

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecentriq 1200 mg infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 20 ml kontsentraadi viaal sisaldab 1200 mg atesolizumabi*.

Pärast lahjendamist (vt lõik 6.6) sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 4,4 mg atesolizumabi.

*Atesolizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes toodetud Fc-modifikatsiooniga humaniseeritud IgG1 tüüpi programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-L1) vastane monoklonaalne antikeha.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tecentriq on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalne kartsinoomi monoteeraapiaks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevat platinapreparaati sisaldavat kemoteeraapiat või kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu (vt lõik 5.1).

Tecentriq on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi monoteeraapiaks täiskasvanud patsientidel pärast eelnevat kemoteeraapiat. EGFR-i aktiveeriva mutatsiooniga või ALK-positiivse kasvaja mutatsiooniga patsiendid peaksid enne Tecentriq'uga ravi alustamist saama ka suunatud ravi (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Tecentriq'uga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

Annustamine

Tecentriq'u soovitatav annus on 1200 mg intravenoosselt iga kolme nädala järel.

Ravi kestus

Tecentriq-ravi on soovitatav jätkata kuni kliinilise toime kadumise (vt lõik 5.1) või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni.

Hilinenud või unustatud annused

Kui Tecentriq'u ettenähtud annus jääb manustamata, tuleb see manustada niipea kui võimalik; ei ole soovitatav oodata järgmise ettenähtud annuseni. Tuleb kohandada manustamisskeemi, et säilitada 3-nädalane intervall annuste vahel.

Annuse muutmine ravi ajal

Tecentriq'u annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Annuse edasilükkamine või ravi lõpetamine (vt ka lõigud 4.4 ja 4.8)

Tabel 1: Annuse muutmise soovitusel kirjeldatud kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
Pneumoniit	2. raskusaste	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	3. või 4. raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Hepatiit	2. raskusaste: (ALAT-i või ASAT-i aktiivsus > 3...5 x kõrgem normivahemiku ülempiirist [upper limit of normal, ULN] või vere bilirubiinisaldus > 1,5...3 x ULN)	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	3. või 4. raskusaste: (ALAT või ASAT > 5 x ULN või vere bilirubiinisaldus > 3 x ULN)	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Koliit	2. või 3. raskusastme kõhulahtisus (≥ 4 istet ööpäevas rohkem kui enne ravi) või sümpomaatiline koliit	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	4. raskusastme kõhulahtisus või koliit (eluohtlik; näidustatud kiire sekkumine)	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.

Kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
Hüpötüreos või hüpertüreos	Sümptomaatiline	Katkestada ravi Tecentriq'uga. <u>Hüpötüreos:</u> Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid on kilpnäärme asendusraviga kontrolli all ja TSH sisaldus väheneb. <u>Hüpertüreos:</u> Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid on kilpnäärme ravimiga kontrolli all ja kilpnäärme talitus paraneb.
Neerupealiste puudulikkus	Sümptomaatiline	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid paranevad 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga stabiilne.
Hüpfüsiit	2. või 3. raskusaste	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid paranevad 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga stabiilne.
	4. raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
1. tüüpi melliitdiabeet	3. või 4. raskusastme hüperglükeemia (paastuglükoos > 250 mg/dl või 13,9 mmol/l)	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui insuliini asendusraviga on saavutatud metaboolne kontroll.
Infusiooniga seotud reaktsioonid	1. või 2. raskusaste	Vähendada infusioonikiirust või katkestada infusioon. Ravi võib uuesti alustada pärast kõrvaltoime taandumist.
	3. või 4. raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Lööve	3. raskusaste	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui lööve on taandunud ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	4. raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.

Kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
Müasteeniline sündroom/myasthenia gravis, Guillain-Barré sündroom ja meningoentsefaliit	Kõik raskusastmed	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Pankreatiit	3. või 4. raskusastme seerumi amülaasi- või lipaasisalduse suurenemine (> 2 x ULN) või 2. või 3. raskusastme pankreatiit	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui seerumi amülaasi- ja lipaasisaldus väheneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 või pankreatiidi sümptomid on taandunud ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	4. raskusastme pankreatiit või mis tahes raskusastme korduv pankreatiit	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.

Märkus: toksilisuse raskusastmed on kooskõlas Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide versiooniga 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0* NCI-CTCAE v.4).

Tecentriq-ravi tuleb alaliselt lõpetada:

- 4. raskusastme kõrvaltoimete korral, välja arvatud endokrinopaatid, mis on hormoonasendusraviga kontrolli all;
- mis tahes korduva ≥ 3. raskusastme kõrvaltoime korral;
- kui raviga seotud kõrvaltoime ei taandu raskusastmeni 0 või 1 12 nädala jooksul pärast kõrvaltoime avaldumise kuupäeva;
- kui raviga seotud kõrvaltoime raviks on vajalik kortikosteroid annuses > 10 mg prednisooni või ekvivalenti ööpäevas peale 12 nädala möödumist kõrvaltoime avaldumise kuupäevast.

Tecentriq-ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi teabekaart ja teavitada neid Tecentriq'uga seotud riskidest (vt ka pakendi infoleht).

Patsientide erirühmad

Lapsed

Tecentriq'u ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole 65-aastastel ja vanematel patsientidel vaja Tecentriq'u annust muuta.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidelt saadud andmed on liiga vähesed, et teha järeldusi antud patsientide kohta.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge maksakahjustusega patsientidel vaja annust muuta. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Tecentriq'u kasutamist uuritud (vt lõik 5.2).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sooritusvõime skoor ≥ 2
Mittväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer* NSCLC) ja teise valiku uroteliaalse kartsinoomi (*urothelial carcinoma* UC) kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid ECOG sooritusvõime skooriga ≥ 2 (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Manustamisviis

Tecentriq'ut manustatakse intravenoosse infusioonina. Ravimit ei tohi manustada intravenoosse süsti või boolusena.

Tecentriq'u algannus tuleb manustada 60 minuti jooksul. Kui esimene infusioon on hästi talutav, võib kõik järgnevad infusioonid manustada 30 minuti jooksul.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise ja käsitlemise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus atesolizumabi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavust, tuleb manustatud preparaadi kaubanduslik nimetus ja partii number registreerida (või märkida) selgelt patsiendi kaarti.

Enamus atesolizumab-ravi ajal ilmnenud kõrvaltoimeid olid pöörduvad ravi katkestamise või kortikosteroidravi ja/või toetava ravi alustamise järgselt. Täheldatud on rohkem kui ühte elundsüsteemi haaravaid immuunsüsteemi kõrvaltoimeid. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed võivad ilmned pärast atesolizumabi viimase annuse manustamist.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb teostada põhjalik hindamine etioloogia kinnitamiseks või muude põhjuste välistamiseks. Kõrvaltoime raskusastme põhjal tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja manustada kortikosteroide. Kõrvaltoime taandumisel ≤ 1 . raskusastmeni tuleb kortikosteroidi annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Kliinilistest uuringutest piiratud hulgal saadud andmete põhjal patsientide kohta, kellel immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ei allunud süsteemsele kortikosteroidravile, võib kaaluda teiste süsteemsete immunosuppressantide manustamist.

Ravi atesolizumabiga tuleb alaliselt lõpetada mis tahes 3. raskusastme immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime korral, mis kordub, ning 4. raskusastme immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete korral, välja arvatud endokrinopaatiad, mis on hormoonasendusraviga kontrolli all (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud pneumoniidi juhte, sealhulgas surmaga lõppenud juhte (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes.

Ravi atesolizumabiga tuleb katkestada 2. raskusastme pneumoniidi tekkimisel ja alustada ravi 1...2 mg/kg/ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. Kui sümptomid taanduvad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui pneumoniit paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 3. või 4. raskusastme pneumoniidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud hepatiidi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hepatiidi nähtude ja sümptomite suhtes.

Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsust ja bilirubiinisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist, regulaarselt atesolizumab-ravi ajal ja vastavalt kliinilisele vajadusele.

Ravi atesolizumabiga tuleb katkestada, kui 2. raskusastme kõrvalekalded (ALAT või ASAT $> 3...5 \times \text{ULN}$ või vere bilirubiinisaldus $> 1,5...3 \times \text{ULN}$) püsib üle 5...7 päeva. Tuleb alustada ravi 1...2 mg/kg/ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. Kui kõrvaltoime paraneb raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul.

Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui maksafunktsiooni näitajad paranevad 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 3. või 4. raskusastme kõrvalekallete korral (ALAT või ASAT $> 5,0 \times \text{ULN}$ või vere bilirubiinisaldus $> 3 \times \text{ULN}$) tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud kõhulahtisuse või koliidi juhte (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes.

Ravi atesolizumabiga tuleb katkestada 2. või 3. raskusastme kõhulahtisuse (iste sageduse suurenemine ≥ 4 iste võrra ööpäevas võrreldes ravieelsega) või koliidi (sümptomaatiline) tekkimisel. Kui 2. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi sümptomid püsivad üle 5 päeva või korduvad, tuleb alustada ravi 1...2 mg/kg/ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. 3. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb alustada ravi intravenoossete kortikosteroididega (1...2 mg/kg/ööpäevas metüülprednisooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel tuleb alustada ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg/ööpäevas. Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 4. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral (eluohtlik; näidustatud on kohene sekkumine) tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatid

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud hüpotüreooosi, hüpertüreooosi, neerupealiste puudulikkust, hüpofüüsi ja I tüüpi mellitidiabeeti, sealhulgas diabeetilist ketoatsidoosi (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida endokrinopaatiate kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Kilpnäärmetalitlust tuleb kontrollida enne atesolizumabiga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Patsientidel, kellel esinevad ravieelselt kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni analüüsides, tuleb kaaluda sobivat ravi.

