

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TECENTRIQ 1200 mg/20 ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

20 mL konsantre bir flakon içinde 1200 mg atezolizumab içerir; bu da dilüsyondan önce 60 mg/mL'lik konsantrasyona karşılık gelir.

Dilüsyondan sonra 1 mL solüsyon yaklaşık olarak 4,4 mg atezolizumab içerir (bkz. Bölüm 6.6).

Atezolizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde üretilen bir Fc bölgesi değiştirilmiş, hümanize IgG1 anti-programlı ölüm-ligandı 1 (PD-L1) monoklonal antikorudur.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için steril konsantre
Berrak, renksiz ila hafif sarımsı sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TECENTRIQ'in, performans durumu ECOG 0-1 olan, EGFR, ALK, ROS negatif, semptomatik beyin metastazı olmayan, lokal ileri ve/veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle daha önce 1-2 basamak kemoterapi almış ve progresyon gelişmiş hastaların tedavisinde tekrar progresyona kadar kullanımı endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TECENTRIQ, kanser tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen TECENTRIQ dozu, üç haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 1200 mg'dır.

Tedavi süresi:

Klinik faydanın kaybedilmesine (bkz. Bölüm 5.1) veya yönetilemeyen toksisiteye kadar hastaların TECENTRIQ ile tedavi edilmeleri önerilmektedir.

Geciken veya atlanan dozlar:

Planlanmış bir TECENTRIQ dozu atlanırsa mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır; planlanan sonraki doza kadar beklenmemelidir. Uygulama planı, dozlar arasında 3 haftalık bir aralık korunacak şekilde ayarlanmalıdır.

Tedavi sırasında doz modifikasyonları:

TECENTRIQ için doz azaltımı önerilmez.

Doz gecikmesi veya kesilmesi (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8):

Tablo 1: Belirtilen Advers İlaç Reaksiyonları için doz modifikasyon tavsiyesi

Advers reaksiyon	Şiddet	Tedavi modifikasyonu
Pnömoni	2. derece	TECENTRIQ tedavisine ara verilir. Olay 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	3. veya 4. derece	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
Hepatit	2. derece: (ALT veya AST $>3-5$ x normalin üst sınırı [NÜS] veya kan bilirubin $>1,5-3$ x NÜS)	TECENTRIQ tedavisine ara verilir. Olay 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	3. veya 4. derece: (ALT veya AST >5 x NÜS veya kan bilirubin >3 x NÜS)	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
Kolit	2. veya 3. derece ishal (başlangıca göre ≥ 4 dışkı/gün veya semptomatik kolit)	TECENTRIQ tedavisine ara verilir. Olay 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	4. derece ishal veya kolit (yaşamı tehdit edici; acil müdahale endike)	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
Hipotiroidizm veya hipertiroidizm	Semptomatik	TECENTRIQ tedavisine ara verilir. <u>Hipotiroidizm:</u> Semptomlar tiroid replasman tedavisi ile kontrol altına alındığında ve TSH düzeyleri düşmeye başladığında tedaviye devam edilebilir.

		<u>Hipertiroidizm:</u> Semptomlar metimazol veya eşdeğeri ile kontrol altına alındığında ve tiroid fonksiyonu iyileşmeye başladığında tedaviye devam edilebilir
Adrenal yetmezlik	Semptomatik	TECENTRIQ tedavisine ara verilir. Semptomlar 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde ve hastanın durumu replasman tedavisinde stabil hale geldiğinde tedaviye devam edilebilir.
Hipofizit	2. veya 3. derece	TECENTRIQ tedavisine ara verilir. Semptomlar 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde ve hastanın durumu replasman tedavisinde stabil hale geldiğinde tedaviye devam edilebilir.
	4. derece	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
Tip 1 diabetes mellitus	3. veya 4. derece hiperglisemi (açlık glukozu >250 mg/dl veya 13,9 mmol/L)	TECENTRIQ tedavisine ara verilir İnsülin replasman tedavisinde metabolik kontrol elde edildiğinde tedaviye devam edilebilir.
İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	1. veya 2. derece	İnfüzyon hızı yarıya indirilir veya kesilir. Olay düzeldikten sonra tedavi sürdürülebilir.
	3. veya 4. derece	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
Döküntü	3. derece	TECENTRIQ tedavisine ara

		verilir. Döküntü düzeldiğinde ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	4. derece	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
Miyastenik sendrom/ miyastenia gravis, Guillain-Barré sendromu ve meningoensefalit	Tüm dereceler	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
Pankreatit	Serum amilaz veya lipaz düzeylerinde 3. veya 4. derece yükselme ($> 2,0$ NÜS) veya 2. veya 3. derece pankreatit	TECENTRIQ tedavisine ara verilir. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde veya pankreatit semptomları düzeldiğinde ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir.
	4. derece veya herhangi bir derecede nükseden pankreatit	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.

Not: Toksikite dereceleri, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri, Versiyon 4.0'a (NCI-CTCAE v.4) uygundur.

TECENTRIQ ile tedavi edilen hastalara ilacın riskleri hakkında bilgi veren Hasta Uyarı Kartları verilmelidir.

TECENTRIQ tedavisi aşağıdaki durumlarda tamamen kesilmelidir;

- Replasman hormonlarıyla kontrol edilen endokrinopatiler hariç 4.derece toksisiteelerde
- ≤ 3 .derece ciddiyette görülen her tekrar eden olayda
- Eğer tedaviye bağlı toksisite advers olayın başlangıcından 12 hafta içinde 0. veya 1.dereceye gerilemezse
- Eğer tedaviye bağlı toksisite için advers olayın başlangıcından 12 haftadan sonra hala günde 10 mg'dan daha fazla prednizon veya eşdeğeri kullanımı gerekliyse.

Uygulama şekli:

TECENTRIQ intravenöz kullanıma yöneliktir. TECENTRIQ infüzyonları intravenöz puşe veya bolus şeklinde uygulanmamalıdır.

Tıbbi ürünün uygulanmadan önceden seyreltilmesi ve kullanımına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

İlk TECENTRIQ dozu 60 dakika uygulanmalıdır. İlk infüzyon tolere edilirse, sonraki tüm infüzyonlar 30 dakikada uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta düzeyde veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalara ilişkin veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre hafif ve orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek bozukluğu olanlara ait bilgi çok azdır.

