankreatit har upphört, och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid pankreatit av grad 4, samt vid alla grader av återkommande pankreatit.

Immunrelaterad myokardit

Myokardit har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på myokardit.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid myokardit av grad 2, och behandling med systemiska kortikosteroider vid en dos av 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande ska inledas. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till \leq grad 1 inom 12 veckor, och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid myokardit av grad 3 eller 4.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8).

Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 eller 2 ska infusionshastigheten minskas eller uppehåll göras i behandlingen. Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller 4 ska behandlingen sättas ut permanent. För patienter med infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 eller 2 kan behandlingen med atezolizumab återupptas under noggrann övervakning; premedicinering med antipyretikum och antihistaminer ska övervägas.

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande tillstånd exkluderades från kliniska studier: anamnes med autoimmuna sjukdomar, anamnes med pneumonit, aktiva hjärnmetastaser, HIV, hepatit B- eller hepatit C-infektion. Patienter som behandlats med levande försvagat vaccin inom 28 dagar före studiestart, systemiska immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 2 veckor före studiestart exkluderades från kliniska studier.

Patienter med prestationsförmåga med status ≥ 2 vid studiestart exkluderades (förutom i studie GO29293 [IMvigor210] kohort 1 som inkluderade patienter med urotelialt carcinom då cisplatin inte anses lämpligt och tillät en prestationsförmåga med status ≥ 2 vid studiestart) (se avsnitt 5.1).

I frånvaro av data ska atezolizumab användas med försiktighet i dessa populationer efter noggrann utvärdering av nytta-riskbalansen för patienten.

Användande av atezolizumab vid urotelialt carcinom för tidigare obehandlade patienter då cisplatin inte anses lämpligt.

Baseline och prognostiska sjukdomskaraktäristika för studiepopulationen i IMvigor210 kohort 1 var övergripande jämförbara med patienter i klinik som skulle anses olämpliga för cisplatin men lämpliga för karboplatinbaserad kombinationskemoterapi. Otillräckliga data finns för subgruppen av patienter

som inte passar för någon kemoterapi, och därför ska atezolizumab användas med försiktighet hos dessa patienter efter noggrann utvärdering av den potentiella risk-nyttabalansen på en individuell nivå.

Patientkort

Alla förskrivare av Tecentriq måste vara insatta i förskrivarinformationen och behandlingsriktlinjerna avseende Tecentriq. Förskrivaren måste diskutera riskerna med Tecentriq-behandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort och instrueras att alltid bära det med sig.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med atezolizumab. Eftersom atezolizumab elimineras från blodomloppet genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner.

Användningen av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av behandling med atezolizumab bör undvikas på grund av dess potentiella påverkan på atezolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva läkemedel kan emellertid användas för att behandla immunrelaterade biverkningar efter behandlingsstart med atezolizumab (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med atezolizumab och i 5 månader efter den sista dosen av atezolizumab.

Graviditet

Det finns inga data gällande användning av atezolizumab hos gravida kvinnor. Inga utvecklingsstudier eller reproduktionsstudier har utförts med atezolizumab. Studier i murina djurmodeller har visat att blockering av signalvägen PD-L1/PD-1 kan leda till en immunrelaterad bortstötning av det växande fostret vilket kan resultera i fosterförlust (se avsnitt 5.3). Baserat på dess verkingsmekanism tyder dessa resultat på en potentiell risk för att administrering av atezolizumab under graviditet kan orsaka fosterskada, inklusive ökad frekvens av abort eller dödfödsel.

Det är känt att humant immunglobulin G1 (IgG1) passerar placentabariären och därför kan atezolizumab, som är en IgG1, potentiellt överföras från modern till fostret.

Atezolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med atezolizumab.

Amning

Det är okänt om atezolizumab utsöndras i human bröstmjolk. Atezolizumab är en monoklonal antikropp och kan förväntas finnas i den första mjölken och i låga nivåer därefter. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med Tecentriq ska avbrytas efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av atezolizumab på fertilitet. Inga toxicitetsstudier för utveckling eller reproduktion har utförts med atezolizumab, men baserat på en 26-veckors toxicitetsstudie med upprepad dosering hade atezolizumab effekt på menstruationscykeln vid en AUC som var ungefär 6 gånger så stor som hos patienter som fått rekommenderad dos. Denna

effekt var reversibel (se avsnitt 5.3). Det fanns ingen effekt av atezolizumab på manliga reproduktionsorgan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tecentriq har en liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever trötthet ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills symtomen avtagit (se avsnitt 4.8)

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för Tecentriq är baserad på poolade data från 2160 patienter med metastaserat UC och NSCLC. De vanligast rapporterade biverkningarna var trötthet (35,4 %), minskad aptit (25,5 %), illamående (22,9 %), dyspné (21,8 %), diarré (18,6 %), utslag (18,6 %), pyrexia (18,3 %), kräkning (15,0 %), artralgi (14,2 %), asteni (13,8 %) och pruritus (11,3 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna listas nedan enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Sammanfattning av biverkningar rapporterade för Tecentriq i kliniska studier

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	trombocytopeni
Immunsystemet	
Vanliga	överkänslighet
Endokrina systemet	
Vanliga	hypotyreoas ^a , hypertyreoas ^b
Mindre vanliga	diabetes mellitus ^c , binjurebarksinsufficiens ^d
Sällsynta	hypofysit
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	minskad aptit
Vanliga	hypokalemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Guillain-Barrés syndrom ^e , icke-infektiös meningit ^f
Sällsynta	icke-infektiös encefalit ^g , myasteniskt syndrom ^h
Hjärtat	
Sällsynta	myokardit ^h
Blodkärl	
Vanliga	hypotoni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mycket vanliga	dyspné
Vanliga	pneumonit ⁱ , hypoxi, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	illamående, kräkning, diarré
Vanliga	buksmärta, kolit ^j , dysfagi
Mindre vanliga	pankreatit ^k , ökning av lipas
Sällsynta	ökning av amylas
Lever och gallvägar	
Vanliga	ökning av ASAT, ökning av ALAT
Mindre vanliga	hepatit ^l
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	utslag ^m , pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	artralgi
Vanliga	muskuloskeletal smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	feber, trötthet, asteni
Vanliga	infusionsrelaterade reaktioner, influensaliknande symtom, frossa

^a Inkluderar rapporter gällande hypotyreoidism, förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blodet, tyreoidit, minskad nivå av tyreoidestimulerande hormon i blodet, myxödem, onormala resultat vid sköldkörtelfunktionstest, akut tyreoidit, minskad nivå av tyroxin.

^b Inkluderar rapporter gällande hypertyreos, förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blodet, tyreoidit, minskad nivå av tyreoidestimulerande hormon i blodet, endokrin oftalmopati, exoftalmus, onormala resultat vid sköldkörtelfunktionstest, akut tyreoidit, minskad nivå av tyroxin.

^c Inkluderar rapporter gällande diabetes mellitus och diabetes mellitus typ 1.

^d Inkluderar rapporter gällande binjurebarksinsufficiens, primär binjurebarksinsufficiens och Addisons sjukdom.

^e Inkluderar rapporter gällande Guillain-Barrés syndrom och demyeliniserande polyneuropati.

^f Inkluderar rapporter gällande meningit.

^g Inkluderar rapporter gällande encefalit.

^h Har rapporterats i andra studier än de som gäller metastaserat UC och NSCLC patienter. Frekvensen har baserats på exponering hos 8000 patienter i alla kliniska studier för atezolizumab.

ⁱ Inkluderar rapporter gällande pneumonit, lunginfiltration, bronkiolit, interstitiell lungsjukdom, strålningspneumonit.

^j Inkluderar rapporter gällande kolit, autoimmun kolit, ischemisk kolit, mikroskopisk kolit.

^k Inkluderar rapporter gällande pankreatit och akut pankreatit.

^l Inkluderar rapporter gällande autoimmun hepatit, hepatit och akut hepatit.

^m Inkluderar rapporter gällande akne, eksem, erytem, erytem på ögonlocket, erythema multiforme, exfoliativt utslag, utslag på ögonlocket, follikulit, furunkel, dermatit, akneformad dermatit, allergisk dermatit, bullös dermatit, exfoliativ dermatit, läkemedelsrelaterade hudutslag, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, erytematösa utslag, generella utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, papuloskvamösa utslag, pruritiska utslag, pustulösa utslag, seborroisk dermatit, exfoliation av hud, hudtoxicitet, sår på huden, toxiska hudutslag.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Data nedan beskriver kliniskt signifikanta biverkningar vid exponering för atezolizumab i samband med kliniska studier (se avsnitt 5.1). Riktlinjer för hur dessa biverkningar ska hanteras beskrivs i avsnitt 4.2 och 4.4.

