

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tecentriq 1 200 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 20 ml tūrio koncentrato flakone yra 1 200 mg atezolizumabo*.

Praskiedus koncentratą (žr. 6.6 skyrių), viename mililitre tirpalo yra maždaug 4,4 mg atezolizumabo.

*Atezolizumabas yra humanizuotas IgG1 klasės monokloninis antikūnas su aktyvuotu Fc fragmentu prieš programuotos ląstelės žūties ligandą-1 (angl. *anti-programmed death-ligand 1 [PD-L1]*), pagamintas kininio žiurkėno patelės kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tecentriq monoterapija skirta suaugusių pacientų, kuriems yra lokaliai išplitusi arba metastazavusi urotelio karcinoma (UK), gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos preparatas, arba kai pacientams netinka skirti cisplatinos preparatų (žr. 5.1 skyrių).

Tecentriq monoterapija skirta suaugusių pacientų, kuriems yra lokaliai išplitęs arba metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos. Pacientams, kuriems nustatyta aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK teigiamų naviko mutacijų, prieš pradėdant vartoti Tecentriq taip pat turėjo būti skirtas tikslinis tokių navikų gydymas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Tecentriq privalo paskirti ir stebėti gydytojai, turintys vėžio gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Tecentriq dozė yra 1 200 mg, kuri leidžiama į veną kas tris savaites.

Gydymo trukmė

Rekomenduojama, kad pacientai būtų gydomi Tecentriq iki kol bus stebima klinikinė nauda (žr. 5.1 skyrių) arba iki nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo.

Pavėluotos ar praleistos dozės

Jeigu praleidžiama suplanuota Tecentriq dozė, ją reikia suleisti kiek galima greičiau; rekomenduojama nelaukti iki kitos įprastinės dozės vartojimo laiko. Vėliau vartojimo grafiką reikia pakoreguoti, kad būtų išlaikytas 3 savaičių intervalas tarp dozių.

Dozės keitimas gydymo metu

Tecentriq dozės mažinti nerekomenduojama.

Dozės atidėjimas arba gydymo nutraukimas (taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)

1 lentelė. Tecentriq dozės keitimo patarimai

Imuninė nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Gydymo koregavimas
Pneumonitas	2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą Gydymą galima atnaujinti, kai reiškinys per 12 savaičių palengvėja iki 0-inio laipsnio ar 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti Tecentriq vartojimą
Hepatitis	2-ojo laipsnio: (ALT ar AST aktyvumas nuo > 3 iki 5 kartų viršija viršutinę normos ribą [VNR]) <i>arba</i> bilirubino kiekis kraujyje nuo $> 1,5$ iki 3 kartų viršija VNR)	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą Gydymą galima atnaujinti, kai reiškinys per 12 savaičių palengvėja iki 0-inio laipsnio ar 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio: (ALT ar AST aktyvumas > 5 kartus viršija VNR) <i>arba</i> bilirubino kiekis kraujyje > 3 kartus viršija VNR)	Visam laikui nutraukti Tecentriq vartojimą
Kolitas	2-ojo ar 3-iojo laipsnio viduriavimas (≥ 4 kartais per parą padidėjęs tuštinimosi dažnis, lyginant su prieš pradedant gydymą buvusiu dažniu) <i>arba</i> Simptomus sukiantis kolitas	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą Gydymą galima atnaujinti, kai reiškinys per 12 savaičių palengvėja iki 0-inio laipsnio ar 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą
	4-ojo laipsnio viduriavimas arba kolitas (pavojingas gyvybei; būtina skubi intervencijos)	Visam laikui nutraukti Tecentriq vartojimą

Imuninė nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Gydymo koregavimas
Hipotirozė arba hipertirozė	Simptomus sukelianti	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą <i>Hipotirozė:</i> Gydymą galima atnaujinti, kai simptomai kontroliuojami skiriant pakeičiamąjį gydymą skydliaukės hormonais ir TTH koncentracija mažėja <i>Hipertirozė:</i> Gydymą galima atnaujinti, kai simptomai kontroliuojami skiriant skydliaukės veiklą slopinančių vaistinių preparatų ir skydliaukės veikla gerėja
Antinksčių nepakankamumas	Simptomus sukeliantis	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą Gydymą galima atnaujinti, kai simptomai per 12 savaičių palengvėja iki 0-inio laipsnio ar 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą, ir skiriant pakeičiamąjį gydymą paciento būklė yra stabili
Hipofizės uždegimas	2-ojo ar 3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą Gydymą galima atnaujinti, kai simptomai per 12 savaičių palengvėja iki 0-inio laipsnio ar 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą, ir skiriant pakeičiamąjį gydymą paciento būklė yra stabili
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti Tecentriq vartojimą
1 tipo cukrinis diabetas	3-iojo ar 4-ojo laipsnio hiperglikemija (gliukozės koncentracija nevalgius yra > 250 mg/dl arba $> 13,9$ mmol/l)	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą Gydymą galima atnaujinti, kai skiriant pakeičiamąjį gydymą insulinu pasiekama metabolizmo kontrolė
Su infuzija susijusios reakcijos	1-ojo arba 2-ojo laipsnio	Sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ją nutraukti. Reiškiniui išnykus, gydymą galima atnaujinti.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti Tecentriq vartojimą
Išbėrimas	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą Gydymą galima atnaujinti, kai išbėrimas išnyko ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti Tecentriq vartojimą

Imuninė nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Gydymo koregavimas
Miastenijos sindromas / generalizuota miastenija, Guillain-Barré sindromas ir meningoencefalitas	Visų sunkumo laipsnių	Visam laikui nutraukti Tecentriq vartojimą
Pankreatitas	3-iojo ar 4-ojo laipsnio amilazės arba lipazės aktyvumo serume padidėjimas (> 2 kartus virš VNR) arba 2-ojo ar 3-iojo laipsnio pankreatitas	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą Gydymą galima atnaujinti, kai per 12 savaičių amilazės ir lipazės aktyvumas serume sumažėjo iki 0-nio laipsnio ar 1-ojo laipsnio arba išnyko pankreatito simptomai ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą
	4-ojo laipsnio arba bet kurio laipsnio pasikartojantis pankreatitas	Visam laikui nutraukti Tecentriq vartojimą
Miokarditas	2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą Gydymą galima atnaujinti, kai simptomai per 12 savaičių palengvėja iki 0-inio laipsnio ar 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti Tecentriq vartojimą
Kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos	2-ojo ar 3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti Tecentriq vartojimą, kol nepageidaujama reakcija per 12 savaičių nepalengvėja iki 0-1-ojo laipsnio ir kol kortikosteroidų dozė nebuvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą
	4-ojo laipsnio arba pasikartojusi 3-iojo laipsnio reakcija	Visam laikui nutraukti Tecentriq vartojimą (išskyrus endokrinopatijas, kurios kontroliuojamos paskyrus pakeičiamąjį gydymą hormonais)

Pastaba. Toksinio poveikio sunkumo laipsniai atitinka Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių Bendrosios terminologijos kriterijus, versija 4.0 (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0 – NCI-CTCAE v.4*).

Tecentriq gydomiems pacientams turi būti įteikta Paciento įspėjamoji kortelė ir jie turi būti informuoti apie Tecentriq rizikas (taip pat žr. Pakuotės lapelį).

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Tecentriq saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams. Duomenų nėra.

Senyvi pacientai

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, ≥ 65 metų amžiaus pacientams Tecentriq dozės koreguoti nereikia.

Inkštų veiklos sutrikimas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkštų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkštų veiklos sutrikimas, yra per mažai, kad būtų galima daryti išvadas šios populiacijos pacientams.

Kepenų veiklos sutrikimas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tecentriq poveikis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Funkcinė būklė pagal Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalę ≥ 2 balai

Į klinikinius NSLPV ir antrosios eilės UK gydymo tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta ≥ 2 balais (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vartojimo metodas

Tecentriq skirtas leisti į veną. Draudžiama vaistinio preparato į veną suleisti greitai arba iš karto.

Pradinę Tecentriq dozę būtina sulašinti per 60 minučių. Jeigu pirmoji infuzija buvo gerai toleruojama, visas kitas infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.

Vaistinio preparato skiedimo ir ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas atezolizumabui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininiuose dokumentuose reikia aiškiai įrašyti (ar pažymėti) prekinį paskirto preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Daugelis gydymo atezolizumabu metu pasireiškusių imuninių nepageidaujamų reakcijų išnykdavo laikinai nutraukus atezolizumabo vartojimą ir paskyrus kortikosteroidų ir (arba) palaikomųjų gydymo priemonių. Nustatyta imuninių nepageidaujamų reakcijų, apimančių daugiau nei vieną organizmo sistemą. Vartojant atezolizumabo imuninių nepageidaujamų reakcijų gali pasireikšti ir po paskutiniosios atezolizumabo dozės suvartojimo.

Įtarus imuninės nepageidaujamos reakcijos pasireiškimą, reikia išsamiai ištirti pacientą, kad būtų galima patvirtinti jos etiologiją ir atmesti kitas galimas priežastis. Priklausomai nuo pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos sunkumo, reikia laikinai nutraukti atezolizumabo vartojimą ir paskirti kortikosteroidų. Reiškiniui palengvėjus iki ≤ 1 -ojo laipsnio, kortikosteroido dozę reikia mažinti ir per ≥ 1 mėnesį jo vartojimą nutraukti. Remiantis ribotais klinikinių tyrimų metu sukauptais duomenimis, tais atvejais, kai pacientams imuninių nepageidaujimų reakcijų negalima kontroliuoti sisteminio poveikio kortikosteroido vartojimu, galima apsvarstyti kitų sisteminio poveikio imunosupresantų skyrimą.

Atezolizumabo vartojimą būtina visam laikui nutraukti, pakartotinai pasireiškus bet kuriai 3-jojo laipsnio imuninei nepageidaujamai reakcijai arba pasireiškus bet kurioms 4-ojo laipsnio imuninėms nepageidaujamoms reakcijoms, išskyrus endokrinopatijas, kurios yra kontroliuojamos skiriant pakeičiamąjį gydymą hormonais (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Imuninis pneumonitas

Atezolizumabo klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta pneumonito atvejų, įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti dėl pneumonito požymių ir simptomų pasireiškimo.

Pasireiškus 2-ojo laipsnio pneumonitui, gydymą atezolizumabu reikia laikinai nutraukti ir pradėti skirti 1-2 mg/kg kūno svorio prednizono ar ekvivalentišką dozę per parą. Jeigu simptomai palengvėja iki \leq 1-ojo laipsnio, kortikosteroidų dozę reikia mažinti ir per \geq 1 mėnesį jų vartojimą nutraukti. Gydymą atezolizumabu galima atnaujinti, jeigu reiškinys per 12 savaičių palengvėja iki \leq 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki \leq 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą. Pasireiškus 3-iojo ar 4-ojo laipsnio pneumonitui, gydymą atezolizumabu būtina visam laikui nutraukti.

Imuninis hepatitas

Atezolizumabo klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta hepatito atvejų, iš kurių keli buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti dėl hepatito požymių ir simptomų pasireiškimo.

Prieš pradėdant skirti gydymą, reguliariai atezolizumabo vartojimo metu ir tuomet, kai atsižvelgiant į klinikinės būklės įvertinimą tai reikalinga, reikia tikrinti aspartato aminotransferazės (AST) ir alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumą bei bilirubino koncentraciją kraujyje.

Jeigu 2-ojo laipsnio reiškinys (ALT ar AST aktyvumas nuo > 3 iki 5 kartų viršijantis VNR arba bilirubino koncentracija kraujyje nuo $> 1,5$ iki 3 kartų viršijanti VNR) išlieka ilgiau kaip 5-7 paras, gydymą atezolizumabu reikia laikinai nutraukti ir pradėti skirti 1-2 mg/kg kūno svorio prednizono ar ekvivalentišką dozę per parą. Jeigu reiškinys palengvėja iki \leq 1-ojo laipsnio, kortikosteroidų dozę reikia mažinti ir per \geq 1 mėnesį jų vartojimą nutraukti.

Gydymą atezolizumabu galima atnaujinti, jeigu reiškinys per 12 savaičių palengvėja iki \leq 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki \leq 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą. Pasireiškus 3-iojo ar 4-ojo laipsnio reiškiniui (ALT ar AST aktyvumas > 5 kartus viršijantis VNR arba bilirubino koncentracija kraujyje > 3 kartus viršijanti VNR), gydymą atezolizumabu būtina visam laikui nutraukti.

Imuninis kolitas

Atezolizumabo klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta viduriavimo arba kolito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti dėl kolito požymių ir simptomų pasireiškimo.

Pasireiškus 2-ojo ar 3-iojo laipsnio viduriavimui (≥ 4 kartais per parą padidėjęs tuštinimosi dažnis, lyginant su prieš pradėdant gydymą buvusiu dažniu) arba kolitui (sukeliančiam simptomų), gydymą atezolizumabu reikia laikinai nutraukti. Pasireiškus 2-ojo laipsnio viduriavimui arba kolitui, kai simptomai tęsiasi ilgiau kaip 5 paras arba kartojasi, reikia pradėti skirti 1-2 mg/kg kūno svorio prednizono ar ekvivalentišką dozę per parą. Pasireiškus 3-iojo laipsnio viduriavimui arba kolitui, reikia pradėti skirti intraveninių kortikosteroidų (1-2 mg/kg kūno svorio per parą metilprednizolono ar ekvivalentišką dozę). Kai simptomai palengvėja, reikia pradėti gydymą 1-2 mg/kg kūno svorio prednizono ar ekvivalentiška paros doze. Jeigu simptomai palengvėja iki \leq 1-ojo laipsnio, kortikosteroidų dozę reikia mažinti ir per \geq 1 mėnesį jų vartojimą nutraukti. Gydymą atezolizumabu galima atnaujinti, jeigu reiškinys per 12 savaičių palengvėja iki \leq 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki \leq 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą. Pasireiškus 4-ojo laipsnio viduriavimui arba kolitui (pavojingas gyvybei; būtinos skubi intervencija), gydymą atezolizumabu būtina visam laikui nutraukti.