Asümptomaatilised patsiendid, kellel esinevad kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni testides, võivad atesolizumabi saada. Sümpomaatilise hüpotüreooosi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada vajadusel asendusravi kilpnäärmehormoonidega. Isoleeritud hüpotüreooosi korral võib kasutada asendusravi ilma kortikosteroidideta. Sümpomaatilise hüpertüreooosi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja vajadusel alustada ravi türeostaatilise ravimiga. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui sümptomid on kontrolli all ja kilpnäärmetalitlus paraneb.

Sümpomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi intravenoossete kortikosteroididega (1...2 mg/kg/ööpäevas metüülprednisooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg/ööpäevas. Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga (kui see on vajalik) stabiilne.

2. või 3. raskusastme hüpfüsiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi intravenoosete kortikosteroididega (1...2 mg/kg/ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti) ning vajadusel hormoonasendusravi. Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg/ööpäevas. Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga (kui see on vajalik) stabiilne. 4. raskusastme hüpfüsiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

I tüüpi melliitdiabeedi korral tuleb alustada ravi insuliiniga. ≥ 3 . raskusastme hüperglükeemia korral (paastuglukoos > 250 mg/dl või 13,9 mmol/l) tuleb ravi atesolizumabiga katkestada. Ravi võib uuesti alustada, kui insuliini asendusraviga on saavutatud metaboolne kontroll.

Immuunsüsteemiga seotud meningoentsefaliit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud meningoentsefaliiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida meningiidi või entsefaliidi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes.

Mis tahes raskusastme meningiidi või entsefaliidi tekkimisel tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. Alustada tuleb ravi intravenoosete kortikosteroididega (1...2 mg/kg/ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg/ööpäevas.

Immuunsüsteemiga seotud neuropaatiad

Atesolizumabi saavatel patsientidel on täheldatud müasteenilise sündroomi/*myasthenia gravis*'e või Guillain-Barré sündroomi teket, mis võib olla eluohtlik. Patsiente tuleb jälgida motoorse või sensoorse neuropaatia sümptomite suhtes.

Mis tahes raskusastme müasteenilise sündroomi/*myasthenia gravis*'e või Guillain-Barré sündroomi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. Kaaluda ravi alustamist süsteemsete kortikosteroididega (annuses 1...2 mg/kg/ööpäevas prednisooni või ekvivalenti).

Immuunsüsteemiga seotud pankreatiit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud pankreatiiti, kaasa arvatud seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ägedale pankreatiidile viitavate nähtude ja sümptomite suhtes.

≥ 3 . raskusastme seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemise ($> 2 \times$ ULN) või 2. või 3. raskusastme pankreatiidi tekkimisel tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi intravenoosete kortikosteroididega (1...2 mg/kg/ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg/ööpäevas. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui seerumi amülaasi- ja lipaasisaldus väheneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 või pankreatiidi sümptomid on paranenud ning kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 4. raskusastme pankreatiidi või mis tahes raskusastme korduva pankreatiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8).

1. või 2. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb infusiooniirust vähendada või ravi katkestada. 3. või 4. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. 1. või 2. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonidega patsiendid võivad ravi atesolizumabiga jätkata hoolika jälgimise tingimustes; kaaluda võib premedikatsiooni antipüreetikumi või antihistamiinidega.

Kliinilistest uuringutest väljajäetud patsiendid

Kliinilistest uuringutest jäeti välja järgmiste haigustega patsiendid: anamneesis autoimmuunhaigus, pneumoniit, aktiivsed ajumetastaasid, HIV, B- või C-hepatiit. Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellele oli 28 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante (vt lõik 5.1).

Uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel ravieelne sooritusvõime skoor oli ≥ 2 (välja arvatud uuringu GO29293 [IMvigor210] kohort 1, kuhu kaasati uroteliaalse kartsinoomiga patsiendid, kellele ravi tsisplatiiniga oli sobimatu ja lubatud oli ravieelne sooritusvõime skoor ≥ 2) (vt lõik 5.1).

Andmete puudumise tõttu peab atesolizumabi nendel patsientidel kasutama ettevaatusega pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist iga patsiendi puhul.

Atesolizumabi kasutamine eelnevalt ravimata uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu

Uuringu IMvigor210 kohordi 1 populatsiooni ravieelsed ja prognostilised haigustunnused olid üldiselt võrreldavad patsientidega, kellele tsisplatiinravi peetakse sobimatuks, kuid sobilik on karboplatiini sisaldav kombineeritud keemiaravi. Puuduvad piisavad andmed patsientide alarühma kohta, kellele igasugune keemiaravi on sobimatu; seetõttu peab atesolizumabi nendel patsientidel kasutama ettevaatusega pärast võimaliku riski ja kasu suhte hoolikat individuaalset hindamist.

Patsiendi teabekaart

Kõik Tecentriq-ravi määravad arstid peavad olema tuttavad arstile mõeldud teabe ja ravijuhistega. Raviarst peab patsiendiga arutama Tecentriq-raviga seotud riske. Patsiendile antakse patsiendi teabekaart, mida tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atesolizumabiga ei ole nõuetekohaseid ravimite farmakokineetiliste koostoimete uuringuid läbi viidud. Kuna atesolizumab elimineeritakse vereringest katabolismi teel, ei ole metaboolseid koostoimeid oodata.

Enne atesolizumabiga ravi alustamist tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamist, sest need võivad mõjutada atesolizumabi farmakodünaamilist toimet ja efektiivsust. Kuid süsteemseid kortikosteroidide või teisi immunosupressante võib kasutada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raviks pärast atesolizumab-ravi alustamist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid atesolizumab-ravi ajal ja 5 kuud pärast ravi lõppu.

Rasedus

Atesolizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Atesolizumabiga ei ole arengu- ega reproduktsiooniuringuid läbi viidud. Loomkatsed on näidanud, et PD-L1/PD-1 raja inhibeerimine hiire tiinuse mudelites võib viia areneva loote immuunsüsteemiga seotud äratõukeni, mis lõpeb loote surmaga (vt lõik 5.3). Need tulemused näitavad ravimi toimemehhanismil põhinevat võimalikku riski, et atesolizumabi manustamine raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustust, sh abortide või surnultsündide esinemissageduse suurenemist.

Inimese immunoglobuliin G1 (IgG1) läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri ja atesolizumab on IgG1; seetõttu võib atesolizumab üle kanduda emalt lootele.

Atesolizumabi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi atesolizumabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas atesolizumab eritub rinnapiima. Atesolizumab on monoklonaalne antikeha, mille puhul on oodata sisaldust ternespiimas ja järgnevat väikest sisaldust rinnapiimas. Ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Tecentriq'uga, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Atesolizumabi võimaliku toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Atesolizumabiga ei ole reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud, kuid 26-nädalase korduvtoksilisuse uuringu põhjal oli atesolizumabil toime menstruaaltsükklitele hinnanguliste AUC väärtuste juures, mis olid ligikaudu 6 korda suuremad väärtustest, mis saavutatakse soovitatava annuse kasutamisel, ning see toime oli pöörduv (vt lõik 5.3). Puudus mõju meeste reproduktiivorganitele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tecentriq mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Väsimusega patsientidel on soovitatav mitte juhtida autot ega töötada masinatega kuni sümptomite taandumiseni (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Tecentriq'u ohutus põhineb 2160-lt metastaatilise UC ja NSCLC-ga patsiendilt saadud koondandmetel. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (35,4%), söögiisu vähenemine (25,5%), iiveldus (22,9%), hingeldus (21,8%), kõhulahtisus (18,6%), lööve (18,6%), palavik (18,3%), oksendamine (15,0%), liigesvalu (14,2%), asteenia (13,8%) ja sügelus (11,3%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi. Kasutatud on järgmisi esinemissageduse kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Kliinilistes uuringutes Tecentriq'uga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Sage	Ülitundlikkus
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	hüpötüreos ^a , hüpertüreos ^b
Aeg-ajalt	melliitdiabeet ^c , neerupealiste puudulikkus ^d
Harv	Hüpfüsiit
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	söögiisu vähenemine
Sage	hüpokaleemia, hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Guillain-Barré sündroom ^e , mitteinfektsioosne meningiit ^f
Harv	mitteinfektsioosne entsefaliit ^g , müasteeniline sündroom ^h
Vaskulaarsed häired	
Sage	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Hingeldus
Sage	pneumoniit ⁱ , hüpoksia, ninakinnisus
Seedetrakti häired	
Väga sage	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
Sage	kõhuvalu, koliit ^j , düsfaagia
Aeg-ajalt	pankreatiit ^k , lipaasisalduse suurenemine
Harv	amülaasisalduse suurenemine
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	ASAT-i aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt	hepatiit ^l
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve ^m , sügelus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Liigesvalu
Sage	lihas-skeleti valu

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	palavik, väsimus, asteenia
Sage	infusiooniga seotud reaktsioon, gripitaoline haigus, külmavärinad

^a Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: hüpotüreosis, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, türeoidiit, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres, müksödeem, kõrvalekalded kilpnäärme funktsiooni analüüsides, äge türeoidiit, türoksiinisalduse vähenemine.

^b Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: hüpertüreosis, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, türeoidiit, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres, endokriinne oftalmopaatia, eksoftalm, kõrvalekalded kilpnäärme funktsiooni analüüsides, äge türeoidiit, türoksiinisalduse vähenemine.

^c Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: melliiidiabeet ja I tüüpi melliiidiabeet.

^d Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: neerupealiste puudulikkus, primaarne neerupealiste puudulikkus ja Addisoni tõbi.

^e Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: Guillain-Barré sündroom ja demüeliniseeriv polüneuropaatia

^f Hõlmab meningiidi teateid.

^g Hõlmab entsefaliidi teateid.

^h Kirjeldatud muudes kui metastaatilise UC ja NSCLC-ga patsientide uuringutes. Esinemissagedus põhineb ravimi kasutamisel 6000 patsiendil kõigis atesolizumabi kliinilistes uuringutes.