Immunrelaterad pneumonit

Pneumonit förekom hos 3,1 % (68/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Av de 68 patienterna, drabbades en av en fatal biverkning. Mediantiden till uppkomst av pneumonit var 3,5 månader (intervall 3 dagar till 20,5 månader). Mediandurationen var 1,5 månader (intervall 0 dag till 15,1+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Pneumonit ledde till utsättande av atezolizumab hos 10 (0,5 %) av patienterna. Pneumonit krävde behandling med kortikosteroider hos 1,6 % (34/2160) av de patienter som behandlats med atezolizumab.

Immunrelaterad hepatit

Hepatit förekom hos 0,3 % (7/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Mediantiden till uppkomst av hepatit var 1,1 månader (intervall 9 dagar till 7,9 månader). Mediandurationen var 1 månad (intervall 9 dagar till 1,9+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Hepatit ledde till utsättande av atezolizumab hos 2 (< 0,1 %) av patienterna. Hepatit krävde behandling med kortikosteroider hos 0,2 % (5/2160) av de patienter som behandlats med atezolizumab.

Immunrelaterad kolit

Kolit förekom hos 1,1 % (23/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Mediantiden till uppkomst av kolit var 4 månader (intervall 15 dagar till 15,2 månader). Mediandurationen var 1,4 månader (intervall 3 dagar till 17,8+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Kolit ledde till utsättande av atezolizumab hos 5 (0,2 %) av patienterna. Kolit krävde behandling med kortikosteroider hos 0,5 % (10/2160) av de patienter som behandlats med atezolizumab.

Immunrelaterade endokrinopatier

Hypotyreos förekom hos 4,7 % (101/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Mediantiden till uppkomst av hypotyreos var 5,5 månader (intervall 15 dagar till 31,3 månader). Hypertyreos förekom hos 1,7 % (36/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Mediantiden till uppkomst av hypertyreos var 3,5 månader (intervall 21 dagar till 31,3 månader).

Binjurebarksinsufficiens förekom hos 0,3 % (7/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Mediantiden till uppkomst av binjurebarksinsufficiens var 5,7 månader (intervall 3 dagar till 19 månader). Binjurebarksinsufficiensen krävde behandling med kortikosteroider hos 0,3 % (6/2160) av de patienter som behandlats med atezolizumab.

Hypofysit förekom hos < 0,1 % (1/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Tiden till uppkomst för denna patient var 13,7 månader.

Diabetes mellitus förekom hos 0,3 % (6/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Tid till uppkomst av diabetes mellitus varierade mellan 3 dagar och 6,5 månader. Diabetes mellitus ledde till utsättande av atezolizumab hos 1 (< 0,1 %) patient.

Immunrelaterad meningoencefalit

Meningit inträffade hos 0,1 % (3/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Mediantiden till uppkomst var 15 till 16 dagar. Alla tre patienterna krävde behandling med kortikosteroider och avslutade behandlingen med atezolizumab.

Encefalit inträffade hos < 0,1 % (2/2160) av patienterna som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Tiden till uppkomst var 14 respektive 16 dagar. Encefalit ledde till utsättande av atezolizumab hos 1 (< 0,1 %) patient. Encefalit som krävde behandling med kortikosteroider inträffade hos < 0,1 % (1/2160) av de patienter som behandlats med atezolizumab.

Immunrelaterade neuropatier

Guillain-Barrés syndrom och demyeliniserande polyneuropati inträffade hos 0,2 % (5/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Mediantiden till uppkomst var 7 månader (intervall 18 dagar till 8,1 månader). Mediandurationen var 4,6 månader

(intervall 0+ dagar till 8,3+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Guillain-Barrés syndrom ledde till utsättande av atezolizumab hos 1 (< 0,1 %) av patienterna. Guillain-Barrés syndrom krävde behandling med kortikosteroider hos < 0,1 % (2/2160) av de patienter som behandlats med atezolizumab.

Myasteniskt syndrom

Myastenia gravis inträffade hos < 0,1% (4/6000) av patienterna i samtliga kliniska studier med atezolizumab på multipla tumörtyper. Tiden till uppkomst var mellan 20 dagar till 4 månader. Samtliga fyra patienter avbröt behandlingen med atezolizumab. Myasteniskt syndrom/myastenia gravis som krävde behandling av kortikosteroider inträffade hos < 0,1% (3/6000) av de patienter som fick atezolizumab.

Immunrelaterad pankreatit

Pankreatit, inklusive förhöjda nivåer av amylas eller lipas inträffade hos 0,5 % (10/2160) av de patienter som behandlades med atezolizumab för metastaserat UC och NSCLC. Mediantiden till uppkomst var 5,5 månader (intervall 9 dagar till 16,9 månader). Mediandurationen var 19 dagar (intervall 3 dagar till 11,2+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Pankreatit som krävde behandling med kortikosteroider inträffade hos < 0,1 % (2/2160) av de patienter som behandlats med atezolizumab.

Immunrelaterad myokardit

Myokardit inträffade hos < 0,1% (2/8000) av patienterna i samtliga kliniska studier med atezolizumab på multipla tumörtyper. Tiden till uppkomst var 18 respektive 33 dagar. Båda patienterna krävde behandling med kortikosteroider och avbröt behandlingen med atezolizumab.

Immunogenicitet

I studien IMvigor210 visade ett test för anti-atezolizumab antikroppar (ATAs) positivt resultat för 43,9 % av patienterna vid ett eller flera tillfällen efter att de behandlats med atezolizumab. I studien OAK (GO28915) kunde ATA påvisas i samband med behandling för 30,4 %. Sammantaget verkar ett positivt resultat för ATA inte ha någon kliniskt relevant påverkan på farmakokinetik, effekt eller säkerhet.

Inga data finns tillgängliga som möjliggör att slutsatser kan dras om eventuella effekter av neutraliserande antikroppar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om överdosering av atezolizumab.

I händelse av överdosering måste patienten övervakas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar. ATC-kod: [ännu ej tilldelad](#)

Verkningsmekanism

Programmerad celldödligand-1 (PD-L1) kan uttryckas på tumörceller och/eller tumörinfiltrerande immunceller. PDL1 kan bidra till hämningen av immunsvaret i tumörens mikromiljö. När PD-L1 binder till receptorerna PD-1 och B7.1 som finns på T-celler och antigenpresenterande celler, hämmas cytotoxisk T-cellsaktivitet, T-cellsproliferation och cytokinproduktion.

Atezolizumab är en Fc-modifierad, humaniserad immunglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikropp som binder direkt till PD-L1. Bindningen orsakar dubbelblockad av receptorerna PD-1 och B7.1 och motverkar PD-L1/PD-1 medierad hämning av immunsvaret, samt reaktiverar immunsvaret mot tumören utan att inducera antikropsberoende cellulär cytotoxicitet. Atezolizumab inverkar inte på PD-L2/PD-1-interaktionen och tillåter därmed PD-L2/PD-1-medierade hämmande signaler att kvarstå.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandlingsduration

För tidigare obehandlade patienter var behandling med Tecentriq tillåten fram tills sjukdomsprogression.

För tidigare behandlade patienter i de pivotala studierna var behandling med Tecentriq tillåten fram tills den kliniska nyttan upphört. Klinisk nytta definierades av följande kriterier:

- Frånvaro av symtom och tecken (inklusive försämrade laboratorievärden [t.ex. ny eller förvärrad hyperkalcemi]) som indikerar entydig sjukdomsprogression.
- Ingen nedgång av prestationsförmåga enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- Frånvaro av tumörprogression på anatomiskt kritiska ställen (t.ex. leptomeningeal sjukdom) som inte enkelt kan hanteras och stabiliseras genom medicinska interventioner tillåtna enligt protokollet, före upprepad dosering.
- Bevis på klinisk nytta enligt prövarens bedömning.

Urotelialt carcinom

IMVigor211 (GO29294): Randomiserad studie på patienter med lokalt avancerad eller metastaterad UC som tidigare behandlats med kemoterapi

En fas III, öppen, multicenter, internationell, randomiserad studie (IMVigor211), utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab jämfört med kemoterapi (prövarens val av vinflunin, docetaxel eller paklitaxel) hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC med progress under eller efter en platinuminnehållande regim. Studien exkluderade patienter med anamnes av autoimmuna sjukdomar, aktiva eller kortikosteroid-beroende hjärnmetastaser, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före inklusionen, administrering av ett systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 2 veckor före inklusionen. Tumörbedömning utfördes var 9:e vecka under de första 54 veckorna och därefter var 12:e vecka. Tumörprover bedömdes prospektivt för PD-L1-uttryck på tumörinfiltrerande immunceller (IC) och resultaten användes för att definiera PD-L1-uttryckande subgrupper för analyserna som beskrivs nedan.