Pediyatrik popülasyon:

TECENTRIQ'in çocuklarda ve 18 yaş altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği ile ilgili herhangi bir veri mevcut olmadığından bu yaş gruplarında kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre ≥ 65 yaşındaki hastalarda TECENTRIQ doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TECENTRIQ'in etkin maddesi atezolizumaba veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İmmünite ile ilişkili şüpheli advers reaksiyonlar için etyolojiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için yeterli değerlendirme yapılmalıdır. Advers etkilerin şiddetine bağlı olarak, TECENTRIQ tedavisine ara verilir ve kortikosteroid uygulanır. Olay $\leq$ Derece 1'e iyileştiğinde kortikosteroid kullanımı 1 ay boyunca azaltılarak kesilir. İmmünite ile ilişkili istenmeyen reaksiyonların kortikosteroid kullanımı ile kontrol edilemediği hastalarda, klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı verilere dayanarak, diğer sistemik immunosupresan ajanların kullanımı düşünülebilir.

Herhangi bir Derece ≥ 3 toksisite ikinci defa ortaya çıkarsa ve replasman hormonlar ile kontrol edilen endokrinopatiler hariç herhangi bir Derece 4 immünite ile ilişkili advers reaksiyon görülürse TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

İmmünite ile ilişkili pnömoni:

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda ölümcül vakalar da dahil olmak üzere pnömoni vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pnömoni belirtileri ve semptomları için izlenmelidir.

2. derece pnömoni durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalıdır. Semptomlar ≤ 1 . dereceye iyileşirse kortikosteroidler ≥ 1 ayda azaltılmalıdır. Olay 12 hafta içinde ≤ 1 . dereceye iyileşirse ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürülürse TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir. 3. veya 4. derece pnömoni durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

İmmünite ile ilişkili hepatit:

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda bazıları ölümcül sonuçlara yol açan hepatit

vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar hepatit belirtileri ve semptomları için izlenmelidir.

Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin, TECENTRIQ ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak izlenmelidir.

2. derece anormallik (ALT veya AST $>3-5 \times$ NÜS veya kan bilirubin $>1,5-3 \times$ NÜS) 5-7 günden uzun süre devam ederse TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalıdır. KFT'ler ≤ 1 . dereceye iyileşirse kortikosteroidler ≥ 1 ayda azaltılmalıdır.

Olay 12 hafta içinde ≤ 1 . dereceye iyileşirse ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürülürse TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir. 3. veya 4. derece olaylarda (ALT veya AST $>5,0 \times$ NÜS veya kan bilirubin $>3 \times$ NÜS) TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

İmmünite ile ilişkili kolit:

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda ishal veya kolit vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar kolit belirtileri ve semptomları için izlenmelidir.

2. veya 3. derece ishal (başlangıca göre ≥ 4 dışkı/gün artış) veya kolit (semptomatik) durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmelidir. 2. derece ishal veya kolit durumunda semptomlar >5 gün devam ederse veya nüksederse, günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalıdır. 3. derece ishal veya kolit durumunda IV kortikosteroidlerle (1-2 mg/kg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri) tedavi başlatılmalı ve iyileşme sonrasında oral kortikosteroidlere (günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri) geçilmelidir. Semptomlar ≤ 1 . dereceye iyileşirse kortikosteroidler ≥ 1 ayda azaltılmalıdır. Olay 12 hafta içinde ≤ 1 . dereceye iyileşirse ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürülürse TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir. 4. derece (yaşamı tehdit edici; acil müdahale endike) ishal veya kolit durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

İmmünite ile ilişkili endokrinopatiler:

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik ve diyabetik ketoasidoz dahil olmak üzere tip 1 diabetes mellitus vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar endokrinopatilerin klinik belirtileri ve semptomları için izlenmelidir. Tiroid fonksiyonu TECENTRIQ ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak izlenmelidir. Başlangıçta anormal tiroid fonksiyon testleri olan hastaların uygun şekilde tedavi edilmesi düşünülmelidir.

Anormal tiroid fonksiyonu olan asemptomatik hastalar TECENTRIQ alabilir. Semptomatik hipotiroidizm durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve tiroid hormonu replasmanı gerektiğinde başlatılmalıdır. İzole hipotiroidizm kortikosteroidler kullanılmadan replasman tedavisi ile yönetilebilir. Semptomatik hipertiroidizm durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve bir anti-tiroid tıbbi ürün gerektiği gibi başlatılmalıdır. Semptomlar kontrol altına alındığında ve tiroid fonksiyonu iyileştiğinde TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir.

Semptomatik adrenal yetmezlik durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg IV metilprednizolon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalıdır. Semptomlar

iyileştiğinde günde 1-2 mg/kg oral prednizon veya eşdeğeri ile tedavi uygulanmalıdır. Semptomlar ≤ 1 . dereceye iyileşirse kortikosteroidler ≥ 1 ayda azaltılmalıdır. Olay 12 hafta içinde 1. dereceye iyileşirse ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürülürse ve hastanın durumu replasman tedavisinde stabilse (gerekliyse) tedaviye devam edilebilir.

2. veya 3. derece hipofizit için atezolizumab kesilmeli ve intravenöz kortikosteroidler (1 ila 2 mg / kg / gün metilprednizolon veya eşdeğeri) ile tedavi başlatılmalı ve ihtiyaca göre hormon replasman tedavisi başlatılmalıdır. Belirtiler düzeldiğinde 1 ila 2 mg / kg / gün prednizon veya eşdeğeri ile tedavi uygulanmalıdır. Semptomlar $\leq$ Sınıf 1'e kadar yükselirse, kortikosteroidler ≥ 1 ay boyunca sivrileştirilmelidir. Olay, 12 hafta içinde $\leq$ Sınıf 1'e yükselir ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg prednizona veya eşdeğerine düşürülürse ve hasta yedek tedavide (eğer gerekliyse) stabil kalırsa, tedaviye devam edilebilir. Sınıf 4 hipofizit için atezolizumab tedavisi kesilmelidir.

Tip 1 diabetes mellitus için insülin tedavisi başlatılmalıdır. ≥ 3 . derece hiperglisemi (açlık glukozu $>250-500$ mg/dl) durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmelidir. İnsülin replasman tedavisinde metabolik kontrol elde edilirse TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir.

İmmünite ile ilişkili meningoensefalit:

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda meningoensefalit gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar menenjit veya ensefalitin klinik belirtileri ve semptomları için izlenmelidir.

Herhangi bir derece menenjit veya ensefalit durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır. Günde 1-2 mg/kg IV metilprednizolon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalı ve hastanın durumu iyileştiğinde 1-2 mg/kg oral prednizon veya eşdeğerine geçilmelidir. Semptomlar ≤ 1 . dereceye iyileşirse kortikosteroidler ≥ 1 ayda azaltılmalıdır.

İmmünite ile ilişkili nöropatiler:

TECENTRIQ alan hastalarda yaşamı tehdit edici olabilen miyastenik sendrom/miyastenia gravis veya Guillain-Barré sendromu gözlenmiştir. Hastalar motor ve duyuşsal nöropati semptomları için izlenmelidir.