ⁱ Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: pneumoniit, kopsu infiltratsioon, bronholiit, interstitsiaalne kopsuhaigus, kiirituspneumoniit.

^j Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: koliit, autoimmuunne koliit, isheemiline koliit, mikroskoopiline koliit.

^k Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: pankreatiit ja äge pankreatiit.

^l Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: autoimmuunne hepatiit, hepatiit, äge hepatiit.

^m Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: akne, ekseem, erüteem, silmalau erüteem, multiformne erüteem, eksfoliatiivne lööve, silmalau lööve, follikuliit, furunkul, dermatiit, akneformne dermatiit, allergiline dermatiit, bulloosne dermatiit, eksfoliatiivne dermatiit, ravimlööve, palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom, lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, papuloskvamooosne lööve, sügelev lööve, pustuloosne lööve, seborroiline dermatiit, naha eksfoliatsioon, nahakahjustus, nahahaavand, toksiline nahalööve.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevalt on kirjeldatud kliinilistes uuringutes atesolizumabi kasutamisel esinenud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid (vt lõik 5.1). Nende kõrvaltoimete puhul ettenähtud tegutsemisjuhiseid on kirjeldatud lõikudes 4.2 ja 4.4.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Pneumoniit tekkis 3,1%-l (68/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. 68 patsiendi hulgas täheldati ühte surmajuhtu. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 3,5 kuud (vahemik 3 päeva kuni 20,5 kuud). Kestuse mediaan oli 1,5 kuud (vahemik 0 päeva kuni 15,1+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Pneumoniidi tõttu lõpetas atesolizumab-ravi 10 patsienti (0,5%). Pneumoniidi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada 1,6%-l (34/2160) atesolizumabi saanud patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Hepatiit tekkis 0,3%-l (7/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 1,1 kuud (vahemik 9 päeva kuni 7,9 kuud). Kestuse mediaan oli 1 kuu (vahemik 9 päeva kuni 1,9+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Hepatiidi tõttu lõpetas atesolizumab-ravi 2 patsienti (< 0,1%). Hepatiidi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada 0,2%-l (5/2160) atesolizumabi saanud patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Koliit tekkis 1,1%-l (23/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4 kuud (vahemik 15 päeva kuni 15,2 kuud). Kestuse mediaan oli 1,4 kuud (vahemik 3 päeva kuni 17,8+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Koliidi

tõttu lõpetas atesolizumab-ravi 5 patsienti (0,2%). Koliidi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada 0,5%-l (10/2160) atesolizumabi saanud patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Hüpotüreooos tekkis 4,7%-l (101/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,5 kuud (vahemik 15 päeva kuni 31,3 kuud). Hüpertüreooos tekkis 1,7%-l (36/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 3,5 kuud (vahemik 21 päeva kuni 31,3 kuud).

Neerupealiste puudulikkus tekkis 0,3%-l (7/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,7 kuud (vahemik 3 päeva kuni 19 kuud). Neerupealiste puudulikkuse tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada 0,3%-l (6/2160) atesolizumabi saanud patsientidest.

Hüpfüsiit tekkis < 0,1%-l (1/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. Avaldumiseni kulunud aja mediaan sellel patsiendil oli 13,7 kuud.

Melliitdiabeet tekkis 0,3%-l (6/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. Avaldumiseni kulunud aeg oli 3 päeva kuni 6,5 kuud. Melliitdiabeedi tõttu lõpetas atesolizumab-ravi 1 patsient (< 0,1%).

Immuunsüsteemiga seotud meningoentsefaliit

Meningiit tekkis 0,1%-l (3/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. Avaldumiseni kulunud aeg oli 15...16 päeva. Kõik kolm patsienti vajasis ravi kortikosteroididega ja lõpetasid ravi atesolizumabiga.

Entsefaliit tekkis < 0,1%-l (2/2160) patsientidest. Avaldumiseni kulunud aeg oli 14...16 päeva. Entsefaliidi tõttu lõpetas atesolizumab-ravi 1 patsient (< 0,1%). Entsefaliidi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada < 0,1%-l (1/2160) atesolizumabi saanud patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud neuropaatiad

Guillain-Barré sündroom ja demüeliniseeriv polüneuropaatia tekkisid 0,2%-l (5/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 7 kuud (vahemik: 18 päeva kuni 8,1 kuud). Kestuse mediaan oli 4,6 kuud (0+ päeva kuni 8,3+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Guillain-Barré sündroomi tõttu lõpetas atesolizumab-ravi 1 patsient (< 0,1%). Guillain-Barré sündroomi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada < 0,1%-l (2/2160) atesolizumabi saanud patsientidest.

Müasteeniline sündroom

Myasthenia gravis tekkis < 0,1%-l (4/6000) patsientidest kõikides erinevate kasvajatüüpide korral läbi viidud atesolizumabi kliinilistes uuringutes. Avaldumiseni kulunud ajavahemik oli 20 päevast 4 kuuni. Kõik neli patsienti lõpetasid ravi atesolizumabiga. Müasteenilise sündroomi/*myasthenia gravis*'e tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada < 0,1%-l (3/6000) atesolizumabi saanud patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud pankreatiit

Pankreatiit, sealhulgas amülaasi- ja lipaasisisalduse suurenemine tekkis 0,5%-l (10/2160) patsientidest, kes said atesolizumabi metastaatilise UC ja NSCLC raviks. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,5 kuud (vahemik: 9 päeva kuni 16,9 kuud). Kestuse mediaan oli 19 päeva (vahemik 3 päeva kuni 11,2+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Pankreatiidi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada < 0,1%-l (2/2160) atesolizumabi saanud patsientidest.

Immunogeensus

Uuringus IMvigor210 oli 43,9%-l patsientidest positiivne atesolizumabi vastaste antikehade (ATAd) leid ühel või enamal ravimi manustamise järgsel ajamomendil. Uuringus OAK (GO28915) oli ravist tingitud ATA esinemus 30,4%. Üldiselt ei tundunud ATA positiivsusel olevat kliiniliselt olulist mõju farmakokineetikale, efektiivsusele või ohutusele.

Puuduvad andmed neutraliseerivate antikehade võimaliku toime kohta järelduste tegemiseks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Atesolizumabi üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolega jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: **ei ole veel omistatud**

Toimemehhanism

Programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-L1) võib olla ekspresseeritud kasvajarakkudel ja/või kasvajat infiltrreerivatel immuunrakkudel ning see võib soodustada kasvajakavastase immuunvastuse inhibeerimist kasvaja mikrokeskkonnas. PD-L1 seondumine T-rakkudel ja antigeeni esitlevatel rakkudel leiduvate PD-1 ja B7.1 retseptoritega pärsib tsütotoksiliste T-rakkude aktiivsust, T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide tootmist.

Atesolizumab on Fc-modifikatsiooniga humaniseeritud immunoglobuliin G1 (IgG1) monoklonaalne antikeha, mis seondub otseselt PD-L1-ga, blokeerides selle interakteerumist PD-1 ja B7.1 retseptoritega. Selle tulemusel lõpeb PD-L1/PD-1 vahendatud immuunvastuse inhibeerimine, sh reaktiveerub kasvajakavastane immuunvastus, kutsumata esile antikehast sõltuvat tsellulaarset tsütotoksilisust. Atesolizumab ei mõjuta PD-L2/PD-1 interaktsioone, lubades PD-L2/PD-1 vahetatud inhibeerivatel signaalidel püsida.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ravi kestus

Eelnevalt ravimata patsientidel on ravi Tecentriq'uga lubatud kuni haiguse progresseerumiseni. Olulistes uuringutes eelnevalt ravitud patsientidel oli ravi Tecentriq'uga lubatud kuni kliinilise toime kadumiseni. Kliinilist toimet määratleti järgmiste kriteeriumide alusel:

- puuduvad haiguse selgele progresseerumisele viitavad sümptomid ja nähud (sealhulgas laboratoorsete väärtuste halvenemine [nt esmakordselt tekkinud või süvenev hüperkaltseemia]);
- ECOG sooritusvõime ei ole halvenenud;
- puudub kasvaja progresseerumine olulistes anatoomilistes paikmetes (nt leptomeningeaalne haigus), mida ei ole võimalik kergesti ravida või stabiliseerida uuringuplaanis lubatud meditsiiniliste sekkumistega enne ravimi korduvat manustamist;
- uurija hinnangul tõendatud kliiniline kasu.

Uroteliaalne kartsinoom

IMvigor211 (GO29294): randomiseeritud uuring lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi

III faasi avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud uuring (IMvigor211) viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes keemiaraviga (uurija valikul vinfluniin, dotsetakseel või paklitakseel) lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsientidel, kelle haigus progresseerus platinapreparaati sisaldava raviskeemi saamise ajal või pärast seda. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis autoimmuunhaigus, aktiivsed või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid, kellele oli 28 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosuppressante. Kasvaja hindamised tehti iga 9 nädala järel esimese 54 nädala jooksul ja seejärel iga 12 nädala tagant. Kasvajaproove hinnati prospektiivselt PD-L1 ekspressiooni suhtes kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel ning tulemusi kasutati PD-L1 ekspressiooni alarühmade määramiseks järgnevalt kirjeldatud analüüsideks.

Uuringusse kaasati kokku 931 patsienti. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas atesolizumabi või keemiaravi. Randomiseerimine stratifitseeriti keemiaravi (vinfluniin vs. taksaan), PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel (< 5% vs. ≥ 5%), prognostiliste riskifaktorite arvu (0 vs. 1...3) ja maksametastaaside (jah vs. ei) järgi. Prognostilisteks riskifaktoriteks olid eelmisest keemiaravist kulunud aeg < 3 kuud, ECOG sooritusvõime skoor > 0 ja hemoglobiinisisaldus < 10 g/dl.

Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel. Annuse vähendamine ei olnud lubatud. Patsiente raviti kuni kliinilise toime kadumiseni, mida hindas uurija, või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Vinfluniini manustati annuses 320 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Paklitakseeli manustati annuses 175 mg/m² intravenoosse infusiooni teel 3 tunni jooksul iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Dotsetakseeli manustati annuses 75 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Kõikide ravi saanud patsientide seas oli ravi kestuse mediaan 2,8 kuud atesolizumabi rühmas, 2,1 kuud vinfluniini ja paklitakseeli rühmades ning 1,6 kuud dotsetakseeli rühmas.

Esmase analüüsi populatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 67 aastat (vahemik: 31...88) ja 77,1% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (72,1%), 53,9% keemiaravi rühma patsientidest said vinfluniini, 71,4%-l patsientidest oli vähemalt üks halb prognostiline riskifaktor ja 28,8%-l esinesid ravieelselt maksametastaasid. Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (45,6%) või 1 (54,4%). Kusepõis oli esmane kasvajapaige 71,1%-l patsientidest ning 25,4%-l patsientidest oli ülemiste kuseteede uroteliaalne kartsinoom. 24,2% patsientidest olid saanud ainult ühte eelnevat platinapreparaati sisaldavat adjuvant- või neoadjuvantravi ja kelle haigus oli progresseerunud 12 kuu jooksul.

Uuringu IMvigor211 esmane efektiivsuse tulemusnäitaja on üldine elulemus (*overall survival*, OS). Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad, mida hindas uurija RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) v1.1 alusel, on objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR). Võrdlusi OS-i suhtes ravirühma ja kontrollrühma vahel IC2/3, IC1/2/3 ja ITT (*intention-to-treat*, st kõik osalejad) populatsioonides testiti hierarhilist fikseeritud järjestusega protseduuri kasutades, mis põhines stratifitseeritud logaritmilise astaktesti 5% kahepoolisel nivool järgmiselt: 1. etapp) IC2/3 populatsioon; 2. etapp) IC1/2/3 populatsioon; 3. etapp) kõiki osalejaid hõlmav populatsioon. OS-i tulemusi teise ja kolmanda etapi kohta sai vormikohaselt statistilise olulisuse suhtes testida ainult juhul, kui eelneva etapi tulemus oli statistiliselt oluline.

Elulemuse järelkontrolli mediaan on 17 kuud. Uuringu IMvigor211 esmane analüüs ei saavutanud esmast OS-i tulemusnäitajat. Atesolizumabi puhul ei demonstreeritud statistiliselt olulist elulemuse kasu võrreldes keemiaraviga eelnevalt ravitud, lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel. Vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud hierarhilise testimise järjekorrale testiti esimesena IC2/3 populatsiooni OS-i riskitiheduste suhtega (HR) 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21; OS mediaan oli vastavalt 11,1 vs 10,6 kuud vastavalt atzolizumabi ja kemoteraapia puhul). Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus oli 0,41 ja seetõttu loetakse antud populatsioonis saadud tulemused statistiliselt mitteolulisteks. Selle tulemusena ei teostatud OS-i kohta statistilise olulisuse vormikohaseid teste IC1/2/3 või kõigi osalejate populatsioonis ning nende analüüside tulemused loetakse uurimuslikeks. Tabelis 3 on toodud kokkuvõtte põhilistest tulemustest kõigi osalejate populatsioonis. OS-i Kaplan-Meieri kõverad kõigi osalejate populatsioonis on esitatud joonisel 1.

Tabel 3: Uuringu IMvigor211 efektiivsusandmete kokkuvõte

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Atesolizumab	Keemiaravi
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja		
Üldine elulemus		
Kõik osalejad	n=467	n=464
Surmade arv (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifitseeritud [‡] riskitiheduste suhe (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
p-väärtus ^{**}	0,0378	
12 kuu OS (%)*	39,2%	32,4%
Teisesed ja uurivad tulemusnäitajad		
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)		
Kõik osalejad*	n=467	n=464
Juhtumite arv (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
Uurija hinnatud ORR (RECIST v1.1)		
Kõik osalejad	n=462	n=461
Kinnitatud ravivastuse saavutanute arv (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Täielike ravivastuste arv (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Osaliste ravivastuste arv (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Stabiilne haigus	92 (19,9%)	162 (35,1%)
Uurija hinnatud DOR (RECIST v1.1)		
Kõik osalejad	n=62	n=62
Mediaan kuudes ^{***}	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; IC = kasvajat infiltrerivad immuunrakud; ORR = objektiivse ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtumorite korral v1.1.

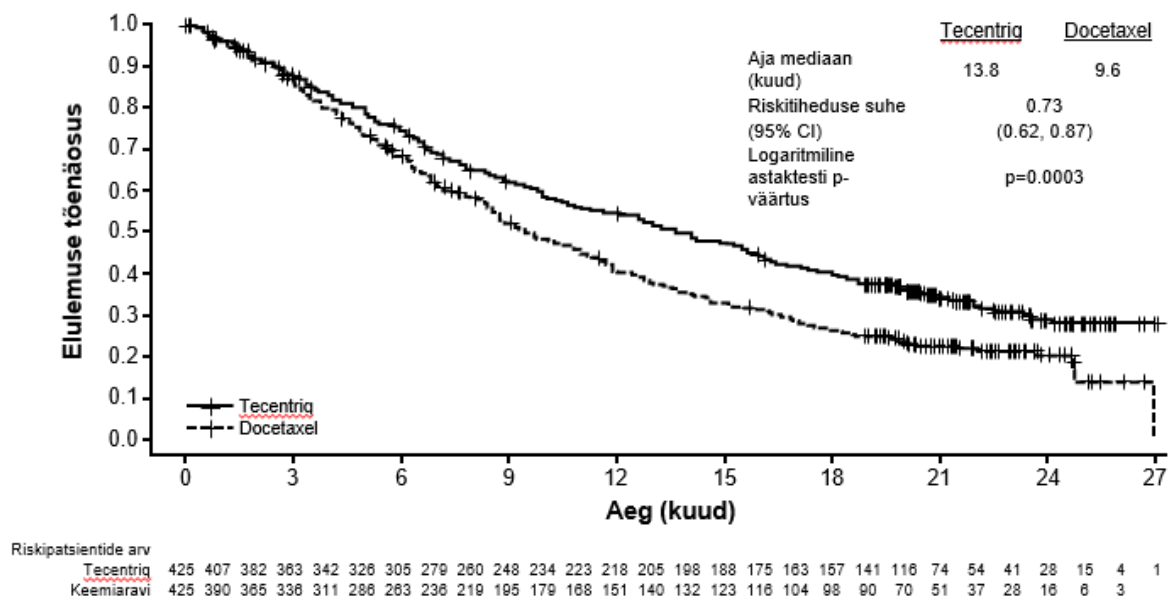
* Põhineb Kaplan-Meieri hinnangul

‡ Stratifitseeritud keemiaravi (vinfluniin vs. taksaan), staatuse järgi IC-del (< 5% vs. ≥ 5%), prognostiliste riskifaktorite arvu (0 vs. 1...3) ja maksametastaaside (jah vs. ei) järgi.

** Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil; esitatud ainult kirjeldavatel eesmärkidel; vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi hierarhiale ei saa OS-i analüüsi p-väärtust kõigi osalejate populatsioonis pidada statistiliselt oluliseks.

*** Ravivastused püsisid 63%-l ravile reageerinutest atesolizumabi rühmas ja 21%-l ravile reageerinutest keemiaravi rühmas.

Joonis 1: Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): ühe uuringuharuga uuring eelnevalt ravimata uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu, ja eelnevalt keemiaravi saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel

II faasi mitmekeskuseline rahvusvaheline kahe kohordi ja ühe uuringuharuga kliiniline uuring IMvigor210 viidi läbi lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga (nimetatakse ka uroteliaalseks põievähiks) patsientidel.

Uuringusse kaasati kokku 438 patsienti ja uuringus oli kaks patsientide kohorti. Kohorti 1 kuulusid eelnevalt ravimata lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsiendid, kellele tsisplatiini sisaldav kemoterapia oli sobimatu või kellel oli haigus progresseerunud vähemalt 12 kuud pärast ravi platinapreparaati sisaldava neoadjuvantse või adjuvantse kemoterapia skeemiga. Kohorti 2 kuulusid patsiendid, kes said lokaalselt levinud või metastaatilise UC ravi vähemalt ühe platinapreparaati sisaldava kemoterapia skeemiga või kellel tekkis haiguse progresseerumine 12-kuulise ravi jooksul platinapreparaati sisaldava neoadjuvantse või adjuvantse kemoterapia skeemiga.

Kohordis 1 said 119 patsienti ravi atesolizumabiga annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala jooksul kuni haiguse progresseerumiseni. Vanuse mediaan oli 73 aastat. Enamik patsiente olid mehed (81%) ja valge rassi esindajad (91%).

Kohorti 1 kuulus 45 patsienti (38%) ECOG sooritusvõime skooriga 0, 50 patsienti (42%) ECOG sooritusvõime skooriga 1 ja 24 patsienti (20%) ECOG sooritusvõime skooriga 2, 35 patsienti (29%) ilma Bajorini riskifaktoriteta (ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2 ja vistseraalsed metastaasid), 66 patsienti (56%) ühe Bajorini riskifaktoriga ja 18 patsienti (15%) kahe Bajorini riskifaktoriga, 84 patsienti (71%) neerufunktsiooni langusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 60 ml/min) ning 25 maksametastaasidega patsienti (21%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja kohordis 1 oli kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mida hindas sõltumatu hindamiskogu (*independent review facility*, IRF) RECIST v1.1 alusel.