Totalt inkluderades 931 patienter. Patienterna randomiserades (1:1) för att behandlas med antingen atezolizumab eller kemoterapi. Randomisering stratifierades genom kemoterapi (vinflunin jämfört med taxan), status av PD-L1-uttryck på IC (< 5% jämfört med \geq 5%), antal prognostiska riskfaktorer (0 jämfört med 1-3) och förekomst av levermetastaser eller inte. Prognostiska riskfaktorer inkluderade tid från tidigare kemoterapi på < 3 månader, ECOG-status av prestationsförmåga > 0 och hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab gavs i en fast dos på 1200 mg som en intravenös infusion var 3:e vecka. Ingen dosreduktion av atezolizumab var tillåten. Patienterna behandlades fram tills den kliniska nyttan upphört enligt prövarens bedömning eller oacceptabel toxicitet. Vinflunin gavs i dosen 320 mg/m² som intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Paklitaxel gavs i dosen 175 mg/m² som intravenös infusion under 3 timmar dag 1 var 3:e vecka fram

till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Docetaxel gavs i dosen 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. För samtliga behandlade patienter var medianvärdet för behandlingsdurationen 2,8 månader för atezolizumab-armen, 2,1 månader för vinflunine- och paclitaxelarmen och 1,6 månader för docetaxel-armen.

Demografiska egenskaper och sjukdomskaraktäristika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna i populationen för primäranalys. Medianåldern var 67 år (intervall 31 till 88) och 77,1 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (72,1 %), 53,9 % av patienterna i kemoterapiarmen fick vinflunin, 71,4 % av patienterna hade minst en prognostisk riskfaktor och 28,8 % hade levermetastaser vid baseline. Baseline ECOG-status av prestationsförmåga var 0 (45,6 %) eller 1 (54,4 %). Urinblåsan var det primära tumörstället för 71,1 % av patienterna och 25,4 % av patienterna hade övre urotelialt carcinom. Det var 24,2 % av patienterna som endast fick tidigare platinuminnehållande adjuvant eller neoadjuvant behandling med sjukdomsprogress inom 12 månader.

Det primära effektmåttet för IMvigor 211 är överlevnad (OS). Sekundära effektmått utvärderade av prövaren med Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 är objektiv svarsfrekvens (ORR), progressionsfri överlevnad (PFS), och responsduration (DOR). Jämförelser med avseende på OS mellan behandlingsarmen och kontrollarmen inom populationerna IC2/3, IC1/2/3, och ITT (Intention-to-treat, dvs. hela patientgruppen) testades med användning av en hierarkisk fastsekvenserad procedur baserad på en stratifierad log-ranktest vid tvåsidig nivå av 5% enligt följande: steg 1) IC2/3 population, steg 2) IC1/2/3 population: steg 3) hela patientgruppen. OS-resultat för steg 2 och 3 vardera kan formellt testas för statistisk signifikans endast om resultatet i föregående steg var statistiskt signifikant.

Medianöverlevnadens uppföljningstid är 17 månader. Primäranalysen av studie IMvigor 211 nådde inte sin primära endpoint av OS. Atezolizumab visade inte en statistisk signifikant förbättring i överlevnad jämfört med kemoterapi hos patienter med tidigare behandlat, lokalt avancerat eller metastaserat UC. Enligt den förspecificerade hierarkiska testordningen testades IC2/3-populationen först, med en OS HR på 0,87 (95% KI: 0,63, 1,21; median OS på 11,1 månader för atezolizumab jämfört med 10,6 månader för kemoterapi). Det stratifierade log-rank p-värdet var 0,41 och därför bedöms resultaten inte vara statistiskt signifikanta i denna population. Som en konsekvens kunde inga formella test av statistisk signifikans utföras för OS i IC1/2/3 eller för hela patientgruppen, och resultat av dessa analyser skulle bedömas som explorativa. Nyckelresultaten för hela patientgruppen sammanfattas i tabell 3. Kaplan-Meier-kurvan för OS i hela patientgruppen visas i figur 1.

Tabell 3: Sammanfattning av effektanalys från IMvigor211

Effektmått	Atezolizumab (n = 467)	Kemoterapi (n = 464)
Primärt effektmått		
OS		
Antal dödsfall (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediantid till händelser (månader)	8,6	8,0
95% KI	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Stratifierad [†] hazard ratio (95% KI)	0,85 (0,73, 0,99)	
p-värde**	0,0378	
12 månaders OS (%)*	39,2%	32,4%
Sekundära och explorativa effektmått		
Prövarbedömd PFS (RECIST v1.1)		
Antal händelser (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Medianduration för PFS (månader)	2,1	4,0
95% KI	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Stratifierad hazard ratio (95% KI)	1,10 (0,95, 1,26)	
Prövarbedömd ORR (RECIST v1.1)		
	n=462	n=461
Antal patienter som svarade på behandlingen (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% KI	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Antal patienter med komplett respons (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Antal patienter med partiell respons (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Antal patienter med stabil sjukdom (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
Prövarbedömd DOR (RECIST v1.1)		
	n=62	n=62
Median i månader***	21,7	7,4
95% KI	13,0, 21,7	6,1, 10,3

KI=konfidsintervall; DOR= responsduration; ORR=objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS=överlevnad (overall survival); PFS=progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

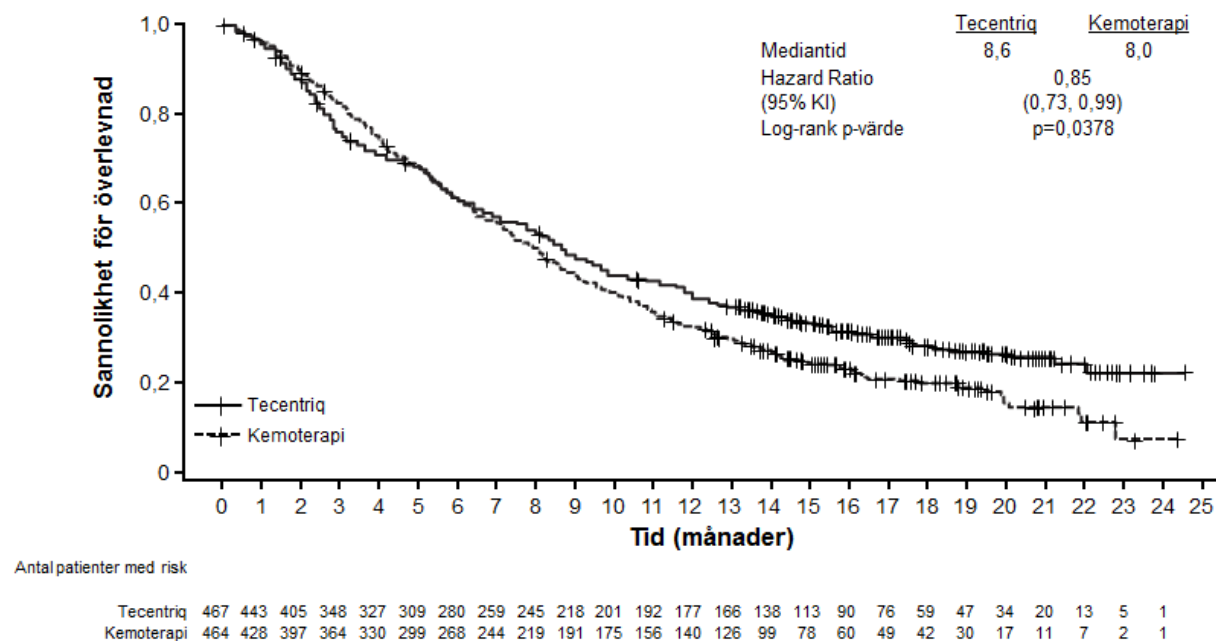
* Baserat på Kaplan-Meier estimat

† Stratifierad genom kemoterapi (vinflunin jämfört med taxan), status av IC (<5% jämfört med ≥ 5%), antal prognostiska riskfaktorer (0 jämfört med 1-3), och levermetastaser (ja jämfört med nej).

