

OBRAZEC PRIVOLITVE PO POUČITVI

NASLOV: ODPRTA, MULTICENTRIČNA RAZISKAVA
VARNOSTI (FAZE IIIB, Z ENO SKUPINO)
ATEZOLIZUMABA (TECENTRIQ) V KOMBINACIJI Z
NAB-PAKLITAKSELOM ALI PAKLITAKSELOM ZA
ZDRAVLJENJE INOPERABILNEGA LOKALNO
NAPREDOVALEGA ALI METASTATSKEGA
TROJNO NEGATIVNEGA RAKA DOJKE

ŠTEVILKA PROTOKOLA: MO39874

SPONZOR: F. Hoffmann-La Roche Ltd

ZDRAVNIK {Ime}
RAZISKOVALEC: Telefonska številka: _____

IME USTANOVE: {Ime}

NASLOV USTANOVE: {Naslov}

IME KOMISIJE ZA ETIKO: Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko

DATUM ODOBRITEV
KOMISIJE ZA ETIKO: {Datum}

1.1 UVOD

- K sodelovanju v tej raziskovalni študiji (imenovani tudi klinično preskušanje) ste povabljeni, ker imate posebno vrsto raka dojke, imenovano trojno negativni rak dojke, ki je lokalno napredoval in ga ni mogoče odstraniti z operacijo oziroma ima zasevke (se je razširil v druge dele telesa). Ta raziskava proučuje zdravilo atezolizumab.
- Sponzor te raziskave je družba F. Hoffmann-La Roche Ltd (v nadaljevanju Roche) in {ime raziskovalnega mesta} plačuje za kritje stroškov te raziskave.
- Ta obrazec privolitve pojasnjuje, kaj se bo dogajalo, če se odločite za sodelovanje v raziskavi. Pojasnjuje tudi možne koristi in tveganja sodelovanja v raziskavi.
- Sodelovanje v tej raziskavi je vaša izbira. Prosimo, da skrbno preberete te informacije in brez oklevanja zastavite vprašanja. Koristi lahko tudi, če se o teh informacijah pogovorite s svojci in prijatelji.
- Namesto sodelovanja v tej raziskavi lahko izberete katero od naslednjih možnosti:
 - zdravljenje trojno negativnega raka dojke, ne da bi bili vključeni v to raziskavo,
 - sodelovanje v kakšni drugi raziskavi,
 - odločitev, da se ne zdravite,

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec privolitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

- odločitev za blažilno oskrbo (to imenujemo tudi »paliativna oskrba«).
- Z zdravnikom se pogovorite o vseh možnostih, ki so vam na voljo, in o tveganjih in koristih vsake od teh možnosti. Če se odločite, da ne boste sodelovali, ne boste ostali brez rednega zdravljenja, ki ste ga deležni pri svojih zdravnikih.
- Če se odločite za sodelovanje, vas bomo prosili, da podpišete ta obrazec privolitve. En izvod podpisanega dokumenta boste dobili vi.

1.2 KAJ JE NAMEN TE RAZISKAVE?

Namen te raziskave je primerjati (dobre in slabe) učinke atezolizumaba v kombinaciji z nab-paklitakselom ali paklitakselom pri bolnikih z napredovalim trojno negativnim rakom dojke. V tej raziskavi boste prejeli ali atezolizumab v kombinaciji z nab-paklitakselom ali atezolizumab v kombinaciji s paklitakselom. Zdravnik raziskovalec bo presodil, katera kombinacija je za vas boljša. V tem obrazcu privolitve se izraz »raziskovano zdravljenje« nanaša na tisto kombinacijo zdravil, ki jo boste prejeli v okviru te raziskave.

Atezolizumab je beljakovinsko zdravilo, ki vpliva na vaš imunski sistem tako, da blokira pot PD-L1. Pot PD-L1 je vključena v uravnavanje naravnega imunskega odziva vašega telesa. A tumorji lahko zmotijo uravnavanje po tej poti, tako da so delno odporni proti protitumorskemu delovanju imunskega sistema ali se mu izmaknejo. Z blokiranjem poti PD-L1 lahko atezolizumab vašemu imunskemu sistemu pomaga ustaviti ali preobrniti rast tumorjev.