Esmane analüüs tehti siis, kui kõigi patsientide järelkontroll oli kestnud vähemalt 24 nädalat. Ravi kestuse mediaan oli 15,0 nädalat ja elulemuse järelkontrolli kestuse mediaan oli 8,5 kuud kõigil osalejatel. Näidati kliiniliselt olulisi IRF-i hinnatud objektiivse ravivastuse määrasid RECIST v1.1 alusel, kuid võrreldes varem täheldatud ravivastuse kontrollmääruga 10% esmase tulemusnäitaja osas statistilist olulisust ei saavutatud. Kinnitatud ORR-id IRF-RECIST v1.1 alusel olid 21,9% (95% CI: 9,3; 40,0) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 5\%$, 18,8% (95% CI: 10,9; 29,0) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$ ning 19,3% (95% CI: 12,7; 27,6) kõigil osalejatel. Ravivastuse kestuse (DOR) mediaani ei saavutatud üheski PD-L1 ekspresiooni alarühmas ega kõigil osalejatel. Üldise elulemuse (OS) andmed ei olnud valmis (juhtumi/patsienti suhtarv ligikaudu 40%). OS-i mediaan kõigis patsientide alarühmades (PD-L1 ekspresioon $\geq 5\%$ ja $\geq 1\%$) ja kõigil osalejatel oli 10,6 kuud.

Ajakohastatud analüüs viidi läbi elulemuse järelkontrolli mediaankestusega 17,2 kuud kohordis 1, mille kokkuvõtte on esitatud tabelis 4. DOR-i mediaani ei saavutatud üheski PD-L1 ekspresiooni alarühmas ega kõigil osalejatel.

Tabel 4: Uuringu IMvigor210 kohordist 1 saadud ajakohastatud efektiivsusandmete kokkuvõtte

Efektiivsuse tulemusnäitaja	PD-L1 ekspresioon $\geq 5\%$ IC-des	PD-L1 ekspresioon $\geq 1\%$ IC-des	Kõik osalejad
ORR (IRF-i hinnatud; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Ravile reageerinute arv (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Täielike ravivastuste arv (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% CI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Osaliste ravivastuste arv (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (IRF-i hinnatud; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Juhtumiga patsiendid (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (IRF-i hinnatud; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Juhtumiga patsiendid (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Juhtumiga patsiendid (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
1 aasta OS-i määr (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; IC = kasvajat infiltreerivad immuunrakud; IRF = sõltumatu hindamiskogu; NE = mittehinnatav; ORR = objektiivse ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.

Kohordis 2 olid esmased efektiivsuse liittulemusnäitajad kinnitatud ORR, mida hindas IRF RECIST v1.1 alusel ja uurija hinnatud ORR vastavalt modifitseeritud RECIST (mRECIST) kriteeriumidele. 310 patsienti said ravi atesolizumabiga annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel kuni kliinilise toime kadumiseni. Kohordi 2 esmane analüüs tehti siis, kui kõigi patsientide järelkontroll oli kestnud vähemalt 24 nädalat. Uuring saavutas kohordis 2 esmased liittulemusnäitajad, demonstreerides statistiliselt olulisi objektiivse ravivastuse määrasid vastavalt IRF-i hinnangule (RECIST v1.1) ja uurija hinnangule (mRECIST) võrreldes varem täheldatud ravivastuse kontrollmääruga 10%.

Analüüs viidi läbi ka elulemuse järelkontrolli mediaankestusega 21,1 kuud kohordis 2. Kinnitatud ORR-id IRF-RECIST v1.1 alusel olid 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga

≥ 5%, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga ≥ 1% ja 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) kõigil osalejatel. Kinnitatud ORR uurija hinnatud mRECIST alusel oli 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga ≥ 5%, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga ≥ 1% ja 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) kõigil osalejatel. Täieliku ravivastuse määr IRF-RECIST v1.1 alusel kõigi osalejate populatsioonis oli 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4). Kohordis 2 ei saavutatud DOR-i mediaani üheski PD-L1 ekspresiooni alarühmas ega kõigi osalejate seas, kuid see saavutati patsientidel PD-L1 ekspresiooniga < 1% (13,3 kuud; 95% CI 4,2; NE). OS-i määr kõigi osalejate seas oli 12. kuul 37%.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

OAK (GO28915): randomiseeritud III faasi uuring lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi

III faasi avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud uuring OAK viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus progresseerus platinapreparaati sisaldava raviskeemi saamise ajal või pärast seda. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis autoimmuunhaigus, aktiivsed või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid, kellele oli 28 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 36 nädala jooksul ja seejärel iga 9 nädala tagant. Kasvajaproove hinnati prospektiivselt PD-L1 ekspresiooni suhtes kasvajarakkudel (*tumour cells*, TC) ja kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel (*tumour-infiltrating immune cells*, IC).

Uuringusse kaasati kokku 1225 patsienti ning analüüsiplaani kohaselt kaasati esimesed 850 randomiseeritud patsienti efektiivsuse analüüsi. Randomiseerimine stratifitseeriti järgmiste näitajate järgi: PD-L1 ekspresiooni staatus kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel, eelnevate kemoteraapia skeemide arv ja histoloogiline leid. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas atesolizumabi või dotsetakseeli.

Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel. Annuse vähendamine ei olnud lubatud. Patsiente raviti kuni kliinilise toime kadumiseni, mida hindas uurija. Dotsetakseeli manustati annuses 75 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumiseni. Kõikide ravi saanud patsientide seas oli ravi kestuse mediaan 2,1 kuud dotsetakseeli rühmas ja 3,4 kuud atesolizumabi rühmas.

Esmase analüüsi populatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 33...85) ja 61% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (70%). Ligikaudu kolmel neljandikul patsientidest oli mittelamerakuline histoloogiline leid (74%), 10%-l esines teadaolev EGFR mutatsioon, 0,2%-l esinesid teadaolevad ALK ümberkorraldused, 10%-l ravieelsed kesknärvisüsteemi metastaasid ning enamik patsiente olid endised või praegused suitsetajad (82%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (37%) või 1 (63%). Seitsekümmend viis protsenti patsientidest olid saanud ainult ühte eelnevat platinapreparaati sisaldavat raviskeemi.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS. Tabelis 5 on esitatud kokkuvõtte selle uuringu põhilistest tulemustest 21-kuulise elulemuse järelkontrolli mediaani puhul. Joonisel 2 on esitatud OS-i Kaplan-Meieri kõverad ITT populatsioonis. Joonisel 3 on kokku võetud OS-i tulemused ITT ja PD-L1 alarühmades, mis näitavad OS-i kasu atesolizumabi puhul kõigis alarühmades, sealhulgas patsientidel PD-L1 ekspresiooniga < 1% kasvajarakkudel ja kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel.

Tabel 5: Efektiivsuse kokkuvõte esmase analüüsi populatsioonis (kõik osalejad)* (OAK)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Atesolizumab (n=425)	Dotsetakseel (n=425)
<i>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja</i>		
<i>Elulemus</i>		
Surmade arv (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifitseeritud [‡] riskitiheduste suhe (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-väärtus**	0,0003	
12 kuu OS (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18 kuu OS (%)***	157 (40%)	98 (27%)
<i>Teisesed tulemusnäitajad</i>		
<i>Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)</i>		
Kõik osalejad*	n=425	n=425
Surmade arv (%)	380 (89%)	375 (88%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
<i>Uurija hinnatud ORR (RECIST v1.1)</i>		
Kõik osalejad	n=425	n=425
Ravile reageerinute arv (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
<i>Uurija hinnatud DOR (RECIST v1.1)</i>		
Kõik osalejad	n=58	n=57
Mediaan kuudes	16,3	6,2
95% CI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; NE = mittehinnatav; ORR = objektiivse ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.

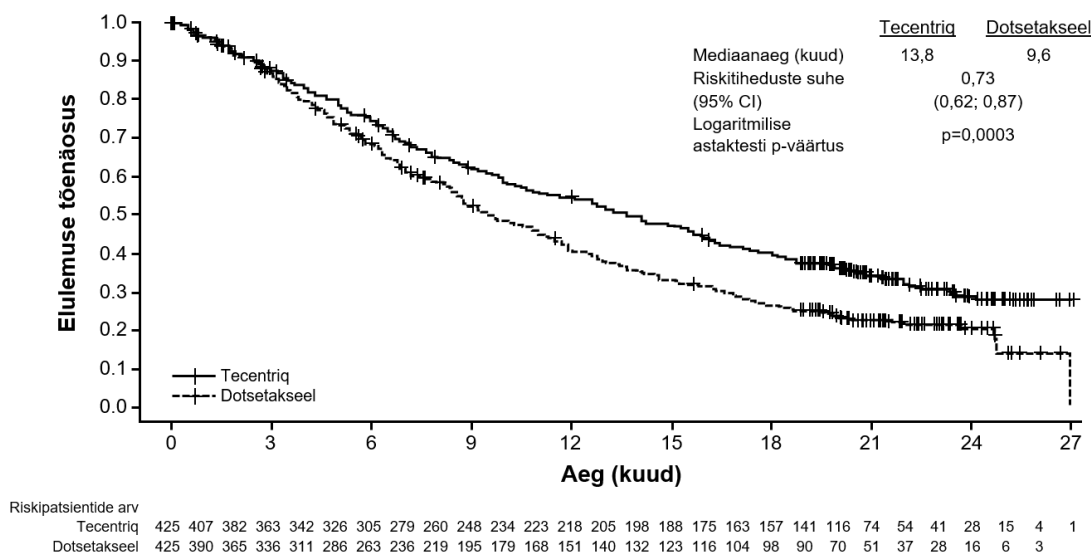
*Esmase analüüsi populatsioon koosnes esimesest 850 randomiseeritud patsiendist.

[‡]Stratifitseeritud järgmiste näitajate järgi: PD-L1 ekspressioon kasvajat infiltrreerivatel immuunrakkudel, eelnevate kemoterapia skeemide arv ja histoloogiline leid.