Herhangi bir derece miyastenik sendrom/miyastenia gravis veya Guillain-Barré sendromu durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır. Günde 1-2 mg/kg dozda oral prednizon veya eşdeğeriyle sistemik kortikosteroidlerin başlatılması düşünülmelidir.

İmmünite ile ilişkili pankreatit:

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda serum amilaz ve lipaz düzeylerinde artışlar dahil olmak üzere pankreatit gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar akut pankreatiti düşündüren belirtiler ve semptomlar için yakından izlenmelidir.

Serum amilaz veya lipaz düzeylerinde ≥ 3 . derece artış ($> 2,0$ NÜS) veya 2. veya 3. derece pankreatit durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg IV metilprednizolon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalıdır. Semptomlar iyileştiğinde günde 1-2 mg/kg oral prednizon veya eşdeğeri ile tedavi uygulanmalıdır. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri 12 hafta içinde ≤ 1 . dereceye iyileştiğinde veya pankreatit semptomları düzeldiğinde ve kortikosteroidler günde ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir 4. derece veya herhangi bir derecede nükseden pankreatit durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar:

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda infüzyon ile ilgili reaksiyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

1. veya 2. derece infüzyon ile ilişkili reaksiyon görüldüğünde infüzyon hızı düşürülmeli veya tedavi kesilmelidir. 3. veya 4. derece infüzyon ile ilgili reaksiyon görüldüğünde TECENTRIQ tedavisi tamamen sonlandırılmalıdır. 1. veya 2. derece infüzyon ile ilişkili reaksiyon görülen hastalar yakından izlenerek TECENTRIQ almaya devam edebilir; bu hastalarda antipiretik ve antihistaminiklerle premedikasyon değerlendirilebilir.

Özel popülasyonlar:

Otoimmün hastalığı olan hastalar TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalara alınmamıştır (bkz. Bölüm 5.1). Veri olmadığı durumda, TECENTRIQ otoimmün hastalığı olan hastalarda potansiyel risk-fayda değerlendirmesinden sonra dikkatli kullanılmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

TECENTRIQ ile herhangi bir resmi farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. TECENTRIQ dolaşımından katabolizma ile temizlendiğinden metabolik ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

TECENTRIQ ile tedaviye başlamadan önce, TECENTRIQ'in farmakodinamik aktivitesine ve etkililiğine yapabilecekleri potansiyel etkiler nedeniyle sistemik kortikosteroidlerin veya immunosupresanların kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, sistemik kortikosteroidler veya diğer immunosupresif maddeler, TECENTRIQ tedavisine başladıktan sonra immünite ile ilişkili advers reaksiyonların tedavisinde kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

TECENTRIQ ile herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

TECENTRIQ ile pediyatrik popülasyonda herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar TECENTRIQ ile tedavi sırasında ve tedaviden 5 ay sonraya kadar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi:

Atezolizumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Atezolizumab ile gelişimsel çalışmalar ve üreme çalışmaları yapılmamıştır. Hayvan çalışmalarıyla, PD-L1/PD-1 yolak inhibisyonunun fare gebelik modellerinde immünite ile ilişkili, fetüs ölümüyle sonuçlanan fetüs gelişiminin reddine sebep olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir ancak hayvan çalışmalarından alınan sonuçlar, etki

mekanizmasına bağlı olarak, gebelik döneminde atezolizumab uygulamasının artmış düşük ve ölü doğum oranları dahil olmak üzere fetal zarara sebep olabileceğini göstermektedir.

Atezolizumab bir insan G1 immünoglobülinidir (IgG1) ve IgG1'in plasenta bariyerini aştığı bilinmektedir. Bu nedenle, atezolizumabın anneden gelişmekte olan bebeğe geçme potansiyeli bulunmaktadır.

Gebe kadınların klinik durumu atezolizumab ile tedavi gerektirmedikçe gebelik sırasında TECENTRIQ kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Atezolizumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Atezolizumab bir monoklonal antikordur ve ilk gelen süte bulunması ve daha sonra da az miktarda süte bulunması beklenmektedir. Yeni doğanlar ve infantlar üzerindeki risk dışlanamaz. Emzirmenin çocuk için faydaları ve tedavinin anne için faydaları dikkate alınarak emzirmenin durdurulması veya TECENTRIQ tedavisinin durdurulması kararlaştırılmalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite:

Atezolizumabın fertilite üzerindeki olası etkilerine ilişkin veri bulunmamaktadır. Atezolizumabın doğurganlık üzerindeki etkisini değerlendirme amaçlı reproduktif ve gelişimsel toksisite çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, 26 haftalık yinelenen doz toksisitesi çalışmasında, önerilen dozda atezolizumab kullanan hastalarda menstrüel siklusa eğri altında kalan alanı yaklaşık 6 katına çıkardığı ve geri dönüşümlü olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Erkek reproduktif organları üzerinde etki görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Atezolizumabın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur. Bununla birlikte, yorgunluk hisseden hastalara semptomlar hafifleyene kadar araç ve makine kullanmamaları tavsiyesinde bulunulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

TECENTRIQ'in güvenliliği, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK olan 2160 hastadaki havuzlanmış verilere dayandırılmıştır. En yaygın advers reaksiyonlar; yorgunluk (%35,4), iştah kaybı (%25,5), bulantı (%22,9), dispne (%21,8), döküntü (%18,6), ishal (%18,6), pireksi (%18,3), kusma (%15), artralji (%14,2), pruritus (%11,3) ve asteni (%13,8) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers İlaç Reaksiyonları (ADR), MedDRA sistem organ sınıfına (SOC) ve sıklık kategorilerine göre aşağıda listelenmiştir.

Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın değil ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$).