** Baserat på stratifierad log-rank test; endast för beskrivande ändamål; enligt förspecifierad analyshierarki, p-värdet för OS-analysen för hela patientgruppen kan inte anses statistiskt signifikant.

*** Respons var pågående hos 63% av patienterna med respons i atezolizumabarmen och hos 21% av patienterna med respons i kemoterapiarmen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Enarmad studie på tidigare obehandlade patienter med urotelialt carcinom då cisplatin-behandling inte anses lämplig och hos patienter med urotelialt carcinom efter tidigare behandling med kemoterapi

En fas II, multicenter, internationell enarmad klinisk studie med två kohorter, IMvigor210, utfördes på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC (urotelial blåscancer).

Studien inkluderade totalt 438 patienter och omfattade två patientkohorter. Kohort 1 inkluderade tidigare obehandlade patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC, som inte var kvalificerade eller lämpliga för cisplatinbaserad kemoterapi eller som hade sjukdomsprogress minst 12 månader efter behandling med ett platinuminnehållande neoadjuvant eller adjuvant kemoterapiregim. Kohort 2 inkluderade patienter som hade fått minst en platinumbaserad kemoterapiregim för lokalt avancerad eller metastaserad UC eller som hade sjukdomsprogress inom 12 månaders behandling med en platinuminnehållande neoadjuvant eller adjuvant kemoterapiregim.

I kohort 1 behandlades 119 patienter med atezolizumab 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills sjukdomsprogress. Medianåldern var 73 år. De flesta patienterna var män (81 %), och majoriteten av patienterna var vita (91 %).

Kohort 1 inkluderade 45 patienter (38%) med ECOG-värde för prestationsförmåga på 0, 50 patienter (42%) med ECOG-värde för prestationsförmåga på 1 och 24 patienter (20 %) med ECOG-värde för prestationsförmåga på 2, 35 patienter (29%) med inga riskfaktorer enligt Bajorin (ECOG-värde för prestationsförmåga ≥ 2 och visceral metastaser), 66 patienter (56%) med en riskfaktor enligt Bajorin och 18 patienter (15 %) med två riskfaktorer enligt Bajorin, 84 patienter (71 %) med nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] < 60 ml/min), och 25 patienter (21 %) med levermetastaser.

Det primära effektmåttet för kohort 1 var bekräftad objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR) utvärderad av en oberoende granskningsfacilitet (independent review facility, IRF) med hjälp av RECIST v1.1.

Den primära analysen utfördes när alla patienter hade följts upp i minst 24 veckor. Medianvärdet för behandlingsdurationen var 15,0 veckor och medianvärdet för uppföljningsdurationen med avseende på överlevnad var 8,5 månader för hela patientgruppen. Det gick att påvisa kliniskt relevant ORR vilket utvärderades av en IRF med hjälp av RECIST v1.1. När den jämfördes med en pre-specifierad

historisk kontrollresponsfrekvens på 10 % kunde statistisk signifikans dock inte uppnås för det primära effektmåttet. De bekräftade ORR som utvärderats av en IRF med hjälp av RECIST v1.1 var 21,9 % (95 % KI: 9,3, 40,0) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, 18,8 % (95 % KI: 10,9, 29,0) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %, och 19,3 % (95 % KI: 12,7, 27,6) i hela patientgruppen. Medianvärdet för responsdurationen (DOR) uppnåddes inte i någon subgrupp som uttryckte PD-L1 eller i hela patientgruppen. Data gällande överlevnad (overall survival, OS) var inte mogna och andelen patienter med händelse var cirka 40 %. Medianvärdet för OS i alla subgrupper (PD-L1-uttryck ≥ 5 % and ≥ 1 %) och i hela patientgruppen var 10,6 månader.

En uppdaterad analys utfördes med ett medianvärde för uppföljningsdurationen med avseende på överlevnad på 17,2 månader för kohort 1 och är sammanfattad i Tabell 4. Medianvärdet för DOR uppnåddes inte i någon subgrupp som uttryckte PD-L1 eller i hela patientgruppen.

Tabell 4 Sammanfattning av uppdaterad effekttanalys (IMvigor210 kohort 1)

Effektmått	PD-L1- uttryck på ≥ 5 % i IC	PD-L1- uttryck på ≥ 1 % i IC	Hela patientgruppen
ORR (utvärderad av IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Andel patienter som svarade på behandlingen (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 % KI	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Andel patienter med komplett respons (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95 % KI	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Andel patienter med partiell respons (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95 % KI	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
DOR (utvärderad av IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Patienter med händelse (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Median (månader) (95 % KI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (utvärderad av IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Patienter med händelse (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Median (månader) (95 % KI)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Patienter med händelse (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Median (månader) (95 % KI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Andel överlevande vid 1 år (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

KI=konfidensintervall; DOR=responsduration; IC= tumörinfiltrerande immunceller; IRF= oberoende granskningseenhet (independent review facility); NE=ej möjlig att utvärdera (not estimable); ORR= objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS= överlevnad (overall survival); PFS= progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

I kohort 2 var det sammansatta effektmåttet bekräftad ORR utvärderad av en IRF med hjälp av RECIST v1.1 samt ORR utvärderad av prövaren enligt Modified RECIST (mRECIST) kriterier. 310 patienter behandlades med atezolizumab 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills den kliniska nyttan upphört. Den primära analysen av kohort 2 utfördes när alla patienter hade följts upp i minst 24 veckor.

Studien uppnådde de co-primära effektmåtten i kohort 2 och visade statistiskt signifikanta ORR utvärderade av IRF med hjälp av RECIST v1.1 samt utvärderade av prövaren enligt mRECIST jämfört med en pre-specifierad historisk kontrollresponsfrekvens på 10 %.

En analys utfördes även med ett medianvärde för uppföljningsdurationen med avseende på överlevnad på 21,1 månader för kohort 2. Bekräftade ORR med IRF RECIST v1.1 var 28,0% (95% KI: 19,5,

37,9) hos patienter med PD-L1-uttryck $\geq 5\%$, 19,3% (95% KI: 14,2, 25,4) hos patienter med PD-L1-uttryck $\geq 1\%$, och 15,8% (95% KI: 11,9, 20,4) i hela patientgruppen. Bekräftade ORR utvärderad av prövaren enligt mRECIST var 29,0% (95% KI: 20,4, 38,9) hos patienter med PD-L1-uttryck $\geq 5\%$, 23,7% (95% KI: 18,1, 30,1) hos patienter med PD-L1-uttryck $\geq 1\%$, och 19,7% (95% KI: 15,4, 24,6) i hela patientgruppen. Värdet för komplett respons med IRF RECIST v1.1 för hela patientgruppen var 6,1% (95% KI: 3,7, 9,4). För kohort 2 uppnåddes inte medianvärdet för DOR i någon subgrupp som uttryckte PD-L1 eller i hela patientgruppen, men uppnåddes hos patienter med PD-L1-uttryck $< 1\%$ (13,3 månader; 95 % KI 4,2, NE). Andelen OS vid 12 månader var 37 % för hela patientgruppen.

IMvigor130 (WO30070): Fas III multicenter, randomiserad, placebokontrollerad studie med atezolizumab i monoterapi och i kombination med platinumbaserad kemoterapi hos patienter med obehandlad lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom

Baserat på rekommendation från en oberoende datamonitoreringskommitté (iDMC) efter en tidig granskning av överlevnadsdata, har inklusionen av patienter i behandlingsgruppen med atezolizumab i monoterapi med tumörer som har ett lågt PD-L1-uttryck (lägre än 5% av immunceller som färgar positivt för PD-L1 med immunhistokemi) stoppats efter att minskad överlevnad observerats i denna subgrupp. iDMC rekommenderade ingen förändring av behandlingen för patienter som redan randomiserats till och fick behandling i monoterapigruppen. Inga andra ändringar rekommenderades.

Icke-småcellig lungcancer

OAK (GO28915) Randomiserad fas III-studie hos lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC-patienter efter tidigare behandling med kemoterapi

En fas III, öppen, internationell, randomiserad multicenterstudie, OAK utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab jämfört med docetaxel hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC med progress under eller efter en platinuminnehållande regim. Denna studie exkluderade patienter med anamnes på autoimmun sjukdom, aktiva eller kortikosteroidberoende hjärnmetastaser, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före inklusionen, administrering av systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiskt immunsuppressivt läkemedel inom 2 veckor före inklusionen. Utvärdering av tumören utfördes var 6:e vecka under de första 36 veckorna och sedan var 9:e vecka. Tumörvävnaden utvärderades prospektivt med avseende på PD-L1-uttryck på tumörceller (TC) och tumörinfiltrerande immunceller (IC).