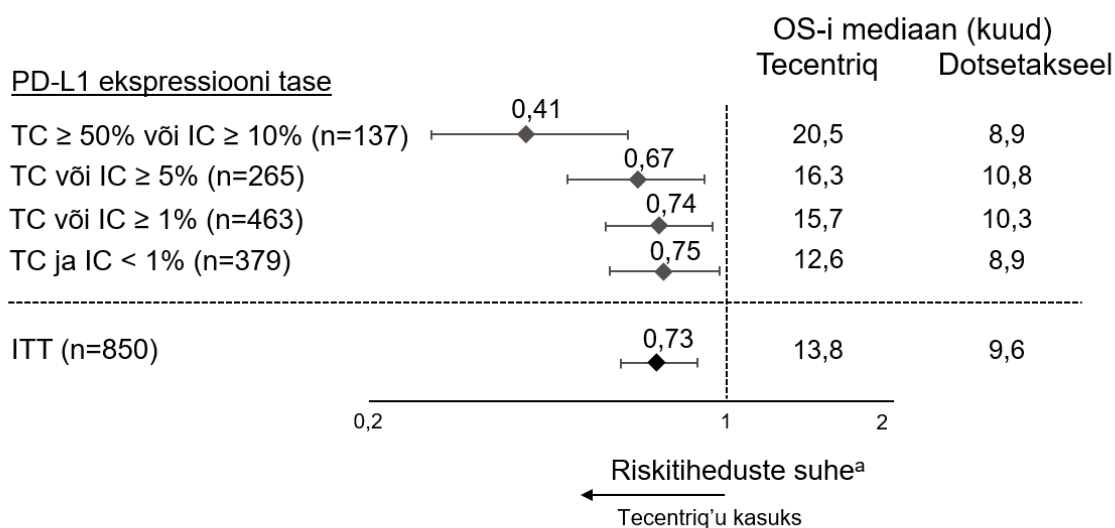
** Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

*** Põhineb Kaplan-Meieri hinnangul

Joonis 2: Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver esmase analüüsi populatsioonis (kõik osalejad) (OAK)



Joonis 3: Üldise elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi esmase analüüsi populatsioonis (OAK)



^aStratifitseeritud HR ITT ja TC või IC ≥ 1% puhul. Stratifitseerimata HR teiste uuritavate alarühmade puhul.

Atesolizumabi puhul täheldati dotsetakseeliga võrreldes OS-i pikendamist nii mittelamerakulise NSCLC (riskitiheduste suhe [HR] 0,73; 95% CI: 0,60; 0,89; OS-i mediaan 15,6 vs. 11,2 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul) kui lamerakulise NSCLC-ga patsientidel (HR 0,73; 95% CI: 0,54; 0,98; OS-i mediaan 8,9 vs. 7,7 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul). Täheldatud OS-i pikendamist demonstreeriti järjekindlalt patsientide alarühmade lõikes, kaasa arvatud ravielsete ajumetastaasidega patsientidel (HR 0,54; 95% CI: 0,31; 0,94; OS-i mediaan 20,1 vs. 11,9 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul) ning mitte kunagi suitsetanud patsientidel (HR 0,71; 95% CI: 0,47; 1,08; OS-i mediaan 16,3 vs. 12,6 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul). Kuid EGFR mutatsioonidega patsientidel ei ilmnenud OS-i pikendamist atesolizumabi puhul võrreldes dotsetakseeliga (HR 1,24; 95% CI: 0,71; 2,18; OS-i mediaan 10,5 vs. 16,2 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul).

Atesolizumabi puhul täheldati patsiendi kirjeldatud rindkerevalu süvenemiseni kulunud aja pikenemist, mida mõõdeti EORTC QLQ-LC13 põhjal, võrreldes dotsetakseeliga (HR 0,71; 95% CI: 0,49; 1,05; mediaani ei saavutatud kummaski rühmas). Teiste EORTC QLQ-LC13 põhjal mõõdetud kopsuvähi sümptomite (st köha, hingelduse ja käe-/õlavalu) süvenemiseni kulunud aeg oli sarnane atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul. Neid tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega uuringu avatud ülesehituse tõttu.

POPLAR (GO28753): randomiseeritud II faasi uuring lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi

II faasi mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud avatud kontrollitud uuring POPLAR viidi läbi lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus progresseerus platinapreparaati sisaldava raviskeemi saamise ajal või pärast seda hoolimata PD-L1 ekspressiooni staatusest. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Kokku 287 patsienti randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas atesolizumabi (1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel kuni kliinilise toime kadumiseni) või dotsetakseeli (75 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumiseni). Randomiseerimine stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel, eelnevate kemoteraapia skeemide arvu ja histoloogilise leiu järgi. Ajakohastatud analüüs kokku 200 täheldatud surma ja 22-kuulise elulemuse järelkontrolli mediaaniga näitas OS-i mediaani 12,6 kuud atesolizumabiga ravitud patsientidel vs. 9,7 kuud dotsetakseeliga ravitud patsientidel (HR 0,69; 95% CI: 0,52; 0,92). ORR oli 15,3% vs. 14,7% ning DOR-i mediaan 18,6 kuud vs. 7,2 kuud vastavalt atesolizumabi vs. dotsetakseeli puhul.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Tecentriq'uga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pahaloormuliste kasvajat (välja arvatud kesknärvisüsteemi, vereloome ja lümfoidkoe kasvajat) ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Atesolizumabi ekspositsioon suurenes proportsionaalselt annusega annusevahemiku 1...20 mg/kg, sealhulgas fikseeritud annuse 1200 mg manustamisel iga 3 nädala järel. 472 patsienti hõlmanud populatsioonianalüüs kirjeldas atesolizumabi farmakokineetikat annusevahemiku 1...20 mg/kg puhul lineaarse kahekambriilise jaotusmudeli ja esimese järgu eliminatsiooniga. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et püsiseisund saabub pärast 6...9 nädalat (2...3 tsükli) kestnud korduvat annustamist. Kontsentratsioonikõvera aluse pindala, maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni osas oli süsteemne akumulatsioon vastavalt 1,91-, 1,46- ja 2,75-kordne.

Imendumine

Atesolizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina. Teiste manustamisviiside kohta ei ole uuringuid läbi viidud.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et tüüpilisel patsiendil on tsentraalne jaotusruumala 3,28 l ja püsiseisundi jaotusruumala 6,91 l.

Biotransformatsioon

Atesolizumabi metabolismi ei ole otseselt uuritud. Antikehad erituvad põhiliselt katabolismi teel.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et atesolizumabi kliirens on 0,200 l/ööpäevas ja tüüpiline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on 27 päeva.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilise ja ekspositsiooni-ravivastuse analüüsi põhjal puudub vanusel (21...89 aastat), piirkonnal, etnilisel kuuluvusel, neerukahjustusel, kergel maksakahjustusel, PD-L1 ekspressiooni tasemel või ECOG sooritusvõime skooril mõju atesolizumabi farmakokineetikale. Kehakaalul, sool, positiivsel ATA leiul, albumiinisaldusel ja kasvajakoomusel on statistiliselt oluline, kuid kliiniliselt mitteoluline toime atesolizumabi farmakokineetikale. Annuse kohandamist ei soovitata.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole atesolizumabiga spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis hinnati vanuse mõju atesolizumabi farmakokineetikale. Vanusevahemikku 21...89 aastat kuuluvate patsientide (n=472), kelle mediaanvanus oli 62 aastat, põhjal ei tuvastatud vanust atesolizumabi farmakokineetikat mõjutava olulise kaasmuutujana. Alla 65-aastaste (n=274), 65...75-aastaste (n=152) ja üle 75-aastaste patsientide (n=46) vahel atesolizumabi farmakokineetika kliiniliselt olulist erinevust ei täheldatud (vt lõik 4.2).

Lapsed

Atesolizumabi farmakokineetika hindamiseks lastel või noorukitel ei ole uuringuid läbi viidud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole atesolizumabiga spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei leitud atesolizumabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] 60...89 ml/min/1,73 m²; n=208) või mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²; n=116) neerukahjustusega patsientidel normaalse neerufunktsiooniga (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n=140) patsientidega võrreldes. Vaid üksikutel patsientidel oli raske neerukahjustus (eGFR 15...29 ml/min/1,72 m²; n=8) (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustuse mõju atesolizumabi farmakokineetikale on teadmata.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole atesolizumabiga spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei esinenud atesolizumabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi kerge maksakahjustuse (bilirubiinisaldus ≤ ULN ja ASAT > ULN või bilirubiinisaldus > 1,0...1,5 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus, n=71) ja normaalse maksafunktsiooniga (bilirubiinisaldus ja ASAT ≤ ULN, n=401) patsientide vahel. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Maksakahjustust defineeriti Riikliku Vähiinstituudi (NCI) maksa düsfunktsiooni kriteeriumide alusel (vt lõik 4.2). Mõõduka või raske maksakahjustuse (bilirubiinisaldus > 1,5...3 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus või bilirubiinisaldus > 3 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus) mõju atesolizumabi farmakokineetikale on teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Atesolizumabi kartsinogeense potentsiaali tuvastamiseks ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Mutageensus

Atesolizumabi mutageense potentsiaali tuvastamiseks ei ole mutageensusuuringuid läbi viidud. Kuid monoklonaalsete antikehade puhul ei ole oodata mõju DNA-le või kromosoomidele.

Fertiilsus

Atesolizumabiga ei ole fertiilsusuuringuid läbi viidud, kuid kroonilise toksilisuse uuringus hinnati mõju isaste ja emaste Jaava makaakide reproduktiivorganitele. Atesolizumabi kord nädalas manustamine emastele ahvidele hinnangulise AUC juures, mis oli ligikaudu 6 korda suurem soovitatavat annust saavatel patsientidel täheldatust, viis ebaregulaarse menstruaaltsükli tekkeni ja äsjamoodustunud kollakehade puudumiseni munasarjades, mis olid pöörduvad. Puudus mõju isaste loomade reproduktiivorganitele.