Imuninės endokrinopatijos

Atezolizumabo klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta hipotirozės, hipertirozės, antinksčių nepakankamumo, hipofizito ir 1 tipo cukrinio diabeto atvejų, įskaitant diabetinę ketoacidozę (žr. 4.8 skyrių).

Pacientų būklę reikia stebėti dėl endokrinopatijų klinikinių požymių ir simptomų pasireiškimo. Prieš pradėdant skirti atezolizumabo ir reguliariai jo vartojimo metu reikia tikrinti skydliaukės funkciją. Reikia apsvarstyti pacientų, kuriems prieš pradėdant gydymą atezolizumabu nustatoma sutrikusi skydliaukės veikla, atitinkamo gydymo klausimą.

Pacientams, kuriems nustatoma simptomų nesukeliančių pakitusių skydliaukės veiklos tyrimų rodmenų, atezolizumabo skirti galima. Pasireiškus simptomus sukeliančiam hipotirozei, gydymą atezolizumabu reikia laikinai nutraukti ir prireikus skirti pakeičiamąjį gydymą skydliaukės hormonais. Izoliuota hipotirozė gali būti gydoma paskyrus pakeičiamąjį gydymą hormonais, neskiriant kortikosteroidų. Pasireiškus simptomus sukeliančiam hipertirozei, gydymą atezolizumabu reikia laikinai nutraukti ir prireikus skirti skydliaukės veiklą slopinančių vaistinių preparatų. Gydymą atezolizumabu galima atnaujinti, kai simptomai tampa kontroliuojami ir pagerėja skydliaukės veikla.

Pasireiškus simptomus sukeliančiam antinksčių nepakankamumui, gydymą atezolizumabu reikia laikinai nutraukti ir pradėti gydymą į veną leidžiamais kortikosteroidais (1-2 mg/kg kūno svorio per parą metilprednizolono ar ekvivalentiška doze). Simptomams palengvėjus, reikia tęsti gydymą skiriant 1-2 mg/kg kūno svorio per parą prednizono ar ekvivalentišką dozę. Jeigu simptomai palengvėja iki \leq 1-ojo laipsnio, kortikosteroidų dozę reikia mažinti ir per \geq 1 mėnesį jų vartojimą nutraukti. Gydymą atezolizumabu galima atnaujinti, jeigu reiškinys per 12 savaičių palengvėja iki \leq 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki \leq 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą, o paciento būklė taikant pakeičiamąjį gydymą hormonais (jei jo reikia) tapo stabili.

Pasireiškus 2-ojo laipsnio ar 3-iojo laipsnio hipofizitui, gydymą atezolizumabu reikia laikinai nutraukti ir pradėti gydymą į veną leidžiamais kortikosteroidais (1-2 mg/kg kūno svorio per parą metilprednizolono ar ekvivalentiška doze), taip pat prireikus pradėti pakeičiamąjį gydymą hormonais.. Simptomams palengvėjus, reikia tęsti gydymą skiriant 1-2 mg/kg kūno svorio per parą prednizono ar ekvivalentišką dozę. Jeigu simptomai palengvėja iki \leq 1-ojo laipsnio, kortikosteroidų dozę reikia mažinti ir per \geq 1 mėnesį jų vartojimą nutraukti. Gydymą atezolizumabu galima atnaujinti, jeigu reiškinys per 12 savaičių palengvėja iki \leq 1-ojo laipsnio ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki \leq 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą, o paciento būklė taikant pakeičiamąjį gydymą hormonais (jei jo reikia) tapo stabili. Pasireiškus 4-ojo laipsnio hipofizitui, gydymą atezolizumabu reikia visam laikui nutraukti.

Pasireiškus 1 tipo cukriniam diabetui, reikia pradėti gydymą insulinu. Pasireiškus \geq 3-iojo laipsnio hiperglikemijai (kai gliukozės koncentracija nevalgius yra > 250 mg/dl arba $> 13,9$ mmol/l), gydymą atezolizumabu reikia laikinai nutraukti. Gydymą galima atnaujinti, jeigu taikant pakeičiamąjį gydymą insulinu pasiekama metabolizmo kontrolė.

Imuninis meningoencefalitas

Atezolizumabo klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta meningoencefalito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti dėl meningito ar encefalito klinikinių požymių ir simptomų pasireiškimo.

Gydymą atezolizumabu būtina visam laikui nutraukti, pasireiškus bet kurio sunkumo laipsnio meningitui ar encefalitui. Reikia pradėti skirti gydymą į veną leidžiamais kortikosteroidais (1-2 mg/kg kūno svorio per parą metilprednizolono ar ekvivalentiška doze). Kai simptomai palengvėja, reikia tęsti gydymą skiriant 1-2 mg/kg kūno svorio per parą prednizono ar ekvivalentišką dozę.

Imuninės neuropatijos

Atezolizumabo vartojusiems pacientams nustatyta miastenijos sindromo, generalizuotos miastenijos ar *Guillain-Barré* sindromo atvejų, kurie gali būti pavojingi gyvybei. Pacientų būklę reikia stebėti dėl motorinės ir sensorinės neuropatijos simptomų pasireiškimo.

Gydymą atezolizumabu būtina visam laikui nutraukti, pasireiškus bet kurio sunkumo laipsnio miastenijos sindromui, generalizuotai miastenijai ar *Guillain-Barré* sindromui. Reikia apsvarstyti gydymo sisteminio poveikio kortikosteroidais (skiriant 1-2 mg/kg kūno svorio per parą prednizono ar ekvivalentišką dozę) klausimą.

Imuninis pankreatitas

Atezolizumabo klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta pankreatito, įskaitant padidėjusio amilazės ir lipazės aktyvumo serume, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl ūminių pankreatitą rodančių požymių ir simptomų pasireiškimo.

Pasireiškus ≥ 3 -iojo laipsnio amilazės ar lipazės aktyvumo serume padidėjimui (> 2 kartus viršijančiam VNR) arba 2-ojo ar 3-iojo laipsnio pankreatitui, gydymą atezolizumabu reikia laikinai nutraukti ir pradėti skirti gydymą į veną leidžiamais kortikosteroidais (1-2 mg/kg kūno svorio per parą metilprednizolono ar ekvivalentišką doze). Kai simptomai palengvėja, reikia tęsti gydymą skiriant 1-2 mg/kg kūno svorio per parą prednizono ar ekvivalentišką dozę. Gydymą atezolizumabu galima atnaujinti, kai amilazės ir lipazės aktyvumas serume per 12 savaičių sumažėjo iki ≤ 1 -ojo laipsnio arba pankreatito simptomai išnyko, ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą. Pasireiškus 4-ojo laipsnio arba bet kurio laipsnio pasikartojančiam pankreatitui, gydymą atezolizumabu reikia visam laikui nutraukti.

Imuninis miokarditas

Atezolizumabo klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta miokardito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti dėl miokardito požymių ir simptomų pasireiškimo.

Pasireiškus 2-ojo laipsnio miokarditui, gydymą atezolizumabu reikia laikinai nutraukti ir pradėti skirti gydymą sisteminio poveikio kortikosteroidais (1-2 mg/kg kūno svorio per parą prednizono ar ekvivalentišką doze). Gydymą atezolizumabu galima atnaujinti, kai reiškinys per 12 savaičių palengvėja iki ≤ 1 -ojo laipsnio, ir kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono ar ekvivalentiškos dozės per parą. Pasireiškus 3-iojo ar 4-ojo laipsnio miokarditui, gydymą atezolizumabu reikia visam laikui nutraukti.

Su infuzija susijusios reakcijos

Atezolizumabo klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta su infuzija susijusių reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu pacientui pasireiškia 1-ojo ar 2-ojo laipsnio su infuzija susijusių reakcijų, reikia sumažinti infuzijos greitį arba gydymą laikinai nutraukti. Jeigu pacientui pasireiškia 3-iojo ar 4-ojo laipsnio su infuzija susijusių reakcijų, gydymą atezolizumabu reikia visam laikui nutraukti. Pacientams, kuriems pasireiškia 1-ojo ar 2-ojo laipsnio su infuzija susijusių reakcijų, gydymą atezolizumabu galima tęsti atidžiai stebint jų būklę; gali būti apgalvota premedikacija antipiretikais ir antihistaminiais vaistinais preparatais.

Pacientai, kurie nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta toliau išvardytų būklių: buvusi autoimuninė liga, buvęs pneumonitas, aktyvios metastazės galvos smegenyse, ŽIV, hepatito B ar hepatito C infekcija. Į klinikinius tyrimus taip pat nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems 28 parų laikotarpiu prieš įtraukimą į tyrimą buvo skirtos gyvosios susilpnintos vakcinės, 4 savaičių laikotarpiu

buvo skirta sisteminio poveikio imuninę sistemą stimuliuojančių preparatų ar 2 savaičių laikotarpiu prieš įtraukimą į tyrimą buvo skirta sisteminio poveikio imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų.

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kurių pradinė funkcinė būklė buvo įvertinta ≥ 2 balais (išskyrus Tyrimą GO29293 [IMvigor210], kai 1-ąją tiriamųjų grupę buvo įtraukiami pacientai, sergantys urotelio karcinoma, kuriems nebuvo galima skirti cisplatinos preparatų ir kurių pradinė funkcinė būklė galėjo būti ≥ 2 balai) (žr. 5.1 skyrių).

Kadangi neturima duomenų, šių populiacijų pacientams atezolizumabo reikia vartoti atsargiai ir tik atidžiai įvertinus naudos bei rizikos santykį kiekvienam pacientui.

Atezolizumabo vartojimas urotelio karcinoma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas ir kuriems netinka skirti cisplatinos preparatų

IMvigor210 tyrimo metu 1-osios tiriamųjų grupės pradinės ir prognostinės ligos ypatybės apskritai buvo panašios į klinikoje esančių pacientų, kurie laikytini, jog jiems netinka skirti cisplatinos preparatų, tačiau jiems būtų galima skirti kombinuotą chemoterapiją karboplatinės pagrindu. Neturima pakankamai duomenų iš pacientų, kuriems netiktų skirti jokios chemoterapijos, pogrupio; todėl šiems pacientams atezolizumabo reikia vartoti atsargiai ir tik atidžiai apsvarsčius galimos naudos bei rizikos santykį kiekvienam pacientui.

Paciento įspėjamoji kortelė

Visi Tecentriq skiriantys gydytojai privalo būti susipažinę su Gydytojo informavimo ir nepageidaujamo poveikio valdymo gairėmis. Vaisto skiriantis gydytojas privalo su pacientu aptarti galimą su Tecentriq vartojimu susijusią riziką. Pacientui turi būti įteikta Paciento įspėjamoji kortelė ir jam turi būti nurodyta, kad visą laiką turėtų šią kortelę su savimi.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių atezolizumabo farmakokinetinės vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. Kadangi iš sisteminės kraujotakos atezolizumabas pašalinamas vykstant jo katabolizmui, jokios su metabolizmu susijusios vaistų tarpusavio sąveikos nesitikima.

Prieš pradėdant skirti atezolizumabo turi būti vengiama sisteminio poveikio kortikosteroidų ar imunosupresantų vartojimo, kadangi pastarieji gali slopinti atezolizumabo farmakodinaminį poveikį ir veiksmingumą. Tačiau pradėjus gydymą atezolizumabu sisteminio poveikio kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų galima skirti pasireiškusių su poveikiu imuninei sistemai susijusių nepageidaujamų reakcijų gydymui (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar 5 mėnesius po atezolizumabo vartojimo pabaigos.

Nėštumas

Duomenų apie atezolizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Atezolizumabo poveikio vystymuisi ir reprodukcijai tyrimų neatlikta. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad PD-L1/PD-1 mechanizmo slopinimas vaikingų graužikų patelių modeliuose gali sukelti su imunine sistema susijusį besivystančio vaisiaus atmetimą, sukelti vaisiaus žuvimą (žr. 5.3 skyrių). Šie rezultatai rodo galimą riziką, pagrįstą veikimo mechanizmu, kad atezolizumabo vartojimas nėštumo metu gali sukelti vaisiaus pakenkimą, įskaitant abortų ar negyvagimių padažnėjimą.

Nustatyta, kad žmogaus imunoglobulinai G1 (IgG1) prasiskverbia pro placentos barjerą, o atezolizumabas priklauso IgG1 klasei; todėl atezolizumabas gali būti perduodamas iš motinos besivystančiam vaisiui.

Atezolizumabo negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai dėl klinikinės moters būklės būtina skirti gydymą atezolizumabu.