Totalt 1225 patienter inkluderades och enligt analysplanen inkluderades de första 850 randomiserade patienterna i den primära effektanalysen. Randomisering stratifierades med avseende på status för PD-L1-uttryck på IC, antal tidigare kemoterapiregimer, samt histologi. Patienterna randomiserades (1:1) till behandling med antingen atezolizumab eller docetaxel.

Atezolizumab administrerades som en fast dos på 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka. Ingen dosreduktion tilläts. Patienterna behandlades fram tills den kliniska nyttan upphört enligt prövarens bedömning. Docetaxel administrerades med en dos på 75 mg/m² genom intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogression. För alla behandlade patienter var medianvärdet för behandlingsdurationen 2,1 månader för docetaxel-armen och 3,4 månader för atezolizumab-armen.

Demografiska egenskaper och sjukdomskaraktistika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna i populationen för primäranalys. Medianåldern var 64 år (intervall 33 till 85), och 61 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (70 %). Cirka tre fjärdedelar av patienterna hade icke-skvamös histologi (74 %), 10 % hade känd EGFR-mutation, 0,2 % hade känt ALK-rearrangemang, 10 % hade CNS-metastaser vid studiestart och de flesta patienterna var eller hade varit rökare (82 %). Prestationsförmåga vid studiestart enligt ECOG var 0 (37 %) eller 1 (63 %). Sjuttiofem procent av patienterna hade endast fått en tidigare platinumbaserad terapiregim.

Det primära effektmåttet var OS. De viktigaste resultaten från denna studie, med ett medianvärde på den totala uppföljningstiden på 21 månader med avseende på överlevnad, är sammanfattad i Tabell 5. Kaplan-Meier diagram för OS i ITT-populationen presenteras i Figur 2. Figur 3 sammanfattar

resultaten av OS i ITT- och PD-L1-subgrupperna, och visar att atezolizumab förbättrar OS i alla subgrupper, inklusive dem med PD-L1-uttryck < 1 % på TC och IC.

Tabell 5 Sammanfattning av effekt i populationen för primäranalys (hela patient gruppen)* (OAK)

Effektmått	Atezolizumab n=425	Docetaxel n=425
Primärt effektmått		
OS		
Antal dödsfall (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Medianvärdet för tid till händelser	13,8	9,6
95 % KI	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Stratifierad [‡] hazard ratio (95 % KI)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-värde**	0,0003	
12-månaders OS (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18- månaders OS (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Sekundära effektmått		
PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)		
Antal händelser (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Medianvärdet för PFS-duration	2,8	4,0
95 % KI	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Stratifierad [‡] hazard ratio (95 % KI)	0,95 (0,82, 1,10)	
ORR utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)		
Andel patienter som svarade på	58 (14 %)	57 (13 %)
95 % KI	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
DOR utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)		
Medianvärde i månader	16,3	6,2
95 % KI	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

KI=konfidensintervall; DOR= responsduration; NE=ej möjlig att utvärdera (not estimable); ORR= objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS= överlevnad (overall survival); PFS= progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

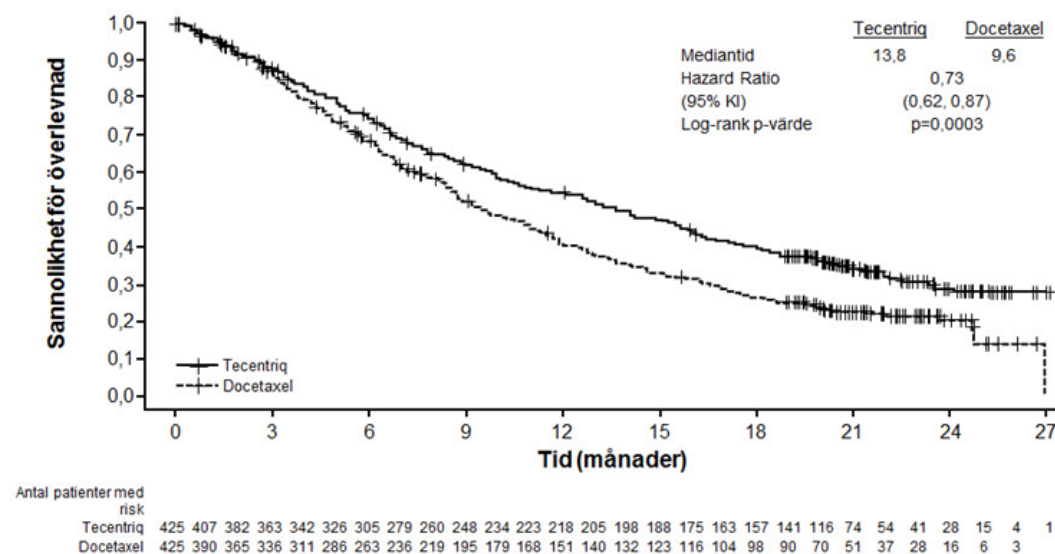
* Populationen för primäranalys består av de första 850 randomiserade patienterna

‡Stratifierad med avseende på PD-L1-uttryck på tumörinfiltrerande immunceller, tidigare antal kemoterapiregimer och histologi

** Baserat på stratifierad log-rank test

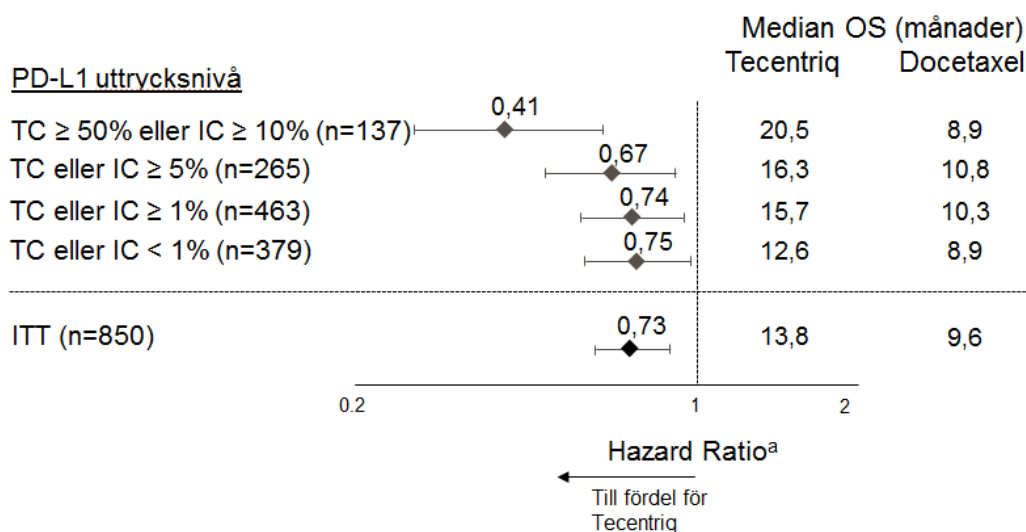
*** Baserat på Kaplan-Meier estimat

Figur 2: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) i populationen för primäranalys analys (hela patientgruppen) (OAK)



Hazard ratio beräknas på en stratifierad Cox-modell; p-värde beräknas baserat på en stratifierad log-ranktest.

Figur 3: Forest-diagram för överlevnad (OS) för olika PD-L1-uttryck i populationen för primäranalys (OAK)



^aStratifierad HR för ITT och TC eller IC ≥ 1%. Ostratifierad HR för övriga explorativa subgrupper.

En förbättring av OS observerades med atezolizumab jämfört med docetaxel hos patienter med icke-skvamös, icke-småcellig lungcancer (NSCLC) (riskkvot [hazard ratio, HR] 0,73, 95 % KI: 0,60, 0,89; medianvärde för OS på 15,6 jämfört med 11,2 månader för atezolizumab respektive docetaxel) och hos patienter med skvamös NSCLC (HR 0,73, 95 % KI: 0,54, 0,98; medianvärde för OS 8,9 jämfört med 7,7 månader för atezolizumab respektive docetaxel). Den observerade förbättringen av OS var konstant för subgrupperna av patienter inklusive dem med hjärnmetastaser vid studiestart (HR 0,54, 95 % KI: 0,31, 0,94; medianvärdet för OS 20,1 jämfört med 11,9 månader för atezolizumab respektive docetaxel) och patienter som inte varit rökare (HR 0,71, 95 % KI: 0,47, 1,08; medianvärdet för OS 16,3 jämfört med 12,6 månader för atezolizumab respektive docetaxel). Patienter med EGFR-mutationer visade dock inte någon förbättring av OS med atezolizumab jämfört med docetaxel (HR 1,24, 95 % KI: 0,71, 2,18; medianvärde för OS 10,5 jämfört med 16,2 månader för atezolizumab respektive docetaxel).