Teratogeensus

Atesolizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooni- ega teratogeensusuuringuid läbi viidud. Loomkatsed on näidanud, et PD-L1/PD-1 raja inhibeerimine võib viia areneva loote immuunsüsteemiga seotud äratõukeni, mis põhjustab loote surma. Atesolizumabi manustamine võib põhjustada lootekahjustust, kaasa arvatud embrüo/loote surma.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Jää-äädikhape
Sahharoos
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 8 tunni jooksul toatemperatuuril (≤ 30 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Butüülkummist punnkorgiga I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 20 ml lahust.

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tecentriq ei sisalda konservante ja selle peab ette valmistama tervishoiutöötaja kasutades aseptilist tehnikat.

Mitte loksutada.

Lahjendamisjuhised

Viaalist tuleb välja tõmmata 20 ml Tecentriq' u kontsentraati ja lahjendada see 250 ml PVC-st, polüetüleenist (PE) või polüolefiinist infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 4,4 mg Tecentriq' ut (1200 mg/270 ml). Kotti tuleb pöörata ettevaatlikult, et vältida vahu teket. Lahus tuleb manustada kohe pärast valmistamist (vt lõik 6.3).

Parenteraalselt manustatavaid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste või värvuse muutuse esinemise korral ei tohi lahust kasutada.

Kasutamata/kõlblikkusaja ületanud ravimite hävitamine

Tecentriq' u sattumist keskkonda tuleb viia miinimumini. Vältida tuleb ravimite viskamist kanalisatsiooni või olmejäätmete hulka.

Sobimatust ei ole täheldatud Tecentriq' u ja intravenoosse lahuse kottide vahel, mille ravimiga kokkupuutuvad pinnad on polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE) või polüolefiinist (PO). Lisaks ei ole sobimatust täheldatud polüetersulfoonist või polüsulfoonist süsteemisestest filtermembraanidega või PVC-st, PE-st, polübutadieenist või polüeteruretaanist infusioonisüsteemide ja muude infusioonitarvikutega. Süsteemisestest filtermembraanide kasutamine on vabalt valitav.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1220/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Tecentriq'ü turustamise algust peab müügiloa hoidja iga liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima teavituse programmi sisu ja vormi, sealhulgas teabeedastusvahendid, levitamise meetodid ning programmi muud aspektid.

Teavitusprogrammi eesmärk on suurendada teadlikkust ja anda teavet atesolizumabi teatud oluliste tuvastatud riskide nähtude ja sümptomite, sealhulgas immuunsüsteemiga seotud pneumoniidi, hepatiidi, koliidi, hüpotüreooosi, hüpertüreooosi, neerupealiste puudulikkuse, hüpofüsiidi, I tüüpi melliitdiabeedi, neuropaatiate, meningoentsefaliidi, pankreatiidi ja infusiooniga seotud reaktsioonide kohta ning vastavad tegevusjuhised.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus Tecentriq'ut turustatakse, on kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid/hooldajad, kes võivad Tecentriq'ut välja kirjutada ja kasutada, saanud järgmised teabematerjalid:

- Arsti teavitusmaterjal
- Patsiendi teabekaart

Arsti teavitusmaterjal peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Juhend tervishoiutöötajatele

- **Juhend tervishoiutöötajatele** sisaldab järgmisi põhielemente:

- Asjakohane teave (nt tõsidus, raskus, sagedus, algusaeg, pöörduvus, kui on kohaldatav) järgmiste Tecentriq'ut kasutamise seotud ohutusprobleemide puhul:
 - Immuunsüsteemiga seotud hepatiit
 - Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit
 - Immuunsüsteemiga seotud koliit
 - Immuunsüsteemiga seotud pankreatiit
 - Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatid (Tüüp I melliitdiabeet, hüpotüreooos, hüpertüreooos, neerupealiste puudulikkus ja hüpofüsiit)
 - Immuunsüsteemiga seotud neuropaatiad (Guillain-Barre sündroom, müasteeniline sündroom / *myasthenia gravis*)
 - Immuunsüsteemiga seotud meningoentsefaliit
 - Infusiooniga seotud reaktsioonid
- Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite kirjeldus.
- Juhised ohutusega seotud asjaolude vähendamiseks asjakohase jälgimise ja tegevuse kaudu.
- Meeldetuletus, et patsiendi teabekaart tuleb anda kõigile Tecentriq-ravi saavatele patsientidele ning juhendada, et nad näitaksid seda igale tervishoiutöötajale, kes võib neid ravida.
- Meeldetuletus, et patsiente/hooldajaid tuleb teavitada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete sümptomitest ja vajadusest neist otsekohe teatada oma arstile.

Patsiendi teabekaart sisaldab järgmisi põhisõnumeid:

- Atesolizumabi lühitutvustus (näidustus ja teabekaardi eesmärk).
- Teave selle kohta, et atesolizumab võib ravi ajal või pärast ravi põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, mis vajavad kohest ravi.
- Järgmiste kõrvaltoimete põhiliste nähtude ja sümptomite kirjeldus ning meeldetuletus, et sümptomite ilmnemisest, püsimisest või halvenemisest tuleb otsekohe teatada raviarstile:
 - Immuunsüsteemiga seotud hepatiit
 - Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit
 - Immuunsüsteemiga seotud koliit

- Immuunsüsteemiga seotud pankreatiit
 - Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad (Tüüp I melliitdiabeet, hüpofüüsiit, hüpertüüsiit, neerupealiste puudulikkus ja hüpofüüsiit)
 - Immuunsüsteemiga seotud neuropaatiad (Guillain-Barre sündroom, müasteeniline sündroom / *myasthenia gravis*)
 - Immuunsüsteemiga seotud meningoentsefaliit
 - Infusiooniga seotud reaktsioonid
- Hoiatussõnum patsientidele, et ükskõik milliste loetletud nähtude ja sümptomite korral tuleb otsekohe nõu pidada oma arstiga ning mitte püüda ennast ise ravida.
 - Meeldetuletus, et patsiendi teabekaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda ja näidata seda igale tervishoiutöötajale, kes võib teid ravida.
 - Kaardile peavad olema märgitud arsti kontaktandmed ja hoiatussõnum tervishoiutöötajatele, kes patsienti mis tahes ajal ravivad (kaasa arvatud erakorralises olukorras), et patsient kasutab Tecentriq'ut.
 - **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Et täiendavalt hinnata atesolizumabi efektiivsust lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse vähiga patsientidel, peab müügiloa hoidja esitama uuringu IMvigor210 lõplikud üldise elulemuse tulemused.	Uuringutulemuste esitamine: 30. juuni 2019
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Et täiendavalt hinnata atesolizumabi efektiivsust võrreldes kemoteraapiaga lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse vähiga patsientide teise/kolmanda valiku ravina, peab müügiloa hoidja esitama uuringu IMvigor211 lõpliku kliinilise uuringu aruande.	Uuringutulemuste esitamine: 31. mai 2019
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Et täiendavalt hinnata atesolizumabi monoterapia efektiivsust <i>versus</i> atesolizumabi pluss karboplatiini/gemtsitabiini <i>versus</i> platseebo pluss tsisplatiini/gemtsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse vähiga patsientidel, kellele platinapreparaati sisaldav ravi on sobimatu või sobiv, peab müügiloa hoidja esitama uuringu IMvigor130 lõpliku kliinilise uuringu aruande.	Uuringutulemuste esitamine: 31. juuli 2021

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecentriq 1200 mg infusioonilahuse kontsentraat
atesolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 20 ml kontsentraadi viaal sisaldab 1200 mg atesolizumabi.
Pärast lahjendamist sisaldab lahuse 1 ml ligikaudu 4,4 mg atesolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin,
jää-äädikhape,
sahharoos,
polüsorbaat 20,
süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1200 mg/20 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Viaali ei tohi loksutada

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida vial välispakendis valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1220/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tecentriq 1200 mg infusioonilahuse kontsentraat
atesolizumab
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1200 mg/20 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tecentriq 1200 mg infusioonilahuse kontsentraat atesolizumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tecentriq ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tecentriq’u manustamist
3. Kuidas Tecentriq’ut manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tecentriq’ut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tecentriq ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Tecentriq

Tecentriq on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena atesolizumabi. See kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatud ravimite rühma. Monoklonaalne antikeha on teatud tüüpi valk, mis tunneb ära ja seondub kindla sihtmärgiga organismis.

Milleks Tecentriq’ut kasutatakse

Tecentriq’ut kasutatakse järgmiste haiguste raviks täiskasvanutel:

- põie- ja kuseteede vähk, mida nimetatakse uroteliaalseks kartsinoomiks. Seda kasutatakse juhul, kui antud vähk on:
 - levinud teistesse kehaosadesse,
 - pärast eelnevat ravi tagasi tulnud
 - või kui teile ei saa manustada tsisplatiinravi.
- kopsuvähk, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks. Seda kasutatakse juhul, kui antud vähk on:
 - levinud teistesse kehaosadesse,
 - pärast eelnevat ravi tagasi tulnud.

Kuidas Tecentriq toimib

Tecentriq seondub toime avaldamiseks organismis kindla valguga, mida nimetatakse programmeeritud rakusurma ligand 1 (PD-L1). See valk pärsib organismi immuunsüsteemi (kaitsesüsteemi), kaitstes seeläbi vähirakke immuunrakkude rünnaku eest. Selle valguga seondudes aitab Tecentriq immuunsüsteemil vähi vastu võidelda.