Žindymas

Nežinoma, ar atezolizumabo išsiskiria į motinos pieną. Atezolizumabas yra monokloninis antikūnas, todėl tikėtina, jog jo išsiskirs ir į priešpienį, ir vėliau mažesniais kiekiais. Negalima paneigti rizikos žindomiems naujagimiams ir (arba) kūdikiams. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Tecentriq.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą atezolizumabo poveikį vaisingumui nėra. Atezolizumabo toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta; tačiau remiantis 26 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo duomenimis, nustatytas atezolizumabo poveikis, kuris buvo grįžtamojo pobūdžio, menstruaciniams ciklams, kai apskaičiuotasis AUC buvo maždaug 6 kartus didesnis nei AUC pacientams, kurie vartoja rekomenduojamą dozę (žr. 5.3 skyrių). Poveikio patinų reprodukcijos organams nenustatyta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tecentriq gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams, kuriems pasireiškia nuovargis, turi būti informuoti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Tecentriq saugumo duomenys pagrįsti apibendrintais duomenimis, kurie gauti iš 2160 pacientų, sirgusių metastazavusia UK arba NSLPV. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis (35,4 %), sumažėjęs apetitas (25,5 %), pykinimas (22,9 %), dusulys (21,8 %), viduriavimas (18,6 %), bėrimas (18,6 %), karščiavimas (18,3 %), vėmimas (15,0 %), artralgija (14,2 %), astenija (13,8 %) ir niežulys (11,3 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) išvardytos toliau pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases (OSK) ir pasireiškimo dažnio kategorijas, naudojant tokius dažniu apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikinių tyrimų metu Tecentriq vartojusiems pacientams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų santrauka

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažni	trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažni	padidėjęs jautrumas
Endokrininiai sutrikimai	
Dažni	hipotirozė ^a , hipertirozė ^b
Nedažni	cukrinis diabetas ^c , antinksčių nepakankamumas ^d
Reti	hipofizitas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	sumažėjęs apetitas
Dažni	hipokalemija, hiponatremija
Nervų sistemos sutrikimai	
Nedažni	<i>Guillain-Barré</i> sindromas ^e , neinfekcinis meningitas ^f
Reti	neinfekcinis encefalitas ^g , miastenijos sindromas ^h
Širdies sutrikimai	
Reti	miokarditas ^h
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažni	dusulys
Dažni	pneumonitas ⁱ , hipoksija, nosies užgulimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	pykinimas, vėmimas, viduriavimas
Dažni	pilvo skausmas, kolitas ^j , disfagija
Nedažni	pankreatitas ^k , padidėjęs lipazės aktyvumas
Rare	padidėjęs amilazės aktyvumas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni	padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs ALT aktyvumas
Nedažni	hepatitas ^l
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	išbėrimas ^m , niežulys
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni	artralgija
Dažni	skeleto raumenų skausmas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	karščiavimas, nuovargis, astenija
Dažni	su infuzija susijusi reakcija, į gripą panaši liga, drebulys

^a Įskaitant pranešimus apie hipotirozės, padidėjusio tirotropinio hormono aktyvumo kraujyje, tiroidito, sumažėjusio tirotropinio hormono aktyvumo kraujyje, miksedemos, pakitusių skydliaukės funkcijos tyrimų rodmenų, ūminio tiroidito, sumažėjusio tiroksino aktyvumo atvejus.

^b Įskaitant pranešimus apie hipertirozės, padidėjusio tirotropinio hormono aktyvumo kraujyje, tiroidito, sumažėjusio tirotropinio hormono aktyvumo kraujyje, endokrininės oftalmopatijos, egzoftalmo, pakitusių skydliaukės funkcijos tyrimų rodmenų, ūminio tiroidito, sumažėjusio tiroksino aktyvumo atvejus.

^c Įskaitant pranešimus apie cukrinio diabeto ir 1 tipo cukrinio diabeto atvejus.

^d Įskaitant pranešimus apie antinksčių nepakankamumo, pirminio antinksčių nepakankamumo ir Adisono ligos atvejus.

^e Įskaitant pranešimus apie *Guillain-Barré* sindromo ir demielinizuojančiosios polineuropatijos atvejus.

^f Įskaitant pranešimus apie meningito atvejus.

^g Įskaitant pranešimus apie encefalito atvejus.

^h Pranešta klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo kitomis ligomis nei metastazavusia UK ar NSLPV sergantys pacientai, metu. Dažnis apskaičiuotas atsižvelgiant į ekspoziciją 8 000 pacientų visų klinikinių atezolizumabo tyrimų metu.

ⁱ Įskaitant pranešimus apie pneumonito, plaučių infiltracijos, bronchiolito, intersticinės plaučių ligos, radiacinio pneumonito atvejus.

^j Įskaitant pranešimus apie kolito, autoimuninio kolito, išeminio kolito, mikroskopinio kolito atvejus.

^k Įskaitant pranešimus apie pankreatito ir ūminio pankreatito atvejus.

^l Įskaitant pranešimus apie autoimuninio hepatito, hepatito, ūminio hepatito atvejus.

^m Įskaitant pranešimus apie aknės, egzemos, eritemos, akių vokų eritemos, daugiaformės eritemos, eksfoliacinio išbėrimo, akių vokų išbėrimo, folikulito, furunkulo, dermatito, akneforminio dermatito, alerginio dermatito, pūslinio dermatito, eksfoliacinio dermatito, vaisto sukulto išbėrimo, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromo, išbėrimo, eritematozinio bėrimo, išplitusio išbėrimo, makulinio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo, papulinio žvyninio išbėrimo, niežtinčio išbėrimo, pustulinio išbėrimo, seborėjinio dermatito, odos eksfoliacijos, toksinio poveikio odai, odos opų, toksinio odos išbėrimo atvejus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau pateikti duomenys atspindi atezolizumabo ekspoziciją klinikinių tyrimų metu, kai pasireiškė kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų (žr. 5.1 skyrių). Šių nepageidaujamų reakcijų suvaldymo rekomendacijos aprašytos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Imuninis pneumonitas

Pneumonito atvejų nustatyta 3,1 % (68 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Iš šių 68 pacientų vieną pacientą ištiko mirtis. Laiko iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 3,5 mėnesio (svyravo nuo 3 dienų iki 20,5 mėnesio). Reiškinių trukmės mediana buvo 1,5 mėnesio (svyravo nuo 0 dienų iki 15,1+ mėnesio; „+“ reiškia perskaičiuotą reikšmę). Dėl pasireiškusio pneumonito atezolizumabo vartojimą prirėikė nutraukti 10 (0,5 %) pacientų. Pneumonito atvejų, kai prirėikė skirti kortikosteroidų, buvo 1,6 % (34 iš 2160) atezolizumabo vartojusių pacientų.

Imuninis hepatitas

Hepatito atvejų nustatyta 0,3 % (7 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,1 mėnesio (svyravo nuo 9 dienų iki 7,9 mėnesio). Reiškinių trukmės mediana buvo 1 mėnuo (svyravo nuo 9 dienų iki 1,9+ mėnesio; „+“ reiškia perskaičiuotą reikšmę). Dėl pasireiškusio hepatito atezolizumabo vartojimą prirėikė nutraukti 2 (< 0,1 %) pacientų. Hepatito atvejų, kai prirėikė skirti kortikosteroidų, buvo 0,2 % (5 iš 2 160) atezolizumabo vartojusių pacientų.

Imuninis kolitas

Kolito atvejų nustatyta 1,1 % (23 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 4 mėnesiai (svyravo nuo 15 dienų iki 15,2 mėnesio). Reiškinių trukmės mediana buvo 1,4 mėnesio (svyravo nuo 3 dienų iki 17,8+ mėnesio; „+“ reiškia perskaičiuotą reikšmę). Dėl pasireiškusio kolito

atezolizumabo vartojimą prirėikė nutraukti 5 (0,2 %) pacientams. Kolito atvejų, kai prirėikė skirti kortikosteroidų, buvo 0,5 % (10 iš 2160) atezolizumabo vartojusių pacientų.

Imuninės endokrinopatijos

Hipotirozės atvejų nustatyta 4,7 % (101 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki reiškinio pasireiškinio pradžios mediana buvo 5,5 mėnesio (svyravo nuo 15 dienų iki 31,3 mėnesio). Hipertirozės atvejų nustatyta 1,7 % (36 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki reiškinio pasireiškinio pradžios mediana buvo 3,5 mėnesio (svyravo nuo 21 dienos iki 31,3 mėnesio).

Antinksčių nepakankamumo atvejų nustatyta 0,3 % (7 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki reiškinio pasireiškinio pradžios trukmės mediana buvo 5,7 mėnesio (svyravo nuo 3 dienų iki 19 mėnesių). Antinksčių nepakankamumo atvejų, kai prirėikė skirti kortikosteroidų, buvo 0,3 % (6 iš 2160) atezolizumabo vartojusių pacientų.

Hipofizito atvejų nustatyta < 0,1 % (1 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki reiškinio pasireiškinio pradžios trukmė šiam pacientui buvo 13,7 mėnesio.

Cukrinio diabeto atvejų nustatyta 0,3 % (6 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki reiškinio pasireiškinio pradžios trukmė svyravo nuo 3 dienų iki 6,5 mėnesio. Dėl pasireiškusio cukrinio diabeto atezolizumabo vartojimą prirėikė nutraukti 1 (< 0,1 %) pacientui.

Imuninis meningoencefalitas

Meningito atvejų nustatyta 0,1 % (3 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki reiškinio pasireiškinio pradžios trukmė svyravo nuo 15 iki 16 dienų. Visiems trims pacientams prirėikė skirti kortikosteroidų ir visi jie nutraukė atezolizumabo vartojimą.

Encefalito atvejų nustatyta < 0,1 % (2 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki reiškinio pasireiškinio pradžios trukmė šiems pacientams buvo 14 dienų ir 16 dienų. Dėl encefalito pasireiškinio atezolizumabo vartojimą prirėikė nutraukti 1 (< 0,1 %) pacientui. Encefalito atvejų, kai prirėikė skirti kortikosteroidų, buvo < 0,1 % (2 iš 2160) atezolizumabo vartojusių pacientų.

Imuninės neuropatijos

Guillain-Barré sindromo ir demielinizuojančiosios polineuropatijos atvejų nustatyta 0,2 % (5 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki šio reiškinio pasireiškinio pradžios mediana buvo 7 mėnesiai (svyravo nuo 18 dienų iki 8,1 mėnesio). Reiškinio trukmės mediana buvo 4,6 mėnesio (svyravo nuo 0+ dienų iki 8,3+ mėnesio; „+“ reiškia perskaičiuotą reikšmę). Dėl pasireiškusio *Guillain-Barré* sindromo atezolizumabo vartojimą prirėikė nutraukti 1 pacientui (< 0,1 %). *Guillain-Barré* sindromo atvejų, kai prirėikė skirti kortikosteroidų, buvo < 0,1 % (2 iš 2160) atezolizumabo vartojusių pacientų.

Miastenijos sindromas

Generalizuotos miastenijos atvejų nustatyta < 0,1 % (4 iš 6000) pacientų, kuriems buvo skiriama atezolizumabo visų bet kurio naviko tipo klinikinių tyrimų metu. Laiko iki šio reiškinio pasireiškinio pradžios trukmė svyravo nuo 20 dienų iki 4 mėnesių. Visi keturi pacientai nutraukė atezolizumabo vartojimą. Miastenijos sindromo ar generalizuotos miastenijos atvejų, kai prirėikė skirti kortikosteroidų, buvo < 0,1 % (3 iš 6000) atezolizumabo vartojusių pacientų.

Imuninis pankreatitas

Pankreatito, įskaitant padidėjusio amilazės aktyvumo ir padidėjusio lipazės aktyvumo, atvejų nustatyta 0,5 % (10 iš 2160) pacientų, kurie sirgo metastazavusia UK ar NSLPV ir kuriems buvo skiriama atezolizumabo. Laiko iki reiškinio pasireiškinio pradžios mediana buvo 5,5 mėnesio (svyravo nuo

9 dienų iki 16,9 mėnesio). Reiškinių trukmės mediana buvo 19 dienų (svyravo nuo 3 dienų iki 11,2+ mėnesio; „+“ reiškia perskaičiuotą reikšmę). Pankreatito sindromo atvejų, kai prirėkė skirti kortikosteroidų, buvo < 0,1 % (2 iš 2160) atezolizumabo vartojusių pacientų.

Imuninis miokarditas

Miokardito atvejų nustatyta < 0,1 % (2 iš 8 000) pacientų, kuriems buvo skiriama atezolizumabo visų bet kurio naviko tipo klinikinių tyrimų metu. Laiko iki šio reiškinio pasireiškimo pradžios trukmė svyravo nuo 18 iki 33 dienų. Abiem pacientams prirėkė skirti kortikosteroidų ir jie nutraukė atezolizumabo vartojimą.

Imunogeniškas

IMvigora210 klinikinio tyrimo metu 43,9 % pacientų buvo nustatyta antikūnų prieš atezolizumabą viename ar keliuose laboratoriniuose tyrimuose, atliktuose po vaistinio preparato vartojimo pradžios. OAK (GO28915) klinikinio tyrimo metu po vaistinio preparato vartojimo antikūnų prieš atezolizumabą nustatymo dažnis buvo 30,4 %. Apibendrinant atrodo, kad antikūnų prieš atezolizumabą nustatymas neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos vaistinio preparato farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui.

Neturima duomenų, kurie leistų daryti išvadas dėl kokio nors galimo neutralizuojančių antikūnų poveikio.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie atezolizumabo perdozavimą nėra.

Perdozavimo atveju pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų pasireiškimo bei pradėti reikiamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikinės medžiagos, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – **dar nepriskirtas**.

Veikimo mechanizmas

Programuotos ląstelės žūties ligandas-1 (PD-L1) gali būti ekspresuojamas ant naviko ląstelių ir (arba) naviką infiltruojančių imuninių ląstelių, ir tokiu būdu PD-L1 gali prisidėti prie antinavikinio imuninio atsako slopinimo naviko mikroaplinkoje. PD-L1 prisijungdamas prie PD-1 ir B7.1 receptorių, aptinkamų ant T ląstelių ir antigeną pateikiančių ląstelių, slopina citotoksiškos T ląstelių poveikį, T ląstelių proliferaciją ir citokininų gamybą.