Tablo 2: Klinik çalışmalarda TECENTRIQ ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen advers reaksiyonların özeti

Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları	
Trombositopeni	Yaygın
Bağıışıklık Sistemi Hastalıkları	
Aşırı duyarlılık	Yaygın

Endokrin Hastalıkları	
Hipotiroidizm ^a	Yaygın
Hipertiroidizm ^b	Yaygın
Diabetes mellitus ^c	Yaygın değil
Adrenal yetmezlik ^d	Yaygın değil
Hipofizit	Seyrek
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları	
İştah kaybı	Çok Yaygın
Hipokalemi	Yaygın
Hiponatremi	Yaygın
Sinir Sistemi Hastalıkları	
Guillain-Barré sendromu ^e	Yaygın değil
Enfektif olmayan ensefalit ^g	Seyrek
Enfektif olmayan menenjit ^f	Yaygın değil
Miyastenik sendrom ^h	Seyrek
Vasküler Hastalıkları	
Hipotansiyon	Yaygın
Solunum, Göğüs Bozuklukları ve Mediastinal Hastalıkları	
Dispne	Çok Yaygın
Pnömoni ⁱ	Yaygın
Hipoksi	Yaygın
Nazal konjesyon	Yaygın
Gastrointestinal Hastalıkları	
Bulantı	Çok Yaygın
İshal	Çok Yaygın
Kusma	Çok Yaygın
Karın ağrısı	Yaygın
Disfaji	Yaygın
Kolit ^j	Yaygın
Yüksek lipaz	Yaygın değil
Pankreatit ^k	Yaygın değil
Yüksek amilaz	Seyrek
Hepatobiliyer Hastalıkları	
AST artışı	Yaygın
ALT artışı	Yaygın
Hepatit ^l	Yaygın değil
Deri ve Deri altı Doku Hastalıkları	
Döküntü ^m	Çok Yaygın
Pruritus	Çok Yaygın
Kas-İskelet Bozuklukları, Bağ Doku ve Kemik Hastalıkları	
Artralji	Çok Yaygın
Kas-iskelet ağrısı	Yaygın
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıkları	
Yorgunluk	Çok Yaygın
Pireksi	Çok Yaygın
Asteni	Çok Yaygın
Ürperme	Yaygın
Grip benzeri hastalık	Yaygın
İnfüzyonla ilgili reaksiyon	Yaygın

^a Hipotiroidizm, kanda tiroid stimüle edici hormon artışı, tiroidit, kanda tiroid stimüle edici hormon azalması, miksödem, tiroid fonksiyon testi anomalisi, akut tiroidit, tiroksin azalması raporlarını içerir.

^b Hipertiroidizm, kanda tiroid stimüle edici hormon artışı, tiroidit, kanda tiroid stimüle edici hormon azalması, endokrin oftalmopati, göz çıkığı, tiroid fonksiyon testi anomalisi, akut tiroidit, tiroksin azalması raporlarını içerir.

^c Diabetes mellitus ve tip 1 diabetes mellitus raporlarını içerir.

^d Adrenal yetmezlik, primer adrenal yetmezlik ve Addison hastalığı raporlarını içerir.

^e Guillain-Barre sendromu ve demiyalizan polinöropati raporlarını içerir.

^f Menenjit raporlarını içerir.

^g Ensefalit raporlarını içerir.

^h Metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK hastalarının katıldığı klinik çalışmalardan başka çalışmaların raporlarını içerir. Sıklık, tüm TECENTRIQ klinik çalışmalarında maruz kalan 6000 hastaya göre belirlenmiştir.

ⁱ Pnömoni, akciğer infiltrasyonu, bronşiolit, interstisyel akciğer hastalığı, radyasyon pnömonisi raporlarını içerir.

^j Kolit, otoimmün kolit, iskemik kolit ve mikroskobik kolit raporlarını içerir.

^k Pankreatit ve akut pankreatit raporlarını içerir.

^l Otoimmün hepatit, hepatit ve akut hepatit raporlarını içerir.

^m Akne, egzama, eritem, göz kapağı eritemi, eritema multiforme, ekfoliyatif döküntü, göz kapağı döküntüsü, folikülit, fronkül, dermatit, dermatit akneiform, alerjik dermatit, büllöz dermatit, ekfoliyatif dermatit, ilaç döküntüsü, palmar-plantar eritridizestesi sendromu, döküntü, eritratemöz döküntü, genel döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, papüloskuamöz döküntü, kaşıntılı döküntü, püstüler döküntü, seboeik dermatit, deri soyulması, deri toksisitesi, cilt ülseri ve toksik deri döküntüsü raporlarını içerir.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması:

Aşağıdaki veriler, klinik açıdan anlamlı advers reaksiyonlarla ilgili olarak TECENTRIQ maruziyetini yansıtır. Bu advers reaksiyonlar için yönetim kılavuzları Bölüm 4.2 ve 4.4'te açıklanmaktadır.

İmmünite ile ilişkili pnömoni:

Pnömoni, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %3,1 (68/2160) kadarında meydana gelmiştir. 68 hasta içinde bir olay ölümcül olmuştur. Başlangıca kadar geçen medyan süre 3,5 ay (aralık: 3 gün – 20,5 ay) olmuştur. Medyan süre 1,5 ay (aralık: 0 gün – 15,1+ ay; "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir) olmuştur. Pnömoni, 10 hastada (%0,5) atezolizumabın bırakılmasına yol açmıştır. Kortikosteroid kullanımı gerektiren pnömoni, TECENTRIQ alan hastaların %1,6'sında (34/2160) meydana gelmiştir.

İmmünite ile ilişkili hepatit:

Hepatit, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %0,3'ünde (7/2160) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,1 ay (aralık: 9 gün – 7,9 ay) olmuştur. Medyan süre 1 ay (aralık: 9 gün – 1,9+ ay; "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir) olmuştur. Kortikosteroid kullanımı gerektiren hepatit, TECENTRIQ alan hastaların %0,2'sinde (5/2160) meydana gelmiştir.

İmmünite ile ilişkili kolit:

Kolit, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %1,1'inde (23/2160) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 4 ay (aralık: 15 gün – 15,2 ay) olmuştur. Medyan süre 1,4 ay (aralık: 3 gün – 17,8+ ay; "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir) olmuştur. Kolit, 5 hastada (%0,2) atezolizumabın bırakılmasına yol açmıştır. Kortikosteroid kullanımı gerektiren kolit TECENTRIQ alan hastaların %0,5'inde (10/2160) meydana gelmiştir.

İmmünite ile ilişkili endokrinopatiler:

Hipotiroidizm, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %4,7'sinde (101/2160) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 5,5 ay (aralık: 15 gün – 31,3 ay) olmuştur.

Hipertiroidizm, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %1,7'sinde (36/2160) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 3,5 ay (aralık: 21 gün – 31,3 ay) olmuştur.

Adrenal yetmezlik, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %0,3'ünde (7/2160) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 5,7 ay (aralık: 3 gün – 19 ay) olmuştur. Kortikosteroid kullanımı gerektiren adrenal yetmezlik TECENTRIQ alan hastaların %0,3'ünde (6/2160) meydana gelmiştir.

Hipofizit, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %0,1'inden azında (1/2160) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 13,7 aydır.

Diabetes mellitus, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %0,3'ünde (6/2160) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen süre 3 gün ile 6,5 ay arasında değişmiştir. Diabetes mellitus, 1 hastada (<%0.1) TECENTRIQ'in bırakılmasına yol açmıştır.

İmmünite ile ilişkili meningoensefalit:

Menenjit, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %0,1'inde (3/2160) meydana gelmiştir. 3 hastada da kortikosteroid kullanımına gerek duyulmuş ve TECENTRIQ kullanımı bırakılmıştır.