Paklitaksel in nab-paklitaksel sta zdravili za kemoterapijo, ki sta ju regulativni agenciji Uprava za hrano in zdravila (FDA) ZDA in Evropska agencija za zdravila (EMA) odobrili za zdravljenje več različnih vrst raka. FDA ZDA je atezolizumab v kombinaciji z nab-paklitakselom odobrila tudi za zdravljenje vrste raka, ki ga imate, tj. trojno negativnega raka dojke. Atezolizumab v kombinaciji s paklitakselom je eksperimentalno zdravljenje: to pomeni, da ga pristojni zdravstveni organi še niso odobrili. Obe kombinirani zdravljenji trenutno proučujejo v kliničnih preskušanjih, tudi pri bolnikih s trojno negativnim rakom dojke.

V tej raziskavi bo sodelovalo približno 280 oseb.

1.3 KAJ SE BO DOGAJALO, ČE SODELUJEM?

Ta raziskava ima tri dele:

1. Presejanje (za ugotavljanje, ali ste primerni za sodelovanje v raziskavi): presejalne preiskave boste lahko opravili v enem ali več dneh v obdobju 28 dni.
2. Zdravljenje: v 28-dnevnih cikliih boste prejeli raziskovano zdravljenje (za podrobnosti glejte spodaj). 1., 8. in 15. dan vsakega ciklusa raziskovanega zdravljenja boste prišli na obisk v raziskavi in dobili raziskovano zdravljenje. Trajanje zdravljenja in vaš celotni čas sodelovanja v raziskavi bosta odvisna od tega, kako se bo rak odzval na zdravljenje. Raziskovano zdravljenje boste prejeli, dokler se bolezen ne poslabša (napreduje), dokler raziskovanega zdravljenja ne prenesete več, ali do dokončanja ali predčasnega zaključka raziskave. Če vaš zdravnik raziskovalec med raziskavo ugotovi,

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec privolitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

Stran 2 od 23

da vam tumor raste in se ne odziva več na raziskovano zdravljenje, se lahko z njim posvetujete o drugih možnostih zdravljenja ali o sodelovanju v prihodnjih kliničnih preskušanjih.

3. Spremljanje (za preverjanje vašega stanja po koncu zdravljenja): po telefonu vas bomo poklicali na približno 3 mesece do konca raziskave.

Na dneve, ko boste dobili zdravila, boste morali med obiskom več ur ostati v ambulanti.

Med obdobjem zdravljenja boste prejeli ali:

- atezolizumab in nab-paklitaksel ali
- atezolizumab in paklitaksel.

Vaš zdravnik raziskovalec bo presodil, katera kombinacija je za vas boljša.

Atezolizumab boste dobili 1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa (dva dneva v mesecu v presledku dveh tednov), nab-paklitaksel ali paklitaksel pa 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa (tri dni v mesecu v presledku enega tedna). Vsa raziskovana zdravila boste dobili v intravenski [i.v.] infuziji (neposredno v kri po igli, ki vam jo bodo vstavili v žilo, kar omogoča, da zdravilo počasi pride v telo). Ob dneh, ko morate dobiti tako atezolizumab kot nab-paklitaksel ali paklitaksel (1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa) (dva dneva v mesecu v presledku dveh tednov), boste najprej dobili atezolizumab v intravenski infuziji v približno 60 minutah (po prvem odmerku bo infuzija lahko krajša). Potem boste dobili še nab-paklitaksel ali paklitaksel v intravenski infuziji v približno 60 minutah. 8. dan vsakega ciklusa (obisk med tistima dvema, na katerih dobite atezolizumab) boste dobili le nab-paklitaksel ali paklitaksel.

Infuzije atezolizumaba in nab-paklitaksela ali paklitaksela boste prejeli redno, dokler se bolezen ne poslabša, pod pogojem, da kombinacijo zdravil prenašate. Po vašem zadnjem odmerku vas bo zdravnik raziskovalec spremljal po telefonu na približno 3 mesece vsaj 36 mesecev oziroma dokler se boste s tem strinjali (kar od tega je krajše). Če se vam med raziskavo pojavi kakšen resen neželen učinek, vas bo zdravnik raziskovalec morda naročil v bolnišnico na spremljevalne preglede, tudi če ste že opravili vse svoje redne obiske v raziskavi. V celoti lahko vaše sodelovanje v raziskavi traja do 48 mesecev.

Postopki v raziskavi, ki jih boste morali opraviti v vsakem delu raziskave, so podrobno opisani v poglavju 2.2. Nekateri postopki bodo enaki kot med rednim zdravljenjem raka dojke, nekateri pa bodo izvedeni le za to raziskavo.

1.4 MI SODELOVANJE V RAZISKAVI LAHKO KORISTI?

Zdravje se vam med raziskavo lahko izboljša, ali pa tudi ne, toda pridobljene informacije bi lahko v prihodnosti pomagale drugim ljudem s podobno boleznijo.