Atezolizumabas yra humanizuotas imunoglobulinų G1 (IgG1) klasės monokloninis antikūnas su aktyvuotu Fc fragmentu, kuris tiesiogiai prisijungia prie PD-L1 ir kartu blokuoja tiek PD-1, tiek B7.1 receptorius, tokiu būdu išjungdamas PD-L1/PD-1 reguliuojamą imuninio atsako slopinimą ir aktyvuodamas antinavikinį imuninį atsaką, tačiau neskatindamas nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksiškumo. Atezolizumabas neveikia PD-L2/PD-1 sąveikos, tokiu būdu leisdamas plisti nuo PD-L2/PD-1 priklausomiems slopinamiesiems signalams.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Gydymo trukmė

Anksčiau negydytiems pacientams Tecentriq buvo leidžiama skirti iki ligos progresavimo. Anksčiau gydytiems pacientams pagrindžiančių klinikinių tyrimų metu Tecentriq buvo leidžiama skirti iki kol bus nustatoma klinikinė nauda, kuri buvo apibrėžta toliau nurodytais kriterijais:

- nenustatoma neabejotiną ligos progresavimą rodančių simptomų ir požymių (įskaitant blogėjančius laboratorinių tyrimų rodmenis [pvz., naujai nustatytą ar pablogėjusią hiperkalcemiją]);
- neblogėjantis funkcinės būklės pagal ECOG klasifikaciją įvertinimas;
- nenustatoma naviko progresavimo reikšmingose anatomicinėse srityse (pvz., leptomeninginio plitimo), kurio negalima paprastai išgydyti ar stabilizuoti skiriant tyrimo protokole leidžiamą medicininių intervencijų prieš paskiriant kartotinę dozę;
- klinikinė naudos požymiai, įvertinti tyrėjo.

Urotelio karcinoma

IMvigor211 (GO29294): atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo lokaliai išplitusia ar metastazavusia UK sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija

Atliktas III fazės, atvirasis, daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių imčių tyrimas (IMvigor211), kurio metu buvo vertinami atezolizumabo veiksmingumas ir saugumas, lyginant su chemoterapijos (tyrėjo pasirinkto vinflunino, docetakselio ar paklitakselio) poveikiu, lokaliai išplitusia ar metastazavusia UK sergantiems pacientams, kuriems liga progresavo skiriant chemoterapijos schemą su platinos preparatais arba baigus šį gydymą. Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatyta autoimuninė liga; kuriems buvo aktyvių metastazių galvos smegenyse arba kai dėl šių metastazių reikėjo skirti kortikosteroidų; kuriems 28 dienų laikotarpiu prieš įtraukimą į tyrimą buvo skirtos gyvosios susilpnintos vakcinės arba kuriems 4 savaičių laikotarpiu buvo skirta sisteminio poveikio imuninę sistemą stimuliuojančių preparatų ar 2 savaičių laikotarpiu prieš įtraukimą į tyrimą buvo skirta sisteminio poveikio imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų. Naviko vertinimas buvo atliekamas kas 9 savaites per pirmąsias 54 savaites, o vėliau kas 12 savaičių. Naviko mėginiai buvo prospektyviai ištirti dėl PD-L1 ekspresijos naviką infiltruojančiose imuninėse ląstelėse (IL), o ištyrimo rezultatai buvo panaudoti apibrėžiant PD-L1 ekspresijos pogrupius atliekant toliau aprašytą analizę.

Į tyrimą buvo įtrauktas iš viso 931 pacientas. Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba atezolizumabo, arba chemoterapija. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal skiriamą chemoterapiją (vinfluninu arba taksanu), PD-L1 ekspresijos lygį IL (< 5 % arba ≥ 5 %), prognostinių rizikos veiksnių skaičių (0 arba 1-3) bei metastazių kepenyse buvimą (nustatyta arba nenustatyta). Prognostiniai rizikos veiksniai buvo tokie: laikas nuo anksčiau skirtos chemoterapijos < 3 mėnesiai, funkcinė būklė pagal ECOG skalę > 0 balų ir hemoglobino koncentracija < 10 g/dl.

Buvo skiriama fiksuota 1 200 mg atezolizumabo dozė intraveninės infuzijos būdu kas 3 savaites. Atezolizumabo dozės mažinti nebuvo leidžiama. Pacientams gydymas buvo skiriamas tol, kol buvo stebima klinikinė nauda (tai buvo vertinama tyrėjo sprendimu) arba kol nepasireikšdavo nepriimtinas toksinis poveikis. Vinflunino buvo skiriama 320 mg/m² dozė intraveninės infuzijos būdu 1-ąją kiekvieno 3 savaičių trukmės ciklo dieną iki ligos progresavimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Paklitakselio buvo skiriama 175 mg/m² dozė intraveninės 3 valandų trukmės infuzijos būdu 1-ąją kiekvieno 3 savaičių trukmės ciklo dieną iki ligos progresavimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Docetakselio buvo skiriama 75 mg/m² dozė intraveninės infuzijos būdu 1-ąją kiekvieno 3 savaičių trukmės ciklo dieną iki ligos progresavimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Visų gydytų pacientų grupėse gydymo trukmės mediana buvo 2,8 mėnesio atezolizumabo vartojusiųjų grupėje, 2,1 mėnesio vinflunino ir paklitakselio vartojusiųjų grupėse bei 1,6 mėnesio docetakselio grupėje.

Pagrindinei duomenų analizei naudotos tiriamosios populiacijos pacientų demografiniai duomenys ir pradinės ligos ypatybės buvo panašūs visose tiriamosiose grupėse. Pacientų amžiaus mediana buvo 67 metai (svyravo nuo 31 iki 88 metų), o 77,1% pacientų buvo vyriškosios lyties. Daugelis pacientų buvo baltaodžiai (72,1 %), 53,9 % chemoterapijos grupės pacientų buvo skiriama vinflunino, 71,4 % pacientų buvo nustatytas bent vienas blogos prognozės rizikos veiksnys, o 28,8 % pacientų tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių kepenyse. Pradinės funkcinės būklės įvertinimas pagal ECOG buvo 0 (45,6 %) arba 1 (54,4 %) balas. Pirminė naviko pažaidos sritis 71,1 % pacientų buvo šlapimo pūslė, o 25,4 % pacientų buvo nustatyta viršutinių šlapimo takų urotelio karcinoma. 24,2 % pacientų anksčiau buvo skirtas adjuvantinis arba neoadjuvantinis gydymas tik deriniais su platinos preparatais ir jiems liga progresavo per pastaruosius 12 mėnesių.

Pagrindinė IMvigor211 tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys, kurias įvertino tyrėjai pagal Solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijų 1.1 versiją (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] v1.1*), buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir atsako trukmė (AT). BI rodiklių palyginimas tiriamojoje grupėje ir palyginamojoje grupėje buvo atliekamas atskirai IL2/3, IL1/2/3 ir ITT (ketintų gydyti pacientų [angl. *Intention-to-treat*], t. y., visų į tyrimą įtrauktų pacientų) populiacijose, naudojant hierarchinę fiksuotų sekų procedūrą bei stratifikuotą *log-rank* testą, pasirinkus dvikryptes 5 % ribas, kaip nurodyta toliau: 1) žingsnis – IL2/3 populiacija; 2) žingsnis – IL1/2/3 populiacija; 3) žingsnis – visų į tyrimą įtrauktų pacientų populiacija. BI analizės rezultatų kiekvieno iš 2-ojo ir 3-ojo žingsnių etapų metu statistinis patikimumas formaliai galėtų būti vertinamas tik tuomet, jeigu prieš tai buvusio žingsnio rezultatai buvo statistiškai reikšmingi.

Išgyvenamumo stebėjimo laikotarpio mediana buvo 17 mėnesių. Atlikus pirminę IMvigor211 tyrimo duomenų analizę nustatyta, kad pagrindinė BI vertinamoji baigtis nebuvo pasiekta. Skiriant atezolizumabo nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo naudingo poveikio išgyvenamumui, lyginant su chemoterapijos poveikiu, lokaliai išplitusia ar metastazavusia urotelio karcinoma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas. Atlikus iš anksto apibrėžtą hierarchinę vertinimo procedūrą, pirmiausia buvo analizuojama IL2/3 populiacija, kurioje BI rizikos santykis (RS) buvo lygus 0,87 (95 % PI: 0,63, 1,21; BI mediana skiriant atezolizumabo buvo 11,1 mėnesio, lyginant su 10,6 mėnesio rodikliu, nustatytu skiriant chemoterapiją). Stratifikuoto *log-rank* testo p reikšmė buvo 0,41, todėl šios populiacijos pacientams analizės rezultatai laikomi statistiškai nereikšmingais. Dėl to negalima atlikti formalios BI rodiklio statistinio patikimumo analizės IL1/2/3 arba visų į tyrimą įtrauktų pacientų populiacijose, o tokių analizių rezultatai turėtų būti vertinami kaip žvalgomieji. Svarbiausieji duomenų analizės visų į tyrimą įtrauktų pacientų populiacijoje rezultatai apibendrinti 3 lentelėje. BI rodiklio visų į tyrimą įtrauktų pacientų populiacijoje *Kaplan-Meier* kreivės pateikiamos 1 paveikslėlyje.

3 lentelė. Veiksmingumo visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams duomenų santrauka (klinikinis tyrimas IMvigor211)

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Atezolizumabas (n = 467)	Chemoterapija (n = 464)
Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis		
BI		
	n = 467	n = 464
Mirčių skaičius (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Laiko iki reiškinio pasireiškimo mediana (mėnesiais)	8,6	8,0
95 % PI	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Stratifikuotas [‡] rizikos santykis (95 % PI)	0,85 (0,73, 0,99)	
p reikšmė**	0,0378	
12 mėnesių trukmės BI (%)*	39,2 %	32,4 %
Antrinės ir žvalgomosios vertinamosios baigtys		
Tyrėjo įvertintas IBLP rodiklis (RECIST v1.1)		
Reiškinų skaičius (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
IBLP trukmės mediana (mėnesiais)	2,1	4,0
95 % PI	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Stratifikuotas rizikos santykis (95 % PI)	1,10 (0,95, 1,26)	
Tyrėjo įvertintas OAD rodiklis (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Pacientų, kuriems patvirtintas atsakas, skaičius (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 % PI	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Visiško atsako atvejų skaičius (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Dalinio atsako atvejų skaičius (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Stabilios ligos atvejų skaičius (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
Tyrėjo įvertintas AT rodiklis (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Mediana mėnesiai***	21,7	7,4
95 % PI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

PI – pasikliautinis intervalas; AT – atsako trukmė; OAD – objektyvaus atsako dažnis; BI – bendrasis išgyvenamumas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; RECIST – Solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijai, versija 1.1 (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1*).

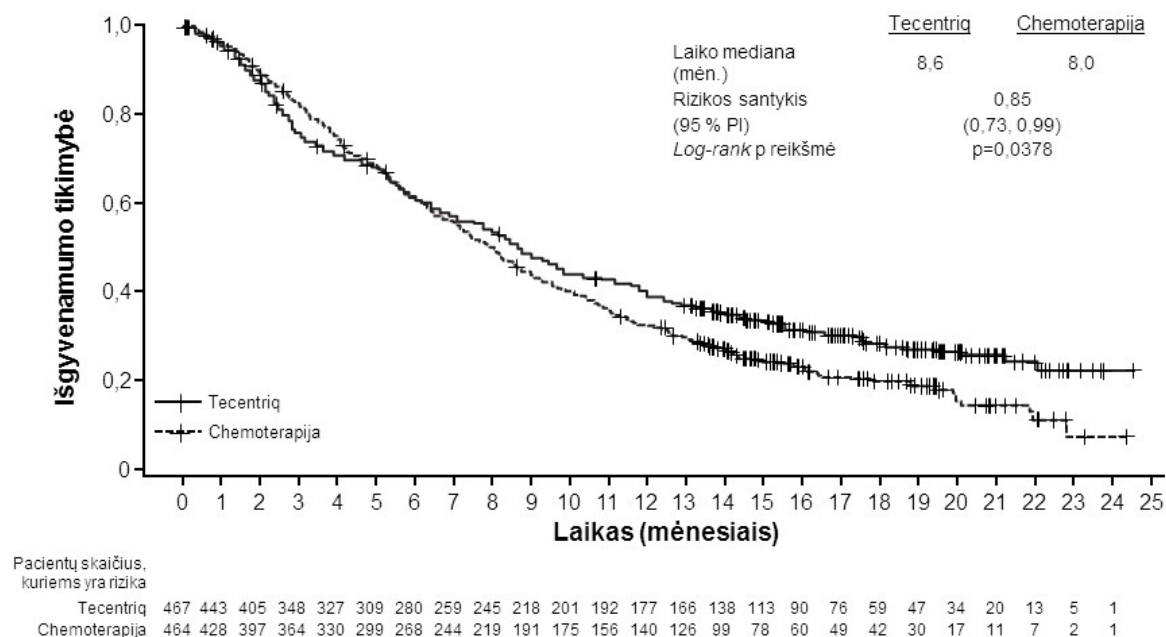
* Apskaičiuota naudojant *Kaplan-Meier* metodą.

‡ Stratifikuota pagal chemoterapiją (vinflininu arba taksanu), IL ekspresijos lygį (< 5 % arba ≥ 5 %), prognostinių rizikos veiksnių skaičių (0 arba 1-3) bei metastazių kepenyse buvimą (nustatyta arba nenustatyta).

** Apskaičiuota remiantis stratifikuotu *log-rank* testu; skirta tik aprašomojo pobūdžio tikslams; atsižvelgiant į iš anksto apibrėžtą analizės hierarchiją, BI analizės visų į tyrimą įtrauktų pacientų populiacijoje p reikšmė negali būti laikoma statistiškai reikšminga.