Ensefalit, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların <%0,1'inde (2/2160) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen süre 14 gün ve 16 gün olmuştur. Ensefalit, 1 hastada (<%0,1) TECENTRIQ'in bırakılmasına yol açmıştır. Olay, TECENTRIQ kullanan hastaların %0,1'inden az (1/2160) hastada kortikosteroid kullanımını gerektirmiştir.

İmmünite ile ilişkili nöropatiler:

Guillain-Barré sendromu ve demiyalizan polinöropati, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %0,2'sinde (5/2160) meydana gelmiştir. Bu olay için başlangıca kadar geçen medyan süre 7 ay (aralık: 18 gün – 8,1 ay) olmuştur. Medyan süre 4,6 ay (aralık: 0+ gün – 8,3 ay+, "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir). Bu hasta, Guillain-Barré sendromu nedeniyle TECENTRIQ kullanımını bırakmıştır. Kortikosteroid kullanımı gerektiren Guillain-Barré sendromu TECENTRIQ alan hastaların %0,1'inden azında (2/2160) meydana gelmiştir.

Miyastenik sendrom:

Miyastenia gravis, tüm TECENTRIQ çoklu tümör tipleriyle yapılan klinik çalışmalarda hastaların %0,1'inden az hastada (4/6000) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen süre 20 gün – 4 ay aralığındadır. 4 hasta da TECENTRIQ kullanımını bırakmıştır. Kortikosteroid kullanımı gerektiren miyastenik sendrom/miyastenia gravis vakaları TECENTRIQ alan hastaların %0,1'inden azında (3/6000) meydana gelmiştir.

İmmünite ile ilişkili pankreatit:

Yüksek amilaz ve yüksek lipaz dahil olmak üzere pankreatit, metastatik ürotelyal karsinom ve KHDAK için TECENTRIQ alan hastaların %0,5'inde (10/2160) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 5,5 ay (aralık: 9 gün – 16,9 ay) olmuştur. Medyan süre 19 gün (aralık: 3 gün – 11,2+ ay; "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir) olmuştur. Kortikosteroid kullanımı gerektiren pankreatit vakaları TECENTRIQ alan hastaların %0,1'inden az hastada (1/2160)

meydana gelmiştir.

İmmünojenisite:

IMvigor210 çalışmasında, hastaların %43,9'u bir veya daha çok doz sonrası zamanda anti-atezolizumab antikorları (ATA) için pozitif sonuç vermiştir. OAK (GO28915) çalışmasında, tedavi ile ortaya çıkan ATA oranı %30,4 olarak bulunmuştur. Toplamda, ATA pozitifliğinin farmakokinetik, etkililik veya güvenlik üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Nötralizan antikorların olası etkileri hakkında bir sonuca varmak için veri mevcut değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Atezolizumab doz aşımına ilişkin bilgi mevcut değildir.

Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyon belirtileri veya semptomları bakımından yakından izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar.
ATC kodu: L01XC32

Etki mekanizması:

PD-L1, tümör hücreleri ve/veya tümör infiltrate eden immün hücrelerinde eksprese olabilir ve tümör mikroortamında anti-tümör immün yanıtının inhibisyonuna katkıda bulunabilir. PD-L1'in T hücrelerinde ve antijen sunan hücrelerde bulunan PD-1 ve B7.1 reseptörlerine bağlanması sitotoksik T hücresi aktivitesini, T hücresi çoğalmasını ve sitokin üretimini baskılar.

Atezolizumab Fc bölgesi değiştirilmiş, hümanize bir immünoglobülin G1 (IgG1) monoklonal bir antikorudur; doğrudan PD-L1'e bağlanır ve PD-1 ve B7.1 reseptörlerinin ikili blokajını sağlayarak, antikor bağımlı sellüler sitotoksitesiteyi indüklemeyen antitümör immün yanıtın yeniden aktive edilmesi de dahil, immün yanıtın PD-L1/PD-1 aracılı inhibisyonunu serbest bırakır. Atezolizumab, PD-L2/PD-1 etkileşimini koruyarak PD-L2/PD-1 aracılı inhibitör sinyallerin devam etmesine izin verir.

Klinik etkililik ve güvenlik:

Tedavi süresi:

Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda TECENTRIQ ile tedaviye hastalık progresyonuna kadar izin verilmiştir. Merkezi çalışmalarda önceden tedavi edilmiş hastalar için aşağıdaki kriterlere göre tanımlanan klinik faydanın kaybedilmesine kadar TECENTRIQ ile tedaviye izin verilmiştir:

- Hastalığın belirgin progresyonunu gösteren semptomların ve belirtilerin (laboratuvar değerlerinin kötüleşmesi dahil [örn. yeni veya kötüleşen hiperkalsemi]) olmaması

- ECOG performans durumunda bir düşüş olmaması
- Tekrarlı dozlamadan önce kritik anatomik bölgelerde protokolde izin verilen tıbbi girişimlerle kolaylıkla yönetilemeyen ve stabilize edilemeyen tümör progresyonunun (örn. leptomeningeal hastalık) olmaması
- Araştırmacının değerlendirmesine göre klinik fayda kanıtı

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri:

- *OAK (GO28915): kemoterapi tedavisi almış lokal ileri veya metastatik KHDAK hastalarında yapılan randomize Faz III çalışma*

Platin içeren bir rejim uygulanırken veya sonrasında progresyon görülmüş, lokal ileri veya metastatik KHDAK olan hastalarda, atezolizumab ile dosetakselin etkililik ve güvenlik karşılaştırılmasının yapıldığı Faz III, açık etiketli, çok merkezli, uluslararası, randomize bir çalışma olan GO28915 (OAK) yürütülmüştür. Bu çalışma, otoimmün hastalık öyküsü olan, aktif veya kortikosteroid-bağımlı beyin metastazı öyküsü olan, başlangıçtan önceki 28 gün içinde canlı, attenüe aşı olmuş, başlangıçtan önceki 4 hafta içinde sistemik immunostimulatör ajan uygulanmış veya başlangıçtan önceki 2 hafta içinde sistemik immunosupresif tıbbi ürün kullanmış hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tümör değerlendirmeleri ilk 36 hafta boyunca her 6 haftada bir ve sonra her 9 haftada bir gerçekleştirilmiştir. Tümör örnekleri, tümör hücrelerinde (TC) ve tümör sızdıran bağışıklık hücrelerinde (IC) PD-L1 ifadesi için prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Toplamda 1225 hasta kayıt edilmiştir ve analiz planına göre randomize edilen ilk 850 hasta primer etki analizine dahil edilmiştir. Randomizasyon PD-L1 IC ekspresyon durumu, önceki kemoterapi rejimlerinin sayısı ve histolojiye göre tabakalandırılmıştır. Hastalar 1:1 oranında atezolizumab veya dosetaksel almak üzere randomize edilmiştir.