2. Mida on vaja teada enne Tecentriq'u manustamist

Teile ei tohi Tecentriq'ut manustada:

- kui olete atesolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Tecentriq'u manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tecentriq'u manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on autoimmuunhaigus (haigus, mille puhul organism ründab oma enda rakke).
- teile on öeldud, et teie vähk on levinud ajju.
- olete kunagi põdenud kopsupõletikku (nimetatakse pneumoniidiks).
- põete või olete põdenud maksa kroonilist viirusnakkust, sealhulgas B-hepatiiti (HBV) või C-hepatiiti (HCV).
- olete nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV) või teil on omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS).
- teil on tekkinud tõsised kõrvaltoimed muu antikeharavi suhtes, mis aitab organismil vähi vastu võidelda.
- teile on manustatud immuunsüsteemi stimuleerivaid ravimeid.
- teile on manustatud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid.
- teile on manustatud nõrgestatud elusvaktsiini.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Tecentriq'u manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Tecentriq võib põhjustada teatud kõrvaltoimeid, millest tuleb otsekohe teavitada oma arsti. Need võivad ilmneda nädalaid või kuid pärast viimast annust. Öelge otsekohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist allpool loetletud sümptomit:

- kopsupõletik (pneumoniit): sümptomiteks võivad olla esmakordselt tekkinud või süvenev kõha, hingeldus ja valu rindkeres;
- maksapõletik (hepatiit): sümptomiteks võivad olla naha või silmavalgete kollasus, iiveldus, oksendamine, veritsuse või verevalumi teke, tume uriin ja kõhuvalu;
- soolepõletik (koliit): sümptomiteks võivad olla kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme iste), veri väljaheites ja kõhuvalu;
- kilpnäärme, neerupealiste ja ajuripatsi põletik (hüpotüreos, hüpertüreos, neerupealiste puudulikkus või hüpofüsiit): sümptomiteks võivad olla väsimus, kehakaalu langus, kehakaalu tõus, meeleolu muutused, juuste väljalangemine, kõhukinnisus, pearinglus, peavalud, suurenenud janu, sagenenud urineerimine ja nägemise muutused;
- I tüüpi suhkurtõbi, sh suhkurtõvest tingitud vere happesus (diabeetiline ketoatsidoos): sümptomiteks võivad olla tavalisest suurem nälg või janu, vajadus sagedamini urineerida, kaalulangus ja väsimus;
- ajupõletik (entsefaliit) või ajukelmepõletik (meningiit): sümptomiteks võivad olla kaelakangestus, peavalu, palavik, külmavärinad, oksendamine, silmade valgustundlikkus, segasus ja unisus;
- närvipõletik või probleemid närvidega (neuropaatia): sümptomiteks võivad olla lihaskõrge ja tuimus, käte ja jalgade surisemine;
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit): sümptomiteks võivad olla kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine;
- rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (reaktsioonid, mis tekivad infusiooni ajal või ühe päeva jooksul pärast infusiooni): palavik, külmavärinad, õhupuudus ja õhetus.

Kui märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Ärge püüdke ennast teiste ravimitega ise ravida. Teie arst võib:

- anda teile teisi ravimeid tüsistuste vältimiseks ja sümptomite leevendamiseks;
- Tecentriq'ü järgmise annuse manustamise edasi lükata;
- lõpetada ravi Tecentriq'uga.

Analüüsid ja kontroll

Enne ravi alustamist kontrollib arst teie üldist tervislikku seisundit. Ravi ajal tehakse ka vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi manustada lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest Tecentriq'ü toimed antud vanuserühmas on teadmata.

Muud ravimid ja Tecentriq

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ravimite kohta, mida saab osta ilma retseptita, sealhulgas taimsete ravimite kohta.

Rasedus ja raseduse vältimine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, öelge seda oma arstile.
- Tecentriq'ut ei manustata raseduse ajal, välja arvatud juhul, kuid arst seda vajalikuks peab. See on vajalik sellepärast, et Tecentriq'ü toime rasedatel on teadmata – on võimalik, et ravim võib kahjustada veel sündimata last.
- Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid:
 - Tecentriq-ravi ajal ja
 - 5 kuud pärast viimase annuse manustamist.
- Kui te jääte Tecentriq-ravi ajal rasedaks, teavitage sellest oma arsti.

Imetamine

Ei ole teada, kas Tecentriq eritub rinnapiima. Küsige oma arstilt, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Tecentriq'uga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tecentriq mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Kui olete väsinud, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui tunnete ennast paremini.

3. Kuidas Tecentriq'ut manustatakse

Tecentriq'ut manustab vähiravi kogemusega arst haiglas või kliinikus.

Kui palju Tecentriq'ut manustatakse

Soovitav annus on 1200 milligrammi (mg) iga kolme nädala järel.

Kuidas Tecentriq'ut manustatakse

Tecentriq'ut tilgutatakse veeni (nimetatakse veeniinfusiooniks).

Esimene infusioon kestab 60 minutit.

- Esimese infusiooni ajal jälgib arst teid hoolikalt.

- Kui teil ei teki esimese infusiooni ajal infusiooniga seotud reaktsiooni, kestavad järgmised infusioonid 30 minutit.

Kui kaua ravi kestab

Tecentriq'u manustamine kestab senikaua, kui te sellest kasu saate. Kuid ravi võidakse lõpetada, kui liiga suureks probleemiks on kõrvaltoimed.

Kui Tecentriq'u annus jääb vahele

Kui visiit jääb vahele, leppige kohe kokku uue visiidi toimumise aeg. Et ravi oleks igati tõhus, on väga tähtis infusioonidega jätkata.

Kui te lõpetate ravi Tecentriq'uga

Ärge lõpetage ravi Tecentriq'uga enne, kui olete seda arutanud oma arstiga, sest ravi lõpetamisel võib ravimi toime lakata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui märkate mõnda allpool loetletud kõrvaltoimetest või kui need süvenevad. Need võivad tekkida nädalaid või kuid pärast viimast annust. Ärge püüdke ennast ise teiste ravimitega ravida. Tecentriq'u kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st

- palavik;
- iiveldus;
- oksendamine;
- tugev väsimus koos energiapuudusega;
- energiapuudus;
- naha sügelemine;
- kõhulahtisus;
- liigesevalu;
- lööve;
- isutus;
- hingeldus.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st

- kopsupõletik;
- madal hapnikutase, mis võib põhjustada hingeldust kopsupõletiku (pneumoniidi) tulemusena;
- kõhuvalu;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (näitavad analüüsid) – see võib olla maksapõletiku ilming;
- neelamisraskus;
- vereanalüüsid näitavad madalat kaaliumi- (hüpokaleemia) või naatriumisisaldust (hüponatreemia);
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- kilpnäärme alatalitus (hüpotüreoos);
- allergiline reaktsioon (infusiooniga seotud reaktsioon või ülitundlikkus);
- gripitaoline haigus;
- valu lihastes ja luudes;

- külmavärinad;
- kilpnäärme ületalitlus (hüpertüreoos);
- soolepõletik;
- madal trombotsüütide arv, mille tõttu võib suureneeda verevalumite või verejooksu tekkevõimalus;
- ninakinnisus.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st

- maksapõletik;
- kõhunäärmepõletik;
- tuimus või halvatus – need võivad olla Guillain-Barré sündroomi nähud;
- ajukelmepõletik;
- neerupealiste hormoonide madal tase;
- I tüüpi suhkurtõbi;
- kõrge lipaasitase – võib olla kõhunäärmepõletiku ilming (näitavad vereanalüüsid).

Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st

- ajupõletik;
- *myasthenia gravis* – haigus, mis võib põhjustada lihasnõrkust;
- ajupõhimikul paikneva ajuripatsi põletik;
- kõrge amülaasitase – võib olla kõhunäärmepõletiku ilming (näitavad vereanalüüsid).

Kui märkate mõnda ülalloetletud kõrvaltoimetest või kui need süvenevad, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tecentriq'ut säilitada

Tecentriq'ut säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus vastavalt järgmistele tingimustele:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal karbis valguse eest kaitstult.
- Lahjendatud lahust ei tohi hoida üle 24 tunni temperatuuril 2 °C...8 °C või üle 8 tunni toatemperatuuril.
- Ärge kasutage ravimit, mis on hägune, mille värvus on muutunud või mis sisaldab võõrosakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Ravimid, mida enam ei kasutata, hävitab tervishoiutöötaja. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tecentriq sisaldab

- Toimeaine on atesolizumab. 1 ml sisaldab 60 mg atesolizumabi. Üks viaal sisaldab 1200 mg atesolizumabi (20 ml-s).
- Teised abiained on histidiin, jää-äädikhape, sahharoos, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Tecentriq välja näeb ja pakendi sisu

Tecentriq on infusioonilahuse kontsentraat. See on selge, värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

Tecentriq on saadaval ühte klaasviaali sisaldavas pakendis.

Müügiloo hoidja

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ühendkuningriik

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(ara Renju Unit)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lahjendamisjuhised

Viaalist tuleb välja tõmmata 20 ml Tecentriq'u kontsentraati ja lahjendada see 250 ml PVC-st, polüetüleenist (PE) või polüolefiinist infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 4,4 mg Tecentriq'ut (1200 mg/270 ml). Kotti tuleb pöörata ettevaatlikult, et vältida vahu teket. Lahus tuleb manustada kohe pärast valmistamist.

Parenteraalselt manustatavaid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste või värvuse muutuse esinemise korral ei tohi lahust kasutada.

Sobimatust ei ole täheldatud Tecentriq'u ja intravenoosse lahuse kottide vahel, mille ravimiga kokkupuutuvad pinnad on polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE) või polüolefiinist (PO). Lisaks ei ole sobimatust täheldatud polüetersulfoonist või polüsulfoonist süsteemisestest filtermembraanidega või PVC-st, PE-st, polübutadieenist või polüeteruretaanist infusioonisüsteemide ja muude infusioonitarvikutega. Süsteemisestest filtermembraanide kasutamine on vabalt valitav.

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 8 tunni jooksul toatemperatuuril (≤ 30 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamisviis

Tecentriq'ut manustatakse intravenoosse infusioonina. Ravimit ei tohi manustada intravenoosse süsti või boolusena.

Tecentriq'u algannus tuleb manustada 60 minuti jooksul. Kui esimene infusioon on talutav, võib kõik järgnevad infusioonid manustada 30 minuti jooksul.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.