*** Atsakas vis dar tęsėsi 63 % pacientų, kuriems buvo nustatytas atsakas, atezolizumabo vartojusiųjų grupėje ir 21 % pacientų chemoterapijos grupėje.

1 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivės (IMvigor211 tyrimo duomenys)



IMvigor210 (GO29293): vienos šakos klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo urotelio karcinoma sergantys pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas ir kai jiems netinka skirti gydymo cisplatinos preparatais, ir urotelio karcinoma sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo skirta chemoterapija

Atliktas II fazės, daugiacentris, tarptautinis, dviejų kohortų, vienos šakos klinikinis tyrimas (IMvigor210), kuriame dalyvavo lokaliai išplitusia arba metastazavusia UK (dar vadinama šlapimo pūslės urotelio vėžiu) sergantys pacientai.

Į tyrimą iš viso buvo įtraukti 438 pacientai, kurie buvo suskirstyti į dvi kohortas. 1-ąją kohortą sudarė anksčiau negydyti pacientai, kuriems nustatyta lokaliai išplitusi arba metastazavusi UK ir kuriems netiko ar nebuvo galima skirti chemoterapijos su cisplatinos preparatais arba kuriems buvo nustatytas ligos progresavimas praėjus bent 12 mėnesių po skirtos chemoterapijos su platinos preparatais neoadjuvantiniam ar adjuvantiniam gydymui kurso. 2-ąją kohortą sudarė pacientai, kuriems dėl lokaliai išplitusios arba metastazavusios UK buvo skirtas bent vienas chemoterapijos su platinos preparatais kursas arba kuriems liga progresavo per 12 mėnesių po skirtos chemoterapijos su platinos preparatais neoadjuvantiniam ar adjuvantiniam gydymui kurso.

1-ojoje kohortoje 119 pacientų buvo skiriama 1200 mg atezolizumabo dozė intraveninės infuzijos būdu kas 3 savaites iki ligos progresavimo pasireiškimo. Pacientų amžiaus mediana buvo 73 metai. Daugelis pacientų buvo vyriškosios lyties (81 %) bei daugelis pacientų buvo baltodžiai (91 %).

Į 1-ąją kohortą buvo įtraukti 45 pacientai (38 %), kuriems funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 balų, 50 pacientų (42 %), kurių funkcinė būklė pagal ECOG buvo 1 balas, ir 24 pacientai (20 %), kurių funkcinė būklė pagal ECOG buvo 2 balai; kohortą sudarė 35 pacientai (29 %), kuriems nebuvo nustatyta *Bajorin* rizikos veiksnių (t. y., funkcinė būklė pagal ECOG ≥ 2 balai ir metastazių vidaus organuose buvimas), 66 pacientai (56 %), kuriems nustatytas vienas *Bajorin* rizikos veiksnys, ir 18 pacientų (15 %), kuriems nustatyti du *Bajorin* rizikos veiksniai; 84 pacientams (71 %) buvo sutrikusi inkstų veikla (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 60 ml/min.), o 25 pacientams (21 %) buvo nustatyta metastazių kepenyse.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis 1-ojoje kohortoje buvo patvirtintas objektyvus atsako dažnis (OAD), įvertintas nepriklausomo duomenų peržiūros komiteto (NDPK) pagal RECIST v1.1 kriterijus.

Pagrindinė duomenų analizė buvo atlikta tuomet, kai visų pacientų būklė buvo stebėta bent 24 savaites. Visų į tyrimą įtrauktų pacientų populiacijoje gydymo trukmės mediana buvo 15,0 savaičių, o išgyvenamumo stebėjimo trukmės mediana buvo 8,5 mėnesio. Nustatytas kliniškai reikšmingas NDPK įvertintas OAD rodiklis pagal RECIST v1.1 kriterijus; tačiau lyginant su iš anksto apibrėžtais istoriniais kontroliniais atsako dažnio (kuris buvo lygus 10 %) duomenimis, šios pagrindinės vertinamosios baigties statistiškai reikšminga vertė nebuvo pasiekta. Patvirtintas NDPK įvertintas OAD rodiklis pagal RECIST v1.1 kriterijus buvo 21,9 % (95 % PI: 9,3, 40,0) pacientų, kuriems nustatyta PD-L1 ekspresija ³ 5 %, pogrupyje, 18,8 % (95 % PI: 10,9, 29,0) pacientų, kuriems nustatyta PD-L1 ekspresija ³ 1 %, pogrupyje ir 19,3 % (95 % PI: 12,7, 27,6) visų į tyrimą įtrauktų pacientų grupėje. Atsako trukmės (AT) mediana nebuvo pasiekta nė viename pogrupyje, sudarytame pagal PD-L1 ekspresiją, ir visų į tyrimą įtrauktų pacientų grupėje. Bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenys buvo nepakankami, nes atvejų ir pacientų skaičiaus santykis buvo maždaug 40 %. BI trukmės mediana visuose pacientų pogrupiuose (PD-L1 ekspresija ³ 5 % ir ³ 1 %) bei visų į tyrimą įtrauktų pacientų grupėje buvo 10,6 mėnesio.

Atlikta atnaujintų duomenų analizė tuomet, kai 1-ojoje kohortoje išgyvenamumo stebėjimo trukmės mediana buvo 17,2 mėnesio; šios analizės duomenys apibendrinti 4 lentelėje. AT mediana nebuvo pasiekta nė viename pacientų pogrupyje, sudarytame pagal PD-L1 ekspresiją, ir visų į tyrimą įtrauktų pacientų grupėje.

4 lentelė. IMvigor210 tyrimo 1-osios kohortos atnaujintų veiksmingumo duomenų santrauka

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	PD-L1 ekspresija IL 3 5 %	PD-L1 ekspresija IL 3 1 %	Visi pacientai
OAD (įvertintas NDPK; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 % PI	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Visiško atsako atvejų skaičius (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 % PI	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Dalinio atsako atvejų skaičius (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 % PI	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
AT (įvertinta NDPK; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacientų, kuriems pasireiškė atvejis, skaičius (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NĮ (11,1, NĮ)	NĮ (NĮ)	NĮ (14,1, NĮ)
IBLP (įvertintas NDPK; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientų, kuriems pasireiškė atvejis, skaičius (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
BI	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientų, kuriems pasireiškė atvejis, skaičius (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	12,3 (6,0, NĮ)	14,1 (9,2, NĮ)	15,9 (10,4, NĮ)
1 metų trukmės BI dažnis (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

PI – pasikliautinis intervalas; AT – atsako trukmė; BI – bendrasis išgyvenamumas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; IL – naviką infiltruojančios imuninės ląstelės; NDPK – nepriklausomas duomenų peržiūros komitetas; NĮ – neįvertinamas; OAD – objektyvaus atsako dažnis; RECIST – Solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijai, versija 1.1 (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1*).

2-ojoje kohortoje jungtinės pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo patvirtintas OAD, įvertintas NDPK pagal RECIST v1.1 kriterijus ir tyrėjo įvertintas OAD pagal Modifikuotus RECIST (mRECIST) kriterijus. Į šią kohortą buvo įtraukta 310 pacientų, kuriems buvo skirta 1200 mg atezolizumabo dozė intraveninės infuzijos būdu kas 3 savaites tol, kol buvo stebima klinikinė nauda. Pagrindinė 2-osios kohortos pacientų duomenų analizė buvo atlikta tuomet, kai visų pacientų būklė buvo stebėta bent 24 savaites. Tyrimo metu 2-ojoje kohortoje buvo pasiektos jungtinės pagrindinės vertinamosios baigtys, t. y., buvo nustatyti statistiškai reikšmingi OAD rodikliai, įvertinti NDPK pagal RECIST v1.1 kriterijus ir įvertinti tyrėjų pagal mRECIST kriterijus, lyginant su iš anksto apibrėžtais istoriniais kontroliniais atsako dažnio (kuris buvo lygus 10 %) duomenimis.

Taip pat buvo atlikta duomenų analizė tuomet, kai 2-ojoje kohortoje išgyvenamumo stebėjimo trukmės mediana buvo 21,1 mėnesio. Patvirtintas NDPK įvertintas OAD rodiklis pagal RECIST v1.1 kriterijus buvo 28,0 % (95 % PI: 19,5, 37,9) pacientų, kuriems nustatyta PD-L1 ekspresija ³ 5 %, pogrupyje, 19,3 % (95 % PI: 14,2, 25,4) pacientų, kuriems nustatyta PD-L1 ekspresija ³ 1 %, pogrupyje ir 15,8 % (95 % PI: 11,9, 20,4) visų į tyrimą įtrauktų pacientų grupėje. Patvirtintas tyrėjų įvertintas OAD rodiklis pagal mRECIST kriterijus buvo 29,0 % (95 % PI: 20,4, 38,9) pacientų, kuriems nustatyta PD-L1 ekspresija ³ 5 %, pogrupyje, 23,7 % (95 % PI: 18,1, 30,1) pacientų, kuriems nustatyta PD-L1 ekspresija ³ 1 %, pogrupyje ir 19,7 % (95 % PI: 15,4, 24,6) visų į tyrimą įtrauktų pacientų grupėje. Pagal RECIST v1.1 kriterijus NDPK įvertinto visiško atsako atvejų dažnis visų į tyrimą įtrauktų pacientų populiacijoje buvo 6,1 % (95 % PI: 3,7, 9,4). 2-ojoje kohortoje AT mediana nebuvo pasiekta nė viename pacientų pogrupyje, sudarytame pagal PD-L1 ekspresiją, taip pat nebuvo

pasiekta visų į tyrimą įtrauktų pacientų grupėje, tačiau šis rodiklis buvo pasiektas pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 ekspresija < 1 % (13,3 mėnesio; 95 % PI: 4,2, NĮ). BI rodiklis visų tyrime dalyvavusių pacientų grupėje po 12 mėnesių buvo 37 %.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

OAK (GO28915): atsitiktinių imčių, III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu NSLPV sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija

Atliktas III fazės, atvirasis, daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas OAK, kurio metu buvo vertinamas atezolizumabo veiksmingumas ir saugumas, lyginant su docetakselio poveikiu, pacientams, kurie sirgo lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV ir kurių liga progresavo skiriant chemoterapiją su platinos preparatais arba po pastarojo gydymo. Į tyrimą nebuvo įtraukiami tie pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatyta autoimuninė liga, kuriems buvo aktyvių metastazių galvos smegenyse arba kai dėl šių metastazių reikėjo skirti kortikosteroidų, kuriems per 28 dienas iki įtraukimo į tyrimą buvo skirta gyvųjų susilpnintųjų vakcinų, per 4 savaites iki įtraukimo į tyrimą skirta sisteminio poveikio imuninę sistemą stimuliuojančių preparatų arba per 2 savaites skirta sisteminio poveikio imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų. Naviko duomenys buvo vertinami kas 6 savaites per pirmųjų 36 savaitžių laikotarpį ir vėliau kas 9 savaites. Prospektyviai naviko audinio mėginiuose buvo vertinama PD-L1 ekspresija naviko ląstelėse (NL) ir naviką infiltruojančiose imuninėse ląstelėse (IL).

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 1225 pacientai, o pagal duomenų analizės planą į pagrindinę veiksmingumo analizę buvo įtraukti pirmųjų 850 randomizuotų pacientų duomenys. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal PD-L1 ekspresiją IL, pagal anksčiau skirtų chemoterapijos schemų skaičių ir pagal histologinę naviko struktūrą. Pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi grupes (santykiu 1:1) ir jiems buvo skirta arba atezolizumabo, arba docetakselio.

Buvo skiriama fiksuota 1200 mg atezolizumabo dozė, kuri buvo leidžiama intraveninės infuzijos būdu kas 3 savaites. Dozės mažinti nebuvo galima. Pacientai buvo gydomi iki kol buvo stebima klinikinė nauda (įvertinta tyrėjo). Kitai grupei buvo skiriama 75 mg/m² kūno paviršiaus ploto docetakselio dozė, kuri buvo leidžiama intraveninės infuzijos būdu 1-ąją kiekvieno 3 savaitžių trukmės ciklo dieną iki ligos progresavimo. Analizuojant visus pacientus, kuriems buvo skirta tiriamojo vaistinio preparato, nustatyta, kad gydymo trukmės mediana docetakselio grupėje buvo 2,1 mėnesio, o atezolizumabo grupėje buvo 3,4 mėnesio.

Pagrindinės analizės populiacijoje demografiniai pacientų duomenys ir pradinės ligos ypatybės buvo panašūs abejose tiriamosiose grupėse. Pacientų amžiaus mediana buvo 64 metai (svyravimo ribos: nuo 33 iki 85 metų), o 61 % pacientų buvo vyriškosios lyties. Dauguma pacientų buvo baltaodžiai (70 %). Maždaug trims ketvirtadaliams pacientų nustatyta ne plokščialąstelinė histologinė struktūra (74 %), 10 % pacientų nustatyta žinoma EGFR mutacija, 0,2 % pacientų nustatyti žinomi ALK pasikeitimai, 10 % pacientų tyrimo pradžioje nustatyta metastazių CNS ir daugelis pacientų tuo metu arba anksčiau rūkė (82 %). Tyrimo pradžioje funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų (37 %) arba 1 balas (63 %). Septyniasdešimt penkiems procentams pacientų anksčiau buvo skirta tik viena chemoterapijos su platinos preparatais schema.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo BI rodiklis. Svarbiausieji šio tyrimo rezultatai, kai išgyvenamumo stebėjimo trukmės mediana buvo 21 mėnuo, apibendrinti 5 lentelėje. BI rodiklio, nustatyto ITT populiacijoje, *Kaplan-Meier* kreivės pateikiamos 2 pav. BI analizės ITT populiacijoje ir pacientų pagal PD-L1 ekspresiją pogrupiuose rezultatai apibendrinti 3 pav.; šie rezultatai rodo geresnį BI rodiklį vartojusiesiems atezolizumabo visuose pogrupiuose, įskaitant tuos pacientus, kuriems nustatyta PD-L1 ekspresija < 1 % NL ir IL.