Atezolizumab üç haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla 1200 mg sabit dozda uygulanmıştır. Doz azaltımına izin verilmemiştir. Hastalar, araştırmacı tarafından değerlendirilecek klinik fayda kaybına kadar tedavi edilmiştir. Dosetaksel, progresyona kadar her üç haftalık siklusun 1. gününde intravenöz infüzyon yoluyla 75 mg/m² uygulanmıştır. Tedavi edilen tüm hastalar için, medyan tedavi süresi dosetaksel kolu için 2,1 ay ve atezolizumab kolu için 3,4 aydır.

Primer analiz hasta popülasyonunun demografik ve başlangıç özellikleri tedavi kolları arasında genel olarak iyi değerlendirilmiştir. Medyan yaş 64 yıldır (aralık: 33-85) ve hastaların %61'i erkektir. Hastaların çoğu beyaz ırktandır (%70). Hastaların yaklaşık olarak üçte birinde non-skuamoz hastalık vardır (%74). %10'unda EGFR mutasyonu, %0,2'sinde ALK yeniden düzenlenmesi ve %10'unda başlangıçta santral sinir sistemi metastazları vardır. Hastaların çoğu halen veya önceden tütün kullanıcısıdır (%82). Başlangıçta ECOG performans skoru 0 (%37) veya 1'dir (%63). Hastaların %75'i önceden yalnızca bir platin bazlı tedavi rejimi almıştır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, randomizasyon tarihinden herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan OS'dir (genel sağkalım). Bu çalışmanın medyan takip sağkalımı da içeren anahtar sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir. ITT popülasyonu için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1'de sunulmuştur. Şekil 2, ITT ve PD-L1 alt gruplarındaki OS sonuçlarını özetlemekte olup atezolizumab ile OS altındaki tüm gruplarda, TC ve IC'de % 1'in altında PD-L1 ekspresyonu olanların faydasını göstermektedir.

Tablo 3: OAK çalışmasından primer analiz popülasyonunda etkililik çalışması (tüm gelenler)*

Etkililik sonlanım noktası	Atezolizumab (n=245)	Dosetaksel (n=425)
Birincil Etkililik Sonlanım Noktası		
Tüm Gelenler		
Ölüm sayısı (%)	271 (%64)	298 (%70)
Olaylara kadar geçen medyan süre (ay)	13,8	9,6
%95 GA	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Tabakalandırılmış tehlike oranı (%95 GA)	0,73 (0,62; 0,87)	
p değeri*	0,0003	
12 aylık OS	218 (%55)	151 (%41)
18 aylık OS	157 (%40)	98 (%27)
İkincil Etkililik Sonlanım Noktaları		
Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS (RECIST v1.1)		
Olay sayısı (%)	380 (%89)	375 (%88)
Medyan PFS süresi (ay)	2,8	4,0
%95 GA	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Tabakalandırılmış tehlike oranı (%95 GA)	0,95 (0,82; 1,10)	
Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen ORR (RECIST v1.1)		
Yanıt verenlerin sayısı (%)	58 (%14)	57(%13)
%95 GA	(10,5; 17,3)	(10,3;17,0)
Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen DOR (RECIST v1.1)		
Medyan (ay)	16,3	6,2
%95 GA	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

GA=güven aralığı; DOR=objektif yanıt süresi; NE=hesaplanamaz; ORR=objektif yanıt oranı; OS=genel sağkalım; PFS=progresyonsuz sağkalım; RECIST=Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri v1.1.

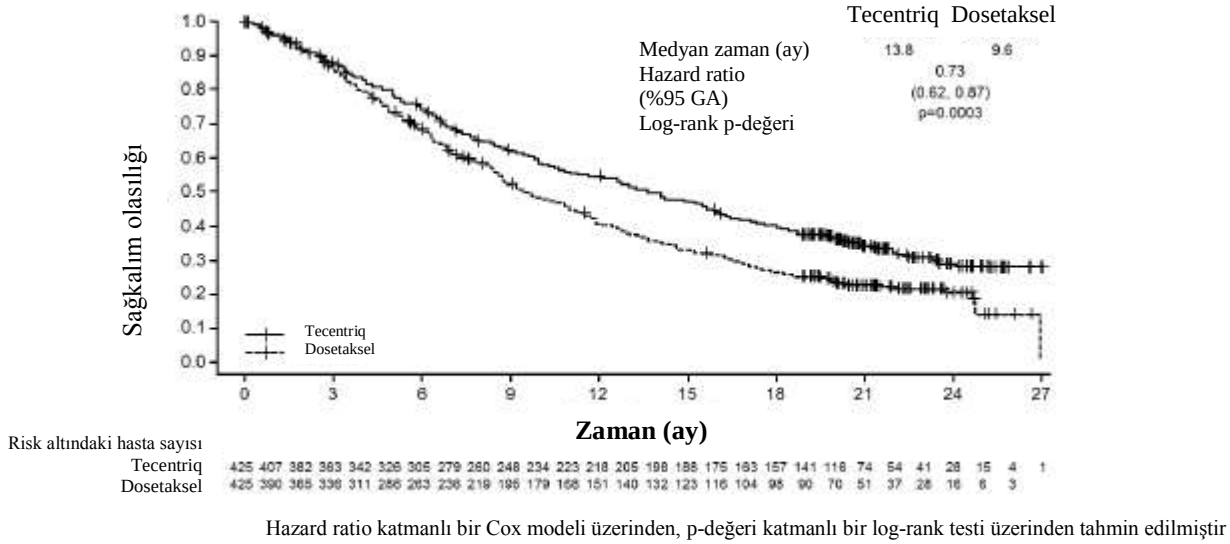
*Primer analiz popülasyonu randomize edilen ilk 850 hastayı içerir

†IC düzeyleri, tümör sızdıran bağışıklık hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonuna, önceki kemoterapi rejimi sayısı ve histolojiye göre tabakalandırılır.