Förlängd tid till försämring av patientrapporterad smärta i bröstet, mätt enligt EORTC QLQ-LC13 observerades med atezolizumab jämfört med docetaxel (HR 0,71, 95 % KI: 0,49, 1,05; medianvärde uppnåddes ej i någon av armarna). Tiden till försämring av andra symtom vid lungcancer (d.v.s. hosta, dyspné och/eller smärta i arm/axel) mätt enligt EORTC QLQ-LC13 var jämförbar mellan atezolizumab och docetaxel. Dessa resultat bör tolkas med försiktighet på grund av den öppna designen av studien.

POPLAR (GO28753): Randomiserad fas II-studie hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC efter tidigare behandling med kemoterapi

En fas II, internationell, randomiserad, öppen, kontrollerad multicenterstudie, POPLAR utfördes på patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med sjukdomsprogression under eller efter en platinuminnehållande regim, oavsett PD-L1-uttryck. Det primära effektmåttet var överlevnad (OS). Totalt 287 patienter randomiserades 1:1 till att få antingen atezolizumab (1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka fram tills den kliniska nyttan upphört) eller docetaxel (75 mg/m² genom intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogression). Randomiseringen stratifierades utifrån status för PD-L1-uttryck på IC, antal tidigare kemoterapiregimer, samt histologi. En uppdaterad analys med totalt 200 dödsfall observerades och medianvärdet för uppföljning med avseende på överlevnad på 22 månader visade ett medianvärde för OS på 12,6 månader hos patienter som behandlats med atezolizumab jämfört med 9,7 månader hos patienter som behandlats med docetaxel (HR 0,69, 95 % KI: 0,52, 0,92). ORR var 15,3 % jämfört med 14,7 % och medianvärdet för DOR var 18,6 månader jämfört med 7,2 månader för atezolizumab respektive docetaxel.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tecentriq för alla grupper av den pediatrika populationen för maligna neoplasier (med undantag av tumörer i centrala nervsystemet, hematopoetiska neoplasier och neoplasier i lymfvävnad) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Exponering för atezolizumab ökade dosen proportionellt över dosintervallet 1 mg/kg till 20 mg/kg, inklusive den fasta dosen 1200 mg administrerad var 3:e vecka. En populationsanalys som inkluderade 472 patienter beskrev farmakokinetiken för atezolizumab för dosintervallet 1 till 20 mg/kg som en tvåkompartments linjär dispositionsmodell med första ordningens eliminering. En farmakokinetisk populationsanalys tyder på att steady-state uppnås efter 6 till 9 veckor (2 till 3 cykler) vid upprepad dosering. Den systemiska ackumuleringen i arean under kurvan, maximal koncentration och dalvärdet för koncentrationen var 1,91-, 1,46- respektive 2,75-faldig.

Absorption

Atezolizumab administreras som en intravenös infusion. Inga studier med andra administreringsvägar har utförts.

Distribution

En farmakokinetisk populationsanalys indikerar att distributionsvolymen för centralt kompartiment är 3,28 liter och volymen vid steady-state är 6,91 liter i en genomsnittlig patient.

Metabolism

Atezolizumabs metabolism har inte studerats specifikt. Antikroppar elimineras huvudsakligen genom katabolism.

Eliminering

En farmakokinetisk populationsanalys indikerar att clearance av atezolizumab är 0,200 liter/dag och den normala terminala halveringstiden är 27 dagar.

Särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetik och ålder för exponerings-responsanalys (21-89 år), hade region, etnicitet, nedsatt njurfunktion, milt nedsatt leverfunktion, nivå på PD-L1-uttryck eller ECOG-värde för prestationsförmåga ingen effekt på farmakokinetiken för atezolizumab. Kroppsvikt, kön, positiv ATA-status, albuminnivåer och tumörbörda har en statistiskt signifikant, men inte klinisk relevant effekt på farmakokinetiken för atezolizumab. Ingen dosjustering rekommenderas.

Äldre

Inga studier specifikt inriktade på äldre patienter har utförts med atezolizumab. Hur åldern påverkade atezolizumabs farmakokinetik utvärderades i en farmakokinetisk populationsanalys. Åldern identifierades inte som en signifikant kovariat som påverkar atezolizumabs farmakokinetik, baserat på patienter i ett åldersintervall mellan 21-89 år (n=472) och en medianålder på 62 år. Ingen kliniskt relevant skillnad med avseende på atezolizumabs farmakokinetik observerades mellan patienter < 65 år (n=274), patienter mellan 65-75 år (n=152) och patienter > 75 år (n=46) (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Inga studier har utförts för att utvärdera atezolizumabs farmakokinetik hos barn eller ungdomar.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier inriktade på patienter med nedsatt njurfunktion har utförts med atezolizumab. I den farmakokinetiska populationsanalysen identifierades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på clearance av atezolizumab hos patienter med milt (estimerad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] 60 till 89 ml/min/1,73 m²; n=208) eller måttligt (eGFR 30 till 59 ml/min/1,73 m²; n=116) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal (eGFR större eller lika med 90 ml/min/1,73 m²; n=140) njurfunktion. Endast ett fåtal patienter hade svårt nedsatt njurfunktion (eGFR 15 till 29 ml/min/1,73 m²; n=8) (se avsnitt 4.2). Effekten av svårt nedsatt njurfunktion på atezolizumabs farmakokinetik är okänd.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier inriktade på patienter med nedsatt leverfunktion har utförts med atezolizumab. I den farmakokinetiska populationsanalysen identifierades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på clearance av atezolizumabs hos patienter med milt nedsatt leverfunktion (bilirubin \leq ULN och ASAT > ULN eller bilirubin > 1,0 \times till 1,5 \times ULN och oavsett ASAT-värde, n= 71) och normal leverfunktion (bilirubin och ASAT \leq ULN, n= 401). Inga data finns för patienter med antingen måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion definierades enligt National Cancer Institutes (NCI) kriterier för nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Effekten av måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 1,5 \times till 3 \times ULN och oavsett ASAT-värde eller bilirubin \geq 3 \times ULN och oavsett ASAT-värde) på atezolizumabs farmakokinetik är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Inga studier avseende karcinogenicitet har utförts för att fastställa atezolizumabs karcinogena potential.

Mutagenicitet

Inga studier avseende mutagenicitet har utförts för att fastställa atezolizumabs mutagena potential. Monoklonala antikroppar förväntas dock inte förändra DNA eller kromosomer.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med atezolizumab. Utvärdering av de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen hos cynomolgusapan inkluderades dock i studien avseende kronisk toxicitet. Administrering av atezolizumab varje vecka hos honapor vid en uppskattad AUC på ungefär 6 gånger större än AUC hos patienter som fick rekommenderad dos orsakade en oregelbunden menstruationscykel och brist på nybildade corpora lutea i ovarierna som var reversibel. Det var ingen påverkan på de manliga reproduktionsorganen.

Teratogenicitet

Inga studier avseende reproduktionseffekter eller teratogenicitet hos djur har utförts med atezolizumab. Djurstudier har visat att hämning av PD-L1/PD-1-vägen kan leda till immunrelaterad avstötning av fostret som utvecklas, och leda till fosterdöd. Administrering av atezolizumab kan orsaka fosterskada, inklusive embryo/fetal dödlighet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
Koncentrerad ättiksyra
Sackaros
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har inte visats för mer än 24 timmar vid 2 °C - 8°C eller 24 timmar vid $\leq 30^{\circ}\text{C}$ från tidpunkten för beredning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör utspädd infusionslösning användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden som normalt inte bör vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C eller 8 timmar vid rumstemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av Typ I-glas med butylgummipropp innehållande 20 ml lösning.

Förpackningsstorlek om en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tecentriq innehåller inte några antimikrobiella konserveringsmedel och ska beredas av sjukvårdspersonal under aseptiska förhållanden.

Skakas ej.

Spädningsinstruktioner

20 ml Tecentriq koncentrat dras upp från injektionsflaskan och späds i en 250 ml infusionspåse av PVC, polyetylen (PE) eller polyolefin innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Efter spädning ska 1 ml lösning innehålla cirka 4,4 mg Tecentriq (1200 mg/270 ml). För att undvika skumning ska lösningen blandas genom att påsen vänds försiktigt. När infusionslösningen är färdigberedd bör den användas omedelbart (se avsnitt 6.3).