5 lentelė. Veiksmingumo duomenų santrauka pagrindinės analizės populiacijoje (visi OAK klinikiniame tyrime dalyvavę pacientai)*

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Atezolizumabas (n = 425)	Docetakselis (n = 425)
Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis		
BI		
Mirčių skaičius (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Laiko iki reiškinio pasireiškimo trukmės mediana (mėn.)	13,8	9,6
95 % PI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifikuotas [‡] rizikos santykis (95 % PI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p reikšmė**	0,0003	
12 mėnesių trukmės BI (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18 mėnesių trukmės BI (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Antrinės vertinamosios baigtys		
Tyrėjo įvertintas IBLP (RECIST v1.1)		
Atvejų skaičius (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
IBLP trukmės mediana (mėn.)	2,8	4,0
95 % PI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifikuotas rizikos santykis (95 % PI)	0,95 (0,82; 1,10)	
Tyrėjo įvertintas OAD (RECIST v1.1)		
Pacientų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 % PI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Tyrėjo įvertinta AT (RECIST v1.1)	n = 58	n = 57
Visi tyrime dalyvavę pacientai		
Mediana (mėn.)	16,3	6,2
95 % PI	(10,0; NĮ)	(4,9; 7,6)

PI – pasikliautinis intervalas; AT – atsako trukmė; NĮ – neįvertinamas; OAD – objektyvaus atsako dažnis; BI - bendrasis išgyvenamumas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; RECIST – Solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijai, versija 1.1 (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1*).

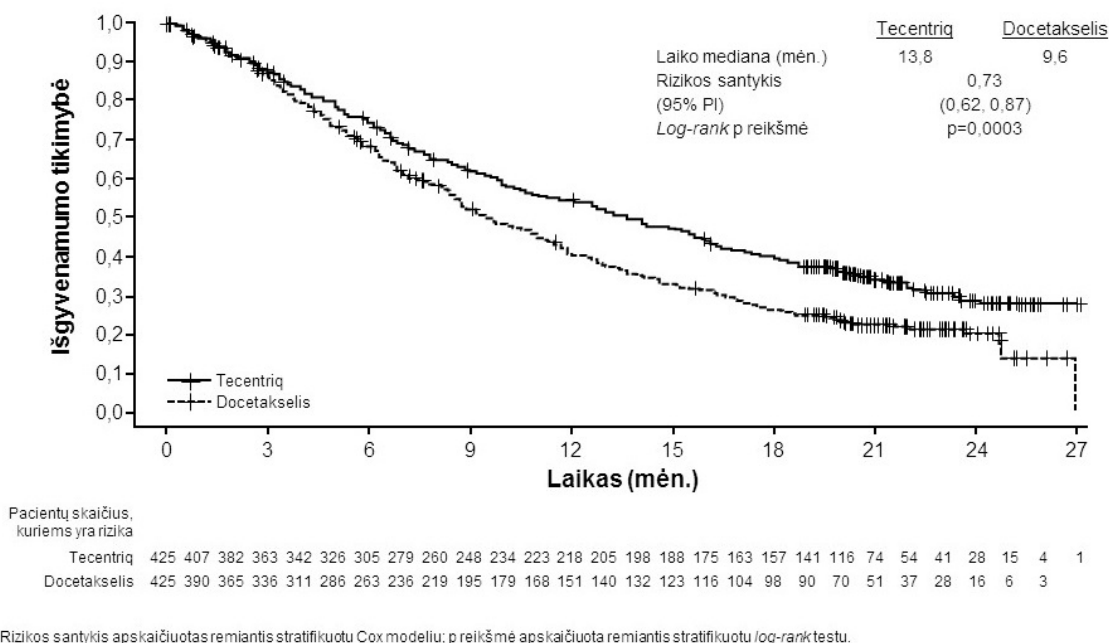
* pagrindinės analizės populiacija, kurią sudaro pirmieji 850 randomizuotų pacientų.

‡ Stratifikuota pagal PD-L1 ekspresiją naviką infiltruojančiose imuninėse ląstelėse, pagal anksčiau skirtų chemoterapijos schemų skaičių ir pagal histologinę naviko struktūrą.

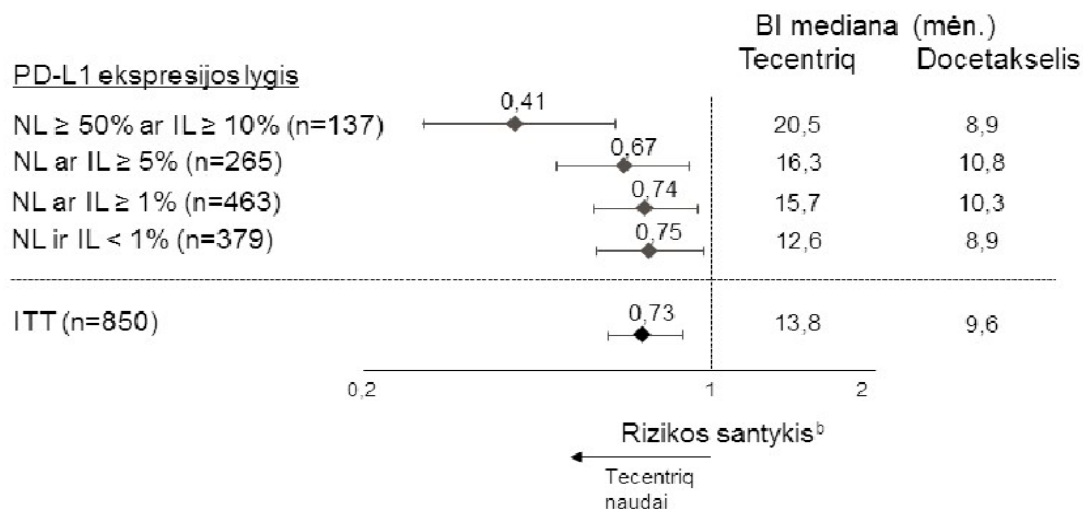
** Apskaičiuota remiantis stratifikuotu *log-rank* testu.

*** Apskaičiuota remiantis Kaplan-Meier įverčiais.

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo rodiklio pagrindinės analizės populiacijoje (visų tyrime dalyvavusių pacientų grupėje) Kaplan-Meier kreivė (OAK tyrimas)



3 pav. Bendrojo išgyvenamumo rodiklio duomenys pagal PD-L1 ekspresiją pagrindinės analizės populiacijoje – Forest kreivė (OAK tyrimas)



^aNL ≥ 50% ar IL ≥ 10%, NL ar IL ≥ 5% bei NL ir IL < 1% buvo žvalgomieji pogrupiai.

Skiriant atezolizumabo buvo nustatyti geresni BI rodikliai, lyginant su docetakselio vartojusiųjų grupe, tiek ne plokščialąstelinio NSLPV sirgusiems pacientams (rizikos santykis [RS] 0,73, 95 % PI: 0,60, 0,89; BI mediana 15,6 mėnesio, lyginant su 11,2 mėnesio, atitinkamai vartojusiesiems atezolizumabo arba docetakselio), tiek ir plokščialąstelinio NSLPV sirgusiems pacientams (RS 0,73, 95 % PI: 0,54, 0,98; BI mediana 8,9 mėnesio, lyginant su 7,7 mėnesio, atitinkamai vartojusiesiems atezolizumabo arba docetakselio). Nustatytas nuoseklus BI rodiklio pagerėjimas visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant tuos, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse (RS 0,54, 95 % PI: 0,31, 0,94; BI mediana 20,1 mėnesio, lyginant su 11,9 mėnesio, atitinkamai vartojusiesiems

atezolizumabo arba docetakselio), ir pacientus, kurie niekada nerūkė (RS 0,71, 95 % PI: 0,47, 1,08; BI mediana 16,3 mėnesio, lyginant su 12,6 mėnesio, atitinkamai vartojusiesiems atezolizumabo arba docetakselio). Tačiau pacientams, kuriems buvo nustatyta EGFR mutacijų, tyrimo metu skiriant atezolizumabo nebuvo nustatyta BI rodiklio pagerėjimo, lyginant su docetakselio poveikiu (RS 1,24, 95 % PI: 0,71, 2,18; BI mediana 10,5 mėnesio, lyginant su 16,2 mėnesio, atitinkamai vartojusiesiems atezolizumabo arba docetakselio).

Skiriant atezolizumabo, nustatytas ilgesnis laikas iki paciento įvertinto krūtinės ląstos skausmo sustiprėjimo (analizuojant EORTC QLQ-LC13 skalėje), lyginant su docetakselio poveikiu (RS 0,71, 95 % PI: 0,49, 1,05; laiko mediana nebuvo pasiekta nė vienoje tiriamojoje grupėje). Laikas iki kitų plaučių vėžio sukeltų simptomų (t. y., kosulio, dusulio ir rankos ar peties srities skausmo) pablogėjimo, įvertinamo EORTC QLQ-LC13 skalėje, buvo panašus tiek vartojusiesiems atezolizumabo, tiek ir vartojusiesiems docetakselio. Dėl atviro tyrimo dizaino šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai.

POPLAR (GO28753): atsitiktinių imčių, II fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu NSLPV sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo skirta chemoterapija

Atliktas II fazės, daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių imčių, atviras, kontroliuojamas klinikinis tyrimas (POPLAR), kuriame dalyvavo lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV sergantys pacientai, kurių liga progresavo skiriant chemoterapijos su platinos preparatais kursą ar po šio gydymo, nepriklausomai nuo PD-L1 ekspresijos. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 287 pacientai, kuriems atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo paskirta arba atezolizumabo (1200 mg dozė intraveninės infuzijos būdu kas 3 savaites iki kol buvo stebima klinikinė nauda), arba docetakselio (75 mg/m² dozė intraveninės infuzijos būdu 1-ąją kiekvieno 3 savaičių trukmės ciklo dieną iki ligos progresavimo). Randomizacija buvo stratifikuojama pagal PD-L1 ekspresiją IL, pagal anksčiau skitų chemoterapijos schemų skaičių ir pagal histologinę naviko struktūrą. Buvo atlikta atnaujintų duomenų analizė po to, kai buvo nustatyta iš viso 200 mirčių atvejų ir kai išgyvenamumo stebėjimo trukmės mediana buvo 22 mėnesiai; šios analizės rezultatai rodo, kad BI mediana buvo 12,6 mėnesio atezolizumabo vartojusiesiems pacientams, lyginant su 9,7 mėnesio rodikliu vartojusiesiems docetakselio (RS 0,69, 95 % PI: 0,52, 0,92). OAD buvo 15,3 %, lyginant su 14,7 %, o OAT mediana buvo 18,6 mėnesio, lyginant su 7,2 mėnesio, atitinkamai vartojusiesiems atezolizumabo arba docetakselio.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Tecentriq tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant piktybinius navikus (išskyrus centrinės nervų sistemos navikus, kraujodaros ir limfinio audinio navikus) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nustatyta, kad ekspozicija atezolizumabui didėjo proporcingai dozei, kai buvo skiriamos nuo 1 mg/kg iki 20 mg/kg kūno svorio dozės, įskaitant ir fiksuotos 1200 mg dozės skyrimą kas 3 savaites. Populiacijos analizės, į kurią įtraukti 472 pacientų duomenys, metu apibūdintos farmakokinetinės atezolizumabo savybės nuo 1 mg/kg iki 20 mg/kg kūno svorio dozės riboms su nustatytu linijinio pasiskirstymo dvejose terpėse modeliu ir pirmo laipsnio eliminacija. Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad skiriant kartotines dozes pusiausvyrinė apykaita nusistovi po 6-9 savaičių (2-3 ciklų). Sisteminių kaupimosi rodikliai – plotas po koncentracijos kreive, didžiausioji koncentracija ir mažiausioji koncentracija – buvo, atitinkamai, 1,91, 1,46 ir 2,75 karto didesni.

Absorbcija

Atezolizumabas skiriamas intraveninės infuzijos būdu. Tyrimų, kai vaisto vartojama kitokiu būdu, neatlikta.

Pasiskirstymas

Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad tipiniam pacientui pasiskirstymo centrinėje terpėje tūris yra 3,28 litro, o pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai yra 6,91 litro.

Biotransformacija

Atezolizumabo metabolizmas tiesiogiai neištirtas. Antikūnai daugiausia pašalinami juos katabolizuojant.

Eliminacija

Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad atezolizumabo klirensas yra 0,200 litro per parą, o tipinis galutinis pusinės eliminacijos laikas yra 27 paros.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos FK duomenų analizės ir ekspozicijos bei atsako ryšio analizės rezultatais nustatyta, kad amžius (21-89 metai), regionas, etninė grupė, inkstų veiklos sutrikimas, nesunkus kepenų veiklos sutrikimas, PD-L1 ekspresijos lygis ar funkcinės būklės įvertinimas pagal ECOG skalę neturėjo įtakos atezolizumabo farmakokinetikai. Kūno svoris, lytis, ATA antikūnų nustatymas, albumino koncentracija ir naviko sukeliama našta organizmui turi statistiškai patikimą, tačiau kliniškai nereikšmingą įtaką atezolizumabo farmakokinetikai. Dozės koreguoti nerekomenduojama.