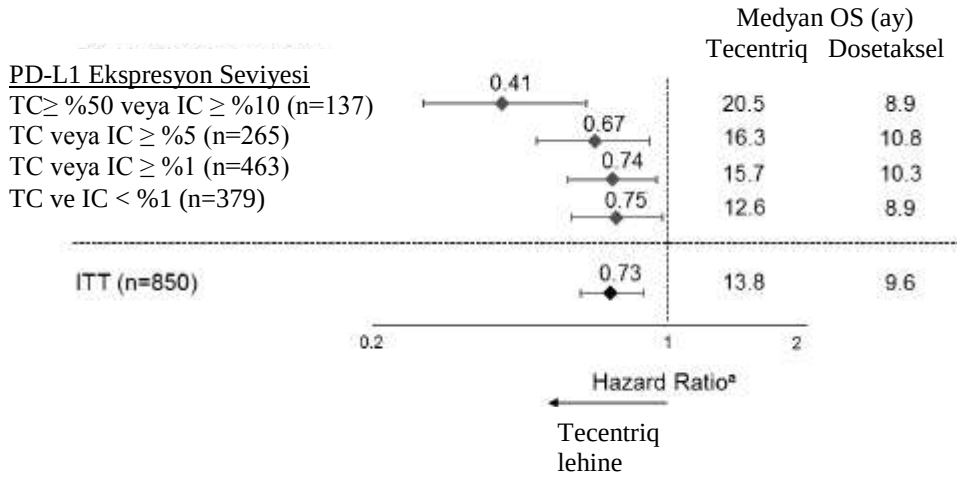
** tabakalandırılmış log-sıra sıralamasına göre

*** Kaplan-Meier hesaplamalarına göre

Şekil 1: Primer analiz popülasyonunda genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tüm gelenler) (OAK)



Şekil 2: Primer analiz popülasyonunda PD-L1 ekspresyonuna göre genel sağkalım meta-analiz diyagramı (OAK)



^a TC ve IC ≥ % 1 için tabakalandırılmış HR. Diğer açıklayıcı altgruplar için tabakalanmamış HR

Hem non-skuamöz KHDAK hastalarında (atezolizumab and dosetaksel için sırasıyla; hazard ratio [HR]: 0,73, 95% GA: 0,60, 0,89; medyan OS< 15,6 vs. 11,2 ay) hem de skuamöz KHDAK hastalarında (atezolizumab and dosetaksel için sırasıyla HR: 0,73, 95% GA: 0,54, 0,98; medyan OS: 8,9 vs. 7,7 ay) dosetaksel ile karşılaştırılan OS değerlerinde gelişme görülmüştür. Gözlemlenen OS gelişimi, başlangıçta beyin metastazı olanlar (atezolizumab and dosetaksel için sırasıyla; hazard ratio [HR]: 0,54, 95% GA: 0,31, 0,94; medyan OS< 20,1 vs. 11,9 ay) ve hiç tütün tüketmemiş olanlar (atezolizumab and dosetaksel için sırasıyla; hazard ratio [HR]: 0,71, 95% GA: 0,47, 1,08; medyan OS< 16,3 vs. 12,6 ay) dahil olmak üzere altgruplar arasında tutarlı bir biçimde gösterilmiştir. Bununla birlikte, EGFR mutasyonlu hastalar dosetakselle karşılık atezolizumab kullanımında gelişmiş OS göstermemişlerdir (atezolizumab and dosetaksel için sırasıyla ; hazard ratio [HR]: 1,24, 95% GA: 0,71, 2,18; medyan OS< 10,5 vs. 16,2 ay).

EORTC QLQ-LC13 ile ölçüldüğünde, hasta bildirimli göğüs ağrısındaki kötüleşmeye kadar zamanın, dosetaksele karşılık atezolizumab için (HR: 0,71, 95% GA: 0,49, 1,05; iki kolda da medyana ulaşılmamıştır) uzadığı görülmüştür. EORTC QLQ-LC13 ile ölçülen diğer akciğer kanseri semptomları (örn. öksürük, dispne ve kol/omuz ağrısı) için kötüleşme süreleri atezolizumab ve dosetaksel için benzerdir. Bu sonuçlar çalışmanın açık etiketli dizaynına dayanarak dikkatle yorumlanmıştır.

- *POPLAR (GO28753): kemoterapi tedavisi almış lokal ileri veya metastatik KHDAK hastalarında yapılan randomize Faz II çalışma*

PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak platin içeren rejim uygulanırken ya da sonrasında progresyon görülmüş, lokal ileri veya metastatik KHDAK olan hastalarda Faz II, çok merkezli, uluslararası, randomize, açık etiketli, kontrollü bir çalışma olan GO28753 (POPLAR) çalışması da yürütülmüştür. Birincil etkililik sonlanım noktası, randomizasyon tarihinden herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan OS'dir. Toplam 287 hasta 1:1 oranında TECENTRIQ (klinik fayda kaybına kadar üç haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla 1200 mg) ya da dosetaksel (progresyona kadar her üç haftalık siklusun 1.gününde intravenöz infüzyon yoluyla 75 mg/m²) almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon, PD-L1 IC ekspresyon durumu, önceki kemoterapi rejimlerinin sayısı ve histolojiye göre tabakalandırılmıştır.

Gözlemlenen toplam 200 ölüm ve 22 aylık medyan OS takibi ile güncelleştirilmiş analiz; dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda medyan OS 9,7 ay ve atezolizumab ile tedavi edilen hastalarda medyan OS 12,6 ay (HR: 0,69,% 95 GA: 0,52, 0,92) olarak göstermiştir. Atezolizumab ve dosetaksel için ORR sırasıyla %15,3'e karşı %14,7, medyan DOR ise 18,6 ay ve 7,2 aydır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Atezolizumab intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Diğer uygulama yollarıyla yapılan çalışmalar olmamıştır. Atezolizumaba maruziyet 1 mg/kg - 20 mg/kg doz aralığında 3 haftada bir uygulanan sabit doz 1200 mg doz ile orantılı olarak artmıştır. Bir popülasyon farmakokinetik analizi, 6-9 hafta tekrarlı dozlamadan sonra (2-3 döngü) kararlı durumun elde edildiğini öne sürmektedir.

Dağılım:

472 hastayı içeren bir popülasyon analizi, aşağıdaki doz aralığı için atezolizumab farmakokinetik analizini açıklamıştır: Birinci derece eliminasyonla bir doğrusal iki bölmeli dağılım modeli ile 1 - 20 mg/kg. Popülasyon farmakokinetik analizi, bir hastada merkezi kompartman dağılım hacminin 3,28 L ve kararlı durumunda hacmin 6,91 L olduğunu göstermektedir. Eğri altındaki alanda, maksimum konsantrasyon ve en düşük konsantrasyonda sistemik birikim sırasıyla 1,91, 1,46 ve 2,75 kat olmuştur.

Biyotransformasyon:

Atezolizumabın metabolizması doğrudan araştırılmamıştır. Antikor klerensi esas olarak katabolizmayla gerçekleşir.

Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizi, atezolizumabın klerensinin 0,200 L/gün ve tipik terminal eliminasyon yarı ömrünün 27 gün olduğunu göstermektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Maruziyet, güvenlik ve etkililik verilerinin analizine göre aşağıdaki faktörlerin klinik açıdan anlamlı bir etkisi yoktur: yaş, (21-89 yaş), vücut ağırlığı, cinsiyet, pozitif ATA durumu, albümin düzeyleri, tümör yükü, bölge veya etnik köken, böbrek bozukluğu, hafif karaciğer bozukluğu, PD-L1 ekspresyonu düzeyi veya ECOG durumu. Vücut ağırlığı, cinsiyet, pozitif ATA durumu, albümin seviyeleri ve tümör yükü istatistiki olarak anlamlıdır ancak atezolizumab farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda TECENTRIQ'in farmakokinetiğini araştırmak amacıyla çalışma yürütülmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda TECENTRIQ için özel bir çalışma yapılmamıştır. Yaşın atezolizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bir popülasyon farmakokinetik analizinde değerlendirilmiştir. Yaş, 21-89 yaş aralığındaki (n=472) ve medyan 62 yaşındaki hastalar temel alındığında, atezolizumabın farmakokinetiğini etkileyen önemli bir kovaryant olarak tanımlanmamıştır. <65 yaşındaki (n=274), 65-75 yaşındaki (n=152) ve >75 yaşındaki (n=46) hastalarda atezolizumabın farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda TECENTRIQ için özel bir çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizinde, böbrek fonksiyonu normal (90 mL/dk/1,73 m² veya üzeri eGFR; n=140) olan hastalarla karşılaştırıldığında, hafif (60 - 89 mL/dk/1,73 m² eGFR; n=208) veya orta şiddetli (30 - 59 mL/dk/1,73 m² eGFR; n=116) böbrek bozukluğu olan hastalarda atezolizumabın klerensinde klinik açıdan önemli farklar bulunmamıştır. Yalnızca birkaç hastada şiddetli böbrek bozukluğu vardır (eGFR 15 - 29 mL/dk/1,73 m²; n=8) (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda TECENTRIQ için özel bir çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizinde hafif karaciğer bozukluğu (bilirubin ≤NÜS ve AST>NÜS veya bilirubin <1,0 – 1,5 x NÜS ve herhangi bir AST, n= 71) ve normal karaciğer fonksiyonu (bilirubin ve AST ≤NÜS, n= 401) olan hastalar arasında atezolizumabın klerensi bakımından klinik olarak önemli farklar bulunmamıştır. Orta düzeyde veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalara ilişkin veri mevcut değildir. Karaciğer bozukluğu, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) karaciğer fonksiyon bozukluğu kriterlerine göre tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenisite:

TECENTRIQ'in karsinojenik potansiyelini belirlemek için karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

Mutajenisite:

TECENTRIQ'in mutajenik potansiyelini belirlemek için mutajenisite çalışması yapılmamıştır.

Doğurganlık:

TECENTRIQ ile herhangi bir doğurganlık çalışması yapılmamıştır. Bununla birlikte, kronik toksisite çalışmasına sinomolgus maymunlarında erkek ve dişi üreme organlarının

değerlendirilmesi dahil edilmiştir. TECENTRIQ, 50 mg/kg doz grubundaki tüm dişi maymunların adet döngülerinde, dozlama fazında düzensiz siklus modeliyle karakterize ve terminal nekropside yumurtalıklarda yeni korpus luteum eksikliği ile korelasyon gösteren bir etki ortaya koymuştur; bu etki dozlama yapılmayan toparlanma döneminde geri döndürülebilir olmuştur. Erkek üreme organları üzerinde herhangi bir etki olmamıştır.

Teratojenisite:

TECENTRIQ ile hayvanlarda üreme ve teratojenisite çalışmaları yapılmamıştır. Hayvan çalışmaları, PD-L1/PD-1 yolağının inhibisyonunun büyümekte olan fetüsün reddi riskinde immünite ile ilişkili artışa ve böylelikle fetal ölüme yol açabileceğini ortaya koymuştur. TECENTRIQ uygulamasının gebelik üzerinde advers bir reaksiyona yol açması beklenir ve embriyoletalitesi de dahil olmak üzere insan fetüsü için bir risk oluşturur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
Glasiyal asetik asit
Sükroz
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da sözü edilenlerden dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon: 36 ay

Seyreltilmiş çözelti: 2-8°C'de 24 saat ve ortam sıcaklığında ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) hazırlama zamanından sonra 8 saat içinde kullanımdaki kimyasal ve fiziksel stabilite gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan infüzyonluk çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).

Işıktan korumak için flakonu karton kutusunda saklayınız.

Dondurmayınız. Çalkalamayınız.

Tıbbi ürünün seyreltme sonrasında saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 mL çözelti içeren tapalı (butil kauçuk) flakon (Tip I cam).

Bir flakonluk paket.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

TECENTRIQ herhangi bir antimikrobiyal koruyucu içermez ve bir sağlık meslek mensubu

tarafından aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır.

Seyreltme talimatları:

20 mL TECENTRIQ konsantresi flakondan çekilmeli ve içinde sodyum klorür 9 mg/mL (% 0,9) enjeksiyonluk çözelti bulunan 250 mL'lik bir PVC, polietilen (PE) veya poliolefin infüzyon torbası içine seyreltilmelidir. Seyreltmeden sonra çözeltinin bir mL'si yaklaşık 4,4 mg TECENTRIQ (1200 mg/270 mL) içermelidir. Torba, köpük oluşumuna izin vermeden çözeltiyi karıştırmak için yavaşça alt üst edilmelidir. İnfüzyon hazırlandığında hemen uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.3).

Parenteral tıbbi ürünler uygulanmadan önce partiküller ve renk değişimi açısından çıplak gözle incelenmelidir. Partiküller veya renk değişimi gözlenirse çözelti kullanılmamalıdır.

TECENTRIQ ile ürüne temas eden polivinil klorür (PVC), polietilen (PE) veya poliolefin (PO) yüzeyleri olan intravenöz torbalar arasında geçimsizlik gözlenmemiştir. İlave olarak, polietersülfon veya polisülfon içeren düz eksenli filtre membranları ve infüzyon setleri ile PVC, PE, polibutadien veya polieterüretan içeren diğer infüzyon yardımcıları ile de geçimsizlik gözlenmemiştir. Düz eksenli filtre membranlarının kullanılması seçime bağlıdır.

Kullanılmamış/son kullanma tarihi geçmiş ilaçların imhası:

Tıbbi ürünlerinin çevreye salınması en aza indirilmelidir. İlaçlar, atık suyla birlikte atılmamalıdır ve evsel atıklarla imhasından kaçınılmalıdır.

Kullanılmayan tüm tıbbi ürün veya atık materyaller yerel gerekliliklere uygun şekilde atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101
Maslak 34396, Sarıyer- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/316

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.06.2018

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

14.06.2018