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning innan administrering. Om partiklar eller missfärgning observeras ska lösningen inte användas.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Tecentriq och infusionspåsar med produktkontaktytor av polyvinylklorid (PVC), polyeten (PE) eller polyfelin (PO). Inga inkompatibiliteter har heller observerats med inbyggda filtermembran tillverkade av polyetersulfon eller polysulfon eller infusionsset och andra infusionshjälpmedel tillverkade av PVC, PE, polybutadien eller polyeteruretan. Användande av inbyggda filtermembran är valfritt.

Destruktion

Utsläpp av Tecentriq i miljön bör minimeras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1220/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 21 september 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan lansering av Tecentriq i varje medlemsland måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella myndigheten om utbildningsprogrammets innehåll och format samt kommunikationsplanen, distributionsformen och alla andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att öka medvetenheten samt ge information om tecken och symtom på vissa viktiga identifierade risker med atezolizumab, vilket innefattar immunrelaterad pneumonit, hepatit, kolit, hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksinsufficiensen, hypofysit, diabetes mellitus typ 1, neuropatier, meningoencefalit, pankreatit, infusionsrelaterade reaktioner och hur man hanterar dem.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i de medlemsländer där Tecentriq marknadsförs säkerställa att all sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas ordinera eller använda Tecentriq förses med följande utbildningsmaterial:

- Utbildningsmaterial till läkare
- Patientkort

Utbildningsmaterial till läkare ska innehålla:

- Produktresumé
- Beskrivning till sjukvårdspersonal

- **Beskrivningen till sjukvårdspersonal ska innehålla följande:**

- Relevant information (tex allvarlighetsgrad, svårhetsgrad, frekvens, tid till uppkomst, reversibilitet om relevant) om följande säkerhetsrisker kopplade till användning av Tecentriq:
 - Immunrelaterad hepatit
 - Immunrelaterad pneumonit
 - Immunrelaterad kolit
 - Immunrelaterad pankreatit
 - Immunrelaterad endokrinopati (diabetes mellitus typ I, hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksinsufficiens och hypofysit)
 - Immunrelaterade neuropatier (Guillain-Barrés syndrom, Myasteniskt syndrom / Myasthenia gravis)
 - Immunrelaterad meningoencefalit
 - Immunrelaterad myokardit
 - Infusionsrelaterade reaktioner
- Beskrivning av tecken och symtom på immunrelaterad biverkningar.
- Information om hur säkerhetsrisker minskas genom lämplig monitorering och hantering.
- Påminnelse om att distribuera patientkortet till alla patienter som får behandling med Tecentriq och instruera dem till att visa det för all sjukvårdspersonal som ger dem vård.
- Påminnelse om att utbilda patienter/vårdare om symtom på immunrelaterade biverkningar och vikten av att direkt rapportera dessa till läkaren.

Patientkortet ska innehålla följande huvudsakliga budskap:

- Kortfattad introduktion av atezolizumab (indikation och syfte med patientkortet)
- Information om att atezolizumab kan orsaka allvarliga biverkningar under eller efter behandling och att dessa måste behandlas omedelbart.
- Beskrivning av huvudsakliga tecken och symtom av följande säkerhetsrisker och en påminnelse om vikten av att direkt meddela sin behandlande läkare om symtom uppkommer, kvarstår eller förvärras:
 - Immunrelaterad hepatit
 - Immunrelaterad pneumonit
 - Immunrelaterad kolit
 - Immunrelaterad pankreatit

- Immunrelaterad endokrinopati (diabetes mellitus typ I, hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksinsufficiens och hypofysit)
- Immunrelaterade neuropatier (Guillain-Barrés syndrom, Myasteniskt syndrom / Myasthenia gravis)
- Immunrelaterad meningoencefalit
- Immunrelaterad myokardit
- Infusionsrelaterade reaktioner
- Varningsmeddelande till patienter om vikten av att konsultera sin läkare omedelbart om de utvecklar något av ovan tecken eller symtom och vikten av att inte försöka behandla sig själv.
- Påminnelse om att alltid bära med sig patientkortet och att visa det för all sjukvårdspersonal som ger dem vård.
- I patientkortet ska också uppmanas att ange kontaktuppgifter till läkaren och det ska inkludera ett varningsmeddelande till all sjukvårdspersonal som någon gång behandlar patienten, även vid akut behandling, att patienten behandlas med Tecentriq.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare utvärdera effekten av atezolizumab vid behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom, ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in de slutliga OS-resultaten för studien IMvigor210.	30 juni 2019
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare utvärdera effekten av atezolizumab jämfört med kemoterapi vid andra / tredje linjens behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom, ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in slutrapporten för studien IMvigor211.	31 maj 2019
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att utvärdera effekten av atezolizumab i monoterapi jämfört med atezolizumab plus karboplatin / gemcitabin och placebo plus cisplatin / gemcitabin hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelcancer, som inte kvalificerar samt kvalificerar för platinuminnehållande läkemedel, ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in slutrapporten för studien IMvigor130.	31 juli 2021

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tecentriq 1200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
atezolizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 20 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller 1200 mg atezolizumab
Efter spädning innehåller 1 ml lösning ungefär 4,4 mg atezolizumab

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, ättiksyra, sackaros, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska/lösning
1200 mg/20 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För intravenös användning efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte injektionsflaskan

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1220/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tecentriq 1200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
atezolizumab
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intravenös användning efter spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1200 mg/20 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tecentriq 1200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning atezolizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tecentriq är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Tecentriq
3. Hur Tecentriq ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tecentriq ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tecentriq är och vad det används för

Vad Tecentriq är

Tecentriq är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen atezolizumab. Atezolizumab tillhör en grupp av läkemedel som kallas monoklonala antikroppar. En monoklonal antikropp är en typ av protein som är utformad för att känna igen och binda till specifika mål i kroppen.

Vad Tecentriq används för

Tecentriq används för att behandla vuxna med:

- cancer som drabbar urinblåsan och urinvägarna, så kallat urotelialt carcinom. Tecentriq används när canceren har:
 - spridit sig till andra delar av kroppen
 - kommit tillbaka efter tidigare behandling
 - eller, om du inte kan få behandling med cisplatin och din läkare har testat din cancer och funnit höga nivåer av ett specifikt protein i din kropp som kallas programmerad celldödligand 1 (PD-L1).
- cancer som drabbar lungorna, så kallad icke-småcellig lungcancer. Tecentriq används när canceren har:
 - spridit sig till andra delar av kroppen,
 - kommit tillbaka efter tidigare behandling.

Hur Tecentriq fungerar

Tecentriq verkar genom att binda till ett specifikt protein i din kropp som kallas programmerad-dödligand 1 (PD-L1). Detta protein trycker ner kroppens immunsystem, och skyddar därmed cancerceller från att attackeras av immunceller. Genom att binda till proteinet hjälper Tecentriq ditt immunsystem att bekämpa din cancer.

2. Vad du behöver veta innan du får Tecentriq

Du kan inte få Tecentriq om:

- du är allergisk mot atezolizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tecentriq.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tecentriq om du:

- har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd där kroppen angriper sina egna celler)
- har fått veta att cancer har spridit sig till din hjärna
- tidigare har haft lunginflammation (pneumonit)
- har eller har haft kronisk virusinfektion i levern, inklusive hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV)
- har humant immunbristvirusinfektion (HIV) eller har fått immunbristsyndrom (AIDS)
- har haft allvarliga biverkningar på grund av andra behandlingar med antikroppar som hjälper ditt immunsystem att bekämpa cancer
- har fått läkemedel för att stimulera ditt immunsystem
- har fått läkemedel för att hämma ditt immunsystem
- har fått ett levande försvagat vaccin

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tecentriq.