Senyvi pacientai

Specifinių atezolizumabo tyrimų su senyvais pacientais neatlikta. Amžiaus įtaka atezolizumabo farmakokinetikai buvo įvertinta populiacijos farmakokinetikos duomenų analizės metu. Nenustatyta, kad amžius būtų reikšmingas kovariantinis veiksnys, įtakojantis atezolizumabo farmakokinetiką, kai tirtų pacientų amžius svyravo nuo 21 metų iki 89 metų ($n = 472$), o jų amžiaus mediana buvo 62 metai. Kliniškai reikšmingų atezolizumabo farmakokinetikos skirtumų tarp < 65 metų ($n = 274$), 65- 75 metų ($n = 152$) ir > 75 metų ($n = 46$) pacientų nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tyrimų, kurių metu būtų tiriamos farmakokinetinės atezolizumabo savybės vaikų ar paauglių organizmuose, neatlikta.

Inkstų veiklos sutrikimas

Specifinių atezolizumabo tyrimų pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, neatlikta. Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad nenustatyta kliniškai reikšmingų atezolizumabo klirenso skirtumų pacientams, kuriems yra lengvas (aGFG 60-89 ml/min./1,73 m²; $n = 208$) ar vidutinio sunkumo (aGFG 30-59 ml/min./1,73 m²; $n = 116$) inkstų veiklos sutrikimas, lyginant su tais pacientais, kurių inkstų veikla yra normali (aGFG yra lygus 90 ml/min./1,73 m² ar didesnis; $n = 140$). Tik keliems pacientams buvo nustatytas sunkus inkstų veiklos sutrikimas (aGFG 15-29 ml/min./1,73 m²; $n = 8$) (žr. 4.2 skyrių). Sunkaus inkstų veiklos sutrikimo įtaka atezolizumabo farmakokinetikai nežinoma.

Kepenų veiklos sutrikimas

Specifinių atezolizumabo tyrimų pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla, neatlikta. Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad nenustatyta kliniškai reikšmingų atezolizumabo klirenso skirtumų pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas (kai bilirubino koncentracija \leq VNR ir AST aktyvumas $>$ VNR arba bilirubino koncentracija nuo $> 1,0$ karto iki 1,5 karto viršija VNR ir nustatomas bet koks AST aktyvumas, $n = 71$), lyginant su tais pacientais, kurių kepenų veikla yra normali (bilirubino koncentracija ir AST aktyvumas \leq VNR, $n = 401$). Duomenų apie vaisto

poveikį pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas, neturima. Kepenų veiklos sutrikimas buvo apibrėžiamas pagal Nacionalinio vėžio instituto nustatytus kepenų disfunkcijos kriterijus (žr. 4.2 skyrių). Vidutinio sunkumo ir sunkaus kepenų veiklos sutrikimo (kai bilirubino koncentracija nuo > 1,5 karto iki 3 kartų viršija VNR ir nustatomas bet koks AST aktyvumas arba bilirubino koncentracija > 3 kartus viršija VNR ir nustatomas bet koks AST aktyvumas) įtaka atezolizumabo farmakokinetikai nežinoma.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeninis poveikis

Kancerogeninio poveikio tyrimų, siekiant nustatyti atezolizumabo kancerogeniškumą, neatlikta.

Mutageninis poveikis

Mutageninio poveikio tyrimų, siekiant nustatyti atezolizumabo mutageniškumą, neatlikta. Tačiau nesitikima, kad monokloniniai antikūnai galėtų pažeisti DNR ar chromosomas.

Poveikis vaisingumui

Atezolizumabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta; tačiau lėtinio toksinio poveikio tyrimo metu buvo vertinamas poveikis *cynomolgus* beždžionių patinų ir patelių reprodukcijos organams. Kai beždžionių patelėms kas savaitę buvo skiriama atezolizumabo, o apskaičiuotasis AUC rodiklis buvo maždaug 6 kartus didesnis nei pacientams skiriant rekomenduojamą dozę nustatomas AUC rodiklis, buvo nustatytas nereguliarus menstruacijų ciklo pobūdis ir kiaušidėse nebuvo aptinkama naujai susidariusių geltonkūnių (šis poveikis buvo grįžtamas). Poveikio patinų reprodukcijos organams nenustatyta.

Teratogeninis poveikis

Atezolizumabo poveikio reprodukcijai ar teratogeninio poveikio tyrimų su gyvūnais neatlikta. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad PD-L1/PD-1 signalų perdavimo mechanizmo slopinimas gali sukelti su imuninės sistemos poveikiu susijusį besivystančio vaisiaus atmetimą ir dėl to vaisiaus žuvimą. Atezolizumabo skyrimas gali sukelti žalingą poveikį vaisiui, įskaitant ir embriono ir vaisiaus žuvimą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
Ledinė acto rūgštis
Sacharozė
Polisorbatas 20
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

3 metai.

Praskiesto tirpalo

Nustatyta, kad paruoštas tirpalas fiziškai ir chemiškai išlieka stabilus ne ilgiau kaip 24 valandas, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, ar ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje .

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą būtina suvartoti nedelsiant. Jeigu tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas, bet paprastai turėtų būti laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje, ar 8 valandas - kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonai, užkimštas butilkaučiuko kamščiu, kuriame yra 20 ml tirpalo.

Pakuotėje yra vienas flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tecentriq sudėtyje nėra jokių antimikrobinių konservantų; vaistinį preparatą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinę techniką.

Negalima purtyti.

Skiedimo instrukcijos

Iš flakono reikia ištraukti dvidešimt mililitrų Tecentriq koncentrato ir jį praskiesti 250 ml tūrio PVC, polietileno (PE) arba poliolefino infuziniame maišelyje, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Praskiedus viename mililitre gauto tirpalo turi būti maždaug 4,4 mg Tecentriq (1 200 mg/270 ml). Maišelį reikia švelniai pavartyti, kad tirpalas susimaišytų ir būtų išvengta putų susidarymo. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant (žr. 6.3 skyrių).

Parenteriniu būdu skiriamus vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti, ar juose nėra matomų dalelių ir ar nepakitusi jų spalva. Jeigu pastebima dalelių arba pakitusi tirpalo spalva, tirpalo vartoti negalima.

Nebuvo pastebėta nesuderinamumo tarp Tecentriq ir intraveninių maišelių su kontaktiniais paviršiais, sudarytais iš polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE) ar poliolefino (PO). Be to, nebuvo pastebėta nesuderinamumo su intraveninių sistemų filtrų membranomis, pagamintomis iš polietersulfono ar polisulfono, infuzijos sistemomis ir kitomis infuzijai atlikti reikalingomis priemonėmis, pagamintomis iš PVC, PE, polibutadieno ar polieteruretano. Intraveninių sistemų filtrų membranų naudojimas neprivalomas.

Atliekų tvarkymas

Reikia vengti, kad Tecentriq patektų į aplinką. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1220/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registavimo data 2017 m. rugsėjo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2018-04-04

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AD) IR GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Bazelis
Šveicarija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Tecentriq į kiekvienos šalies narės rinką registruotojas privalo su tos šalies narės nacionaline kompetentinga institucija susitarti dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir visus kitus programos aspektus.

Šia mokomąja programa siekiama atkreipti dėmesį ir pateikti informaciją apie tam tikro nustatyto atezolizumabo keliamo pavojaus požymius ir simptomus, tokius kaip imuniniai pneumonitas, hepatitas, kolitas, hipotirozė, hipertirozė, antinksčių nepakankamumas, hipofizės uždegimas, I tipo cukrinis diabetas, neuropatijos, meningoencefalitas, pankreatitas bei su infuzija susijusios reakcijos, bei kaip juos valdyti.

Registruotojas užtikrina, kad visose šalyse narėse, į kurių rinką yra tiekiamas Tecentriq, visi gydytojai, kurie, tikėtina, išrašys Tecentriq, ir pacientai, kurie bus gydomi Tecentriq, ar jų globėjai būtų gavę arba turėtų prieigą prie šių mokomosios medžiagos rinkinių:

- gydytojui skirtos mokomosios medžiagos;
- paciento išpėjamosios kortelės.

Gydytojui skirtą mokomosios medžiagos rinkinį sudaro:

- preparato charakteristikų santrauka;
- sveikatos priežiūros specialistui skirtos gairės.
- **Sveikatos priežiūros specialistui skirtų gairių pagrindiniai elementai:**
 - Svarbi informacija (t. y., rimtumas, sunkumas, dažnis, laikas iki pradžios, grįžtamumas [kai taikytina]) apie šias su gydymu Tecentriq susijusias saugumo problemas:
 - imuninis hepatitas;
 - imuninis pneumonitas;
 - imuninis kolitas;
 - imuninis pankreatitas;
 - imuninės endokrinopatijos (1 tipo cukrinis diabetas, hipotirozė, hipertirozė, antinksčių nepakankamumas ir hipofizitas);
 - imuninės neuropatijos (*Guillain-Barré* sindromas, miastenijos sindromas, generalizuota miastenija);
 - imuninis meningoencefalitas;
 - imuninis miokarditas;
 - su infuzija susijusios reakcijos.
 - Imuninių nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų aprašymas.
 - Informacija, kaip tinkamai stebinti ir valdant sumažinti saugumo problemas;
 - Priminimas, kad visiems Tecentriq gydomiems pacientams reikia įteikti Paciento išpėjamąją kortelę ir pasakyti, kad parodytų ją kiekvienam jį gydysiančiam sveikatos priežiūros specialistui.
 - Priminimas mokyti pacientus ar jų globėjus apie imuninių nepageidaujamų reakcijų simptomus ir neatidėliotino pranešimo apie juos savo gydytojui svarbą.

Paciento išpėjamosios kortelės svarbiausios žinutės:

- trumpas supažindinimas su atezolizumabu (indikacija ir šios kortelės tikslas);
- informacija, kad atezolizumabas gydymo metu ir po jo gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, kurį gali prireikti nedelsiant gydyti;
- šių saugumo problemų pagrindinių požymių ir simptomų aprašymas ir priminimas apie neatidėliotino pranešimo savo gydytojui svarbą, jeigu šie simptomai pasireikštų, užsitęstų ar pasunkėtų:
 - imuninis hepatitas;
 - imuninis pneumonitas;
 - imuninis kolitas;
 - imuninis pankreatitas;
 - imuninės endokrinopatijos (1 tipo cukrinis diabetas, hipotirozė, hipertirozė, antinksčių nepakankamumas ir hipofizitas);
 - imuninės neuropatijos (*Guillain Barré* sindromas, miastenijos sindromas, generalizuota miastenija);
 - imuninis meningoencefalitas;
 - imuninis miokarditas;
 - su infuzija susijusios reakcijos.

- įspėjimas pacientams apie tai, kaip svarbu nedelsiant kreiptis į gydytoją atsiradus bet kuriam iš išvardytų požymių ir simptomų, taip pat apie svarbą nesistengti gydytis patiems;
- priminimas nuolat su savimi nešiotis paciento įspėjimą kortelę ir parodyti ją kiekvienam jį gydysiančiam sveikatos priežiūros specialistui.
- Šioje kortelėje taip pat yra siūlymas įrašyti gydančio gydytojo kontaktinius duomenis ir įspėjimas kiekvienam jį gydysiančiam sveikatos priežiūros specialistui (pvz., skubios pagalbos sveikatos priežiūros specialistams), kad šis pacientas yra gydomas Tecentriq.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PRVT). Norint toliau vertinti atezolizumabo veiksmingumą gydant lokaliai išplitusia arba metastazavusia urotelio karcinoma sergančius pacientus, registruotojas turi pateikti galutinius klinikinio tyrimo IMvigor210 BI rezultatus.	Tyrimo rezultatų pateikimas 2019 m. birželio 30 d.
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PRVT). Norint toliau vertinti atezolizumabo veiksmingumą, lyginant su chemoterapija, taikant antros ar trečios eilės gydymą lokaliai išplitusia arba metastazavusia urotelio karcinoma sergantiems pacientams, registruotojas turi pateikti galutinę klinikinio tyrimo IMvigor211 ataskaitą (angl. CSR).	Tyrimo rezultatų pateikimas 2019 m. gegužės 31 d.
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PRVT). Norint įvertinti atezolizumabo monoterapijos veiksmingumą, lyginant su atezolizumabo ir karboplatinės ar gemcitabino deriniu arba lyginant su placebo ir cisplatinės ar gemcitabino deriniu pacientams, sergantiems lokaliai išplitusia arba metastazavusia urotelio karcinoma, kuriuos galima arba negalima gydyti platinos preparatais, registruotojas turi pateikti galutinę klinikinio tyrimo IMVigor130 ataskaitą.	Tyrimo rezultatų pateikimas 2021 m. liepos 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tecentriq 1 200 mg koncentratas infuziniam tirpalui
atezolizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 20 ml tūrio koncentrato flakone yra 1 200 mg atezolizumabo
Praskiedus koncentratą, viename mililitre tirpalo yra maždaug 4,4 mg atezolizumabo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, ledinė acto rūgštis, sacharozė, polisorbatas 20, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 200 mg / 20 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Praskiedus leisti į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Flakono negalima purtyti

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1220/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tecentriq 1 200 mg koncentratas infuziniam tirpalui
atezolizumabas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 200 mg / 20 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tecentriq 1 200mg koncentratas infuziniam tirpalui atezolizumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tecentriq ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tecentriq
3. Kaip skiriamas Tecentriq
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tecentriq
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tecentriq ir kam jis vartojamas

Kas yra Tecentriq

Tecentriq yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos atezolizumabo. Jis priklauso monokloniniais antikūnais vadinamai vaistų grupei. Monokloninis antikūnas yra tam tikro tipo baltymas, kuris geba atpažinti ir prisijungti prie specifinių taikinių Jūsų organizme.

Kam Tecentriq vartojamas

Tecentriq vartojamas gydyti suaugusius pacientus, kuriems yra:

- vėžys, pažeidžiantis šlapimo pūslę ir šlapimo takų sistemą, vadinamas urotelio karcinoma – vaistas vartojamas tuomet, kai šis vėžys:
 - išplito į kitas organizmo sritis,
 - atsinaujino po anksčiau skirto gydymo,
 - arba tuomet, kai Jums negalima skirti gydymo cisplatinos preparatais;
- vėžys, pažeidžiantis plaučius, vadinamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu – vaistas vartojamas tuomet, kai šis vėžys:
 - išplito į kitas organizmo sritis,
 - atsinaujino po anksčiau skirto gydymo.

Kaip Tecentriq veikia

Tecentriq veikia prisijungdamas prie specifinio Jūsų organizmo baltymo, vadinamo programuotos ląstelės žūties ligandu-1 (angl. *programmed death-ligand 1 [PD-L1]*). Šis baltymas slopina organizmo imuninę (apsaugos) sistemą ir tokiu būdu apsaugo nuo to, kad imuninės ląstelės atakuotų vėžines ląsteles. Prisijungdamas prie šio baltymo Tecentriq padeda Jūsų imuninei sistemai kovoti su vėžiu.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tecentriq

Tecentriq Jums skirti negalima:

- jeigu yra alergija atezolizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu dėl to nesate tikri, prieš Jums paskiriant Tecentriq pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums paskiriant Tecentriq, jeigu:

- Jūs sergate autoimunine liga (tai būklė, kai organizmas kovoja su savo paties ląstelėmis);
- Jums kas nors sakė, kad Jūsų vėžys išplito į galvos smegenis;
- Jums anksčiau buvo nustatytas plaučių uždegimas (vadinamas pneumonitu);
- Jūs sergate arba anksčiau sirgote lėtine virusine kepenų infekcija, įskaitant hepatitą B (HBV) ar hepatitą C (HCV);
- Jūs sergate žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukelta infekcija arba įgytu imunodeficito sindromu (AIDS);
- anksčiau Jums buvo pasireiškęs sunkus šalutinis poveikis skiriant gydymą kitais antikūnais, kurie padeda imuninei sistemai kovoti su vėžiu;
- Jums buvo skiriama vaistų, kurie stimuliuoja Jūsų imuninę sistemą;
- Jums buvo skiriama vaistų, kurie slopina Jūsų imuninę sistemą;
- Jums buvo skiriama gyvųjų susilpnintųjų vakcinų.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba nesate dėl to tikri), prieš Jums paskiriant Tecentriq pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja.

Vartojant Tecentriq gali pasireikšti tam tikrų šalutinių efektų, apie kuriuos Jūs privalote nedelsdami pasakyti gydytojui. Jų gali pasireikšti ir praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po paskutiniosios dozės vartojimo. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų simptomų:

- plaučių uždegimas (pneumonitas): jo simptomais gali būti naujai atsiradę ar pasunkėję kosulys, dusulys ir krūtinės ląstos skausmas;
- kepenų uždegimas (hepatitas): jo simptomais gali būti odos ar akių pageltimas, pykinimas, vėmimas, kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas, tamsios spalvos šlapimas ir pilvo skausmas;
- žarnyno uždegimas (kolitas): jo simptomais gali būti viduriavimas (vandeningos, skystos ar minkštos išmatos), kraujas išmatose ir pilvo skausmas;
- skydliaukės, antinksčių arba posmegeninės liaukos (hipofizės) uždegimas (hipotirozė, hipertirozė, antinksčių nepakankamumas arba hipofizitas): jų simptomais gali būti nuovargis, sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris, pakitusi nuotaika, plaukų slinkimas, vidurių užkietėjimas, galvos svaigimas, galvos skausmas, sustiprėjęs troškulio pojūtis, padažnėjęs šlapinimasis ir pakitusi rega;
- 1 tipo diabetas, įskaitant dėl diabeto padidėjusį rūgščių kiekį kraujyje (diabetinę ketoacidozę): jų simptomais gali būti neįprasto alkio ar troškulio pojūtis, poreikis dažniau šlapintis, sumažėjęs kūno svoris ir nuovargio pojūtis;
- galvos smegenų uždegimas (encefalitas) arba nugaros ir galvos smegenis dengiančių dangalų uždegimas (meningitas): jų simptomais gali būti kaklo raumenų sustingimas, galvos skausmas, karščiavimas, drebulys, vėmimas, akių jautrumas šviesai, sumišimo būklė ir mieguistumas;
- nervų uždegimas ar jų veiklos sutrikimas (neuropatija): jų simptomais gali būti raumenų silpnumas nei plaštakų ir pėdų tirpimo bei dilgčiojimo pojūtis;
- kasos uždegimas (pankreatitas): jo simptomais gali būti pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas;
- širdies raumens uždegimas (miokarditas): jo simptomais gali būti dusulys, sumažėjęs fizinio krūvio toleravimas, nuovargio jausmas, krūtinės skausmas, kulkšnių ir kojų patinimas, nereguliarus širdies plakimas ir apalpimas;

- sunkios su infuzija susijusios reakcijos (infuzijos metu arba per vieną parą po infuzijos pabaigos pasireiškiantys reiškiniai): jų simptomais gali būti karščiavimas, drebulys, dusulys ir staigus paraudimas.

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš anksčiau nurodytų simptomų, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.

Nebandykite gydytis patys kitais vaistais. Gydytojas gali:

- Jums skirti kitų vaistų, apsaugančių nuo komplikacijų ir slopinančių patiriamus simptomus;
- atidėti kitos Tecentriq dozės skyrimą;
- nutraukti gydymą Tecentriq.

Tyrimai ir patikrinimai

Prieš paskirdamas gydymą gydytojas patikrins bendrąją Jūsų sveikatos būklę. Gydymo metu Jums taip pat bus atliekami kraujo tyrimai.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima skirti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Taip yra todėl, kad Tecentriq poveikis šios amžiaus grupės pacientams nežinomas.

Kiti vaistai ir Tecentriq

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant be recepto įsigijamus vaistus ir augalinius preparatus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nėštumas ir kontracepcija

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą apie tai pasakykite gydytojui.
- Jums nebus skiriama Tecentriq, jeigu esate nėščia, nebent gydytojas manys, jog tai yra būtina. Taip yra todėl, kad Tecentriq poveikis nėštumo metu nežinomas – gali būti, kad vaistas pakenks Jūsų negimusiam kūdikiui.
- Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, Jūs privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones:
 - gydymo Tecentriq metu ir
 - dar 5 mėnesius nuo paskutiniosios dozės suvartojimo.
- Jeigu gydymo Tecentriq pastotumėte, pasakykite apie tai gydytojui.

Žindymo laikotarpis

Nėra žinoma, ar Tecentriq išskiriamas į motinos pieną. Pasitarkite su gydytoju, ar turėtumėte nustoti žindyti, ar turėtumėte nutraukti gydymą Tecentriq.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tecentriq silpnai veikia Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu jaučiate nuovargį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol nepasijausite geriau.

3. Kaip skiriamas Tecentriq

Tecentriq Jums skirs vėžio gydymo patirties turintis gydytojas ligoninėje ar gydymo įstaigoje.

Kokia Tecentriq dozė skiriama

Rekomenduojama dozė yra po 1200 miligramų (mg) kas tris savaites.

Kaip skiriamas Tecentriq

Tecentriq skiriamas lašinės infuzijos į veną būdu (tai vadinama intravenine infuzija).

Pirmoji infuzija bus sulašinama per 60 minučių.

- Pirmosios infuzijos metu gydytojas atidžiai stebės Jūsų būklę.
- Jeigu pirmosios infuzijos metu jums nepasireikš su infuzija susijusių reakcijų, kitos infuzijos bus sulašinamos per 30 minučių.

Kaip ilgai trunka gydymas

Gydytojas Jums skirs Tecentriq kol bus stebima vaisto nauda. Tačiau vaisto skyrimas gali būti nutrauktas, jeigu Jums pasireikštų netoleruojamų šalutinių efektų.

Praleidus pavartoti Tecentriq dozę

Jeigu pamirštumėte atvykti vaisto vartojimo vizitui, nedelsdami susitarkite dėl kito vizito. Kad gydymas būtų kiek įmanoma veiksmingesnis, labai svarbu laiku ir nepertraukiant atlikti infuzijas.

Nustojus vartoti Tecentriq

Nenutraukite gydymo Tecentriq, kol to neaptarėte su gydytoju. Taip yra todėl, kad nutraukus gydymą vaisto poveikis gali išnykti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų šalutinių efektų arba jeigu jie pasunkėtų. Jų gali pasireikšti praėjus keletui savaitių ar mėnesių nuo paskutinės dozės suvartojimo. Nebandykite gydytis patys kitais vaistais.

Toliau išvardytų šalutinių efektų buvo nustatyta Tecentriq klinikinių tyrimų metu.

Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- karščiavimas;
- pykinimas;
- vėmimas;
- didelio nuovargio pojūtis ir energijos nebuvimas (nuovargio jausmas);
- energijos stoka;
- odos niežėjimas;
- viduriavimas;
- sąnarių skausmas;
- išbėrimas;
- apetito netekimas;
- dusulys.

Dažni: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių

- plaučių uždegimas;

- dėl plaučių uždegimo (pneumonito) sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje, dėl kurio gali pasireikšti dusulys;
- pilvo skausmas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (nustatomas atlikus tyrimus) – tai gali būti kepenų uždegimo požymis;
- pasunkėjęs rijimas;
- atlikus kraujo tyrimus nustatomas sumažėjęs kalio (hipokalemija) arba natrio (hiponatremija);
- sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija);
- susilpnėjusi skydliaukės veikla (hipotirozė);
- alerginė reakcija (su infuzija susijusi reakcija arba padidėjusios jautrumo reakcija);
- į gripą panaši liga;
- raumenų ir kaulų skausmas;
- drebulys;
- sustiprėjusi skydliaukės veikla (hipertirozė);
- žarnyno uždegimas;
- sumažėjęs trombocitų kiekis, dėl kurio Jums gali dažniau pasireikšti kraujavimas ir atsirasti kraujosruvų;
- nosies užgulimas.

Nedažni: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių

- kepenų uždegimas;
- kasos uždegimas;
- galūnių tirpimo pojūtis ar paralyžius – tai gali būti *Guillain-Barré* sindromo požymiai;
- nugaros ir galvos smegenis dengiančių dangalų uždegimas;
- sumažėjęs antinksčių hormonų aktyvumas;
- 1 tipo diabetas;
- padidėjęs lipazės aktyvumas kraujyje – tai gali būti kasos uždegimo požymis (nustatomas atlikus kraujo tyrimus).

Reti: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių

- širdies raumens uždegimas;
- galvos smegenų uždegimas;
- generalizuota miastenija – tai liga, galinti sukelti raumenų silpnumą;
- po galvos smegenimis esančios liaukos (hipofizės) uždegimas;
- padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje – tai gali būti kasos uždegimo požymis (nustatomas atlikus kraujo tyrimus).

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš minėtų šalutinių efektų arba jeigu jie pasunkėtų, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tecentriq

Sveikatos priežiūros specialistai Tecentriq laikys ligoninėje arba gydymo įstaigoje. Vaisto laikymo sąlygos yra tokios:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir ant flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Praskiestą tirpalą galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje arba 8 valandas kambario temperatūroje.
- Nevartokite šio vaisto, jei tirpalas drumstas, pakitusi jo spalva arba jame pastebite dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Likusius nenaudojamus vaistus išmes sveikatos priežiūros specialistas. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tecentriq sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra atezolizumabas. Viename mililitre koncentrato yra 60 mg atezolizumabo. Kiekviename 20 ml tūrio flakone yra 1 200 mg atezolizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, ledinė acto rūgštis, sacharozė, polisorbatas 20 ir injekcinis vanduo.

Tecentriq išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tecentriq yra koncentratas infuziniam tirpalui. Tai skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas skystis.

Tecentriq tiekiamas pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 1 stiklo flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(ara Renju Unit)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2018 m. balandžio mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Skiedimo instrukcijos

Iš flakono reikia ištraukti dvidešimt mililitrų Tecentriq koncentrato ir jį praskiesti 250 ml tūrio PVC, polietileno (PE) arba poliolefino infuziniame maišelyje, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Praskiedus viename mililitre gauto tirpalo turi būti maždaug 4,4 mg Tecentriq (1 200 mg/270 ml). Maišelį reikia švelniai pavartyti, kad tirpalas susimaišytų ir būtų išvengta putų susidarymo. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant.

Parenteriniu būdu skiriamus vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti, ar juose nėra matomų dalelių ir ar nepakitusi jų spalva. Jeigu pastebima dalelių arba pakitusi tirpalo spalva, tirpalo vartoti negalima.

Nebuvo pastebėta nesuderinamumo tarp Tecentriq ir intraveninių maišelių su kontaktiniais paviršiais, sudarytais iš polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE) ar poliolefino (PO). Be to, nebuvo pastebėta nesuderinamumo su intraveninių sistemų filtrų membranomis, pagamintomis iš polietersulfono ar polisulfono, infuzijos sistemomis ir kitomis infuzijai atlikti reikalingomis priemonėmis, pagamintomis iš PVC, PE, polibutadieno ar polieteruretano. Intraveninių sistemų filtrų membranų naudojimas neprivalomas.

Praskiestas tirpalas

Nustatyta, kad paruoštas tirpalas fiziškai ir chemiškai išlieka stabilus ne ilgiau kaip 24 valandas, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, ar 24 valandas, laikant ne aukštesnėje kaip 30 °C.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą būtina suvartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas infuzinis tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas, bet paprastai turėtų būti laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, ar 8 valandas, laikant kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C).

Vartojimo metodas

Tecentriq skirtas leisti į veną. Draudžiama Tecentriq į veną suleisti greitai arba iš karto. Pradinę Tecentriq dozę būtina sulašinti per 60 minučių. Jeigu pirmoji infuzija buvo gerai toleruojama, visas kitas infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.