Tecentriq kan orsaka vissa biverkningar som du måste berätta för din läkare om omedelbart. De kan uppkomma veckor eller månader efter din sista dos. Tala omedelbart om för din läkare om du upplever något av symtomen nedan:

- lunginflammation (pneumonit): symtomen kan inkludera ny eller förvärrad hosta, andnöd och bröstsmärtor
- leverinflammation (hepatit): symtomen kan inkludera guldfärgning av huden eller ögonen, illamående, kräkningar, blödningar eller att du lätt får blåmärken, mörkfärgad urin och magsmärter
- inflammation i tarmarna (kolit): symtomen kan inkludera diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), blod i avföringen och magsmärter
- inflammation i sköldkörteln (tyreoidea), binjurerna eller hypofysen (hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksvikt eller hypofysit): symtom kan inkludera trötthet, viktninskning, viktökning, humörsvängningar, håravfall, förstoppning, yrsel, huvudvärk, ökad törst, behöva urinera oftare och påverkad syn
- typ 1-diabetes, inklusive surt blod orsakat av diabetes (diabetesketoacidosis): symtom kan inkludera att du känner dig hungrigare och törstigare än vanligt, behöver urinera oftare, viktninskning och trötthet
- inflammation i hjärnan (encefalit) eller inflammation i membranen runt ryggraden och hjärnan (meningit): symtomen kan inkludera stelhet i nacken, huvudvärk, feber, frossa, kräkningar, att ögonen blir ljuskänsliga, förvirring och sömnhet
- inflammation i eller problem med nerverna (neuropati): symtomen kan inkludera muskelsvaghet och domningar, stickningar i händerna och fötterna
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit): symtomen kan inkludera magsmärter, illamående och kräkningar

- inflammation i hjärtmuskeln (myokardit): symtomen kan inkludera andnöd, minskad ork vid ansträngning, trötthet, bröstsmärtor, svullnad i anklar eller ben, oregelbundna hjärtslag och svimning
- svåra reaktioner kopplade till infusionen (händelser som inträffar under infusionen eller inom en dag efter infusionen) kan inkludera feber, frossa, andnöd och ansiktsrodnad.

Om du upplever något av symtomen ovan, tala omedelbart om det för din läkare.

Försök inte att behandla dig själv med andra läkemedel. Din läkare kan:

- ge dig andra läkemedel för att förhindra komplikationer och minska symtomen
- fördröja tiden till nästa dos Tecentriq
- avbryta din behandling med Tecentriq.

Provtagning och kontroller

Före behandlingen kommer din läkare att kontrollera ditt allmänna hälsotillstånd. Du kommer också få lämna blodprov under behandlingen.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år. Detta på grund av att effekterna av Tecentriq inte är kända hos denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Tecentriq

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även läkemedel som du kan köpa utan recept, inklusive naturläkemedel.

Graviditet och preventivmedel

- Berätta för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.
- Du kommer inte behandlas med Tecentriq om du är gravid, om inte din läkare bedömer att det är nödvändigt. Detta på grund av att effekterna av Tecentriq hos gravida kvinnor inte är kända – det är möjligt att det kan skada ditt ofödda barn.
- Om det är möjligt för dig att bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel;
 - medan du behandlas med Tecentriq och
 - i 5 månader efter den sista dosen.
- Om du blir gravid medan du behandlas med Tecentriq, berätta det för din läkare.

Amning

Det är inte känt om Tecentriq passerar över i bröstmjolk. Fråga din läkare om du bör sluta amma eller om du bör avbryta behandlingen med Tecentriq.

Körförmåga och användning av maskiner

Tecentriq har en liten påverkan på din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Om du känner dig trött, kör inte bil eller använd maskiner förrän du känner dig bättre.

3. Hur Tecentriq ges

Du kommer att få Tecentriq av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling på ett sjukhus eller en klinik.

Hur mycket Tecentriq kommer att ges

Rekommenderad dos är 1200 milligram (mg) var tredje vecka.

Hur Tecentriq ges

Tecentriq ges som dropp i en ven (en intravenös infusion).

Din första infusion kommer att ges under 60 minuter.

- Din läkare kommer att övervaka dig noggrant under den första infusionen.
- Om du inte får någon infusionsreaktion under den första infusionen kommer nästa infusion att ges under 30 minuter.

Hur länge behandlingen varar

Din läkare kommer fortsätta att ge dig Tecentriq tills du inte längre har någon nytta av det. Behandlingen kan dock avbrytas om biverkningarna blir för svåra.

Om du missar en dos av Tecentriq

Om du missar en planerad behandling, boka omedelbart in en ny. För att behandlingen ska ge full effekt är det mycket viktigt att du fortsätter att få infusionerna.

Om du slutar att få Tecentriq

Sluta inte med behandlingen med Tecentriq utan att ha diskuterat detta med din läkare. Om du avbryter behandlingen kan effekten av läkemedlet upphöra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av biverkningarna nedan eller om de blir värre. De kan uppkomma veckor eller månader efter din sista dos. Försök inte att behandla dig själv med andra läkemedel. Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med Tecentriq:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- feber
- illamående
- kräkningar
- känsla av extrem trötthet eller att inte ha någon energi
- brist på energi
- kliande hud
- diarré
- ledvärk
- hudutslag
- aptitförlust

- andnöd

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- lunginflammation
- låga syrenivåer som kan orsaka andnöd som en konsekvens av lunginflammation
- magsmärtor
- förhöjda leverenzymmer (visas vid provtagning) – kan vara ett tecken på leverinflammation
- svårigheter att svälja
- blodprov som visar låga nivåer av kalium (hypokalemi) eller natrium (hyponatremi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- underaktiv sköldkörtel (hypotyreoos)
- allergisk reaktion (infusionsrelaterad reaktion eller hypersensitivitet)
- influensaliknande sjukdom
- smärta i muskler och ben
- frossa
- överaktiv sköldkörtel (hypertyreoos)
- inflammation i tarmarna
- låga nivåer av blodplättar som kan göra att du lättare får blåmärken eller blöder
- nästäppa

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- leverinflammation
- inflammation i bukspottkörteln
- domningar eller förlamning – dessa kan vara tecken på Guillain-Barré syndrom
- inflammation i membranen runt ryggmärgen och hjärnan
- låga nivåer av binjurehormoner
- typ 1-diabetes
- höga nivåer av lipas – kan vara tecken på inflammation i bukspottkörteln (visar sig i blodprov)

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- inflammation i hjärtmuskeln
- inflammation i hjärnan
- myastenia gravis – en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet
- inflammation i hypofysen som sitter i den nedre delen av hjärnan
- höga nivåer av amylas – kan vara tecken på inflammation i bukspottkörteln (visar sig i blodprov)

Om du upplever någon av biverkningarna ovan eller om de förvärras, tala omedelbart om det för din läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tecentriq ska förvaras

Tecentriq kommer att förvaras av sjukvårdspersonalen på sjukhuset eller kliniken.

Förvaringsbetingelserna är följande:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten på kartongen efter ”Utg.dat.” och på injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

- Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Den utspädda lösningen ska inte förvaras mer än 24 timmar vid 2°C - 8°C eller 8 timmar vid rumstemperatur.
- Använd inte detta läkemedel om det är grumligt, missfärgat eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Sjukvårdspersonalen kommer att kassera läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är atezolizumab. Varje ml innehåller 60 mg atezolizumab. Varje injektionsflaska innehåller 1200 mg atezolizumab (i 20 ml).
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, koncentrerad ättiksyra, sackaros, polysorbit 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tecentriq är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det är en klar, färglös till svagt gulaktig vätska.

Tecentriq finns i en förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska av glas.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Frankrike

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Irland

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Spädningsinstruktioner

20 ml Tecentriq koncentrat dras upp från injektionsflaskan och späds i en 250 ml infusionspåse av PVC, polyetylen (PE) eller polyolefin, innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Efter spädning ska 1 ml lösning innehålla cirka 4,4 mg Tecentriq (1200 mg/270 ml). För att undvika skumning blandas lösningen genom att påsen vänds försiktigt. När infusionslösningen är färdigberedd bör den användas omedelbart.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar eller missfärgning observeras ska lösningen inte användas.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Tecentriq och infusionspåsar med produktkontakttytor av polyvinylklorid (PVC), polyeten (PE) eller polyfelin (PO). Inga inkompatibiliteter har heller observerats med inbyggda filtermembran tillverkade av polyetersulfon eller polysulfon eller infusionsset och andra infusionshjälpmedel tillverkade av PVC, PE, polybutadien eller polyeteruretan. Användande av inbyggda filtermembran är valfritt.

Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har inte visats för mer än 24 timmar vid 2°C-8°C eller 24 timmar vid $\leq 30^{\circ}\text{C}$ från tidpunkten för beredning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör utspädd infusionslösning användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden som normalt inte bör vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C eller 8 timmar vid rumstemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$).

Administreringssätt

Tecentriq är avsett för intravenös användning. Tecentriq infusion får inte administreras som en intravenös stöt- eller bolusdos.

Den initiala dosen av Tecentriq måste administreras under 60 minuter. Om den första infusionen tolereras kan alla efterföljande infusioner administreras under 30 minuter.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.