1.5 ALI OBSTAJAJO KAKŠNA TVEGANJA?

Zdravila ali postopki v raziskavi vam lahko povzročijo neželene učinke, kot je opisano v poglavjih 2.1 in 2.2. Neželeni učinki so lahko blagi do hudi in celo življenje ogrožajoči. Neželeni učinki se od osebe do osebe lahko razlikujejo. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom raziskovalcem, če se med raziskavo zgodi kaj od naslednjega:

- pojavijo se vam novi simptomi ali se vam poslabšajo obstoječi simptomi,
- spremeni se vaše jemanje zdravil na recept ali zdravil brez recepta (vključno z zeliščnimi pripravki),
- obiščete zdravnika ali bolnišnico, vključno z nujno oskrbo ali obiski v ambulanti za nujno pomoč.

Obstaja tveganje za izpostavljenost nerojenega otroka raziskovanemu zdravilu in vsa tveganja trenutno niso znana. V poglavju 1.6 so opisani previdnostni ukrepi, ki jih morajo upoštevati tako ženske kot moški, da bi preprečili izpostavljenost nerojenega otroka raziskovanemu zdravilu. Če ste noseči, če zanosite ali če trenutno dojite, v tej raziskavi ne morete sodelovati.

1.6 ALI OBSTAJAJO KAKŠNE POSEBNE ZAHTEVE?

Med sodelovanjem v tej raziskavi obstajajo določene zahteve, kot je navedeno spodaj:

- Ne smete se pridružiti nobeni drugi raziskavi (raziskovalni študiji).
- Če potrebujete cepljenje, ga morate dobiti vsaj 4 tedne pred raziskovanim zdravljenjem. Če veste, da boste med potekom raziskave potrebovali cepljenje, morate o tem obvestiti zdravnika, kajti določene vrste cepiv med sodelovanjem v raziskavi in še do 5 mesecev po zadnjem odmerku atezolizumaba niso dovoljene.
- Nekateri možni neželeni učinki atezolizumaba se lahko prekrivajo z nekaterimi neželenimi učinki drugih zdravil, ki prav tako spodbujajo imunski sistem. Sočasna uporaba dveh takšnih zdravil je lahko nevarna. Pomembno je, da zdravniku poveste za vsa zdravila, ki jih trenutno jemljete, pa tudi kdaj ste nazadnje uporabili kakšno zdravilo, ki lahko vpliva na imunski sistem (vključno z zeliščnimi dodatki). Prav tako je pomembno, da še 10 tednov po vašem zadnjem odmerku atezolizumaba ne jemljete nobenih drugih zdravil, ki lahko vplivajo na imunski sistem.
- Za ženske: Če bi lahko zanosili, morate uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito med raziskavo in še 5 mesecev po vašem zadnjem odmerku atezolizumaba ali 6 mesecev po vašem zadnjem odmerku nab-paklitaksela ali paklitaksela, kar od tega je pozneje. Z zdravnikom raziskovalcem se posvetujte o tem, kateri način je za vas najprimernejši. Med navedenim obdobjem tudi ne smete darovati jajčnih celic. Zdravnika raziskovalca morate takoj obvestiti, če zanosite med raziskavo ali v 5 mesecih po vašem zadnjem odmerku atezolizumaba ali 6 mesecev po vašem zadnjem odmerku nab-paklitaksela ali paklitaksela, kar od tega je pozneje. Če zanosite, vas bo zdravnik raziskovalec želel spremljati, dokler ne bo znan izid nosečnosti. Če zanosite, v raziskavi ne morete več sodelovati.

- Za moške: Če je vaša partnerka noseča, ali bi lahko zanosila, morate med raziskavo in še 6 mesecev po vašem zadnjem odmerku katerega od raziskovanih zdravil uporabljati kondome. Med navedenim obdobjem tudi ne smete darovati semena. Zdravnika raziskovalca morate takoj obvestiti, če vaša partnerka zanosi med raziskavo ali v 6 mesecih po vašem zadnjem odmerku katerega od raziskovanih zdravil. Zdravnik raziskovalec bo morda vas in vašo partnerko prosil za dovoljenje za zbiranje podatkov o nosečnosti in otroku. Ne glede na to, kako se vi in partnerka glede tega odločita, boste vi še naprej lahko sodelovali v tej raziskavi.

1.7 ALI BOM ZA SODELOVANJE PREJEL/A PLAČILO?

Za sodelovanje v tej raziskavi ne boste prejeli plačila.

Za potovanje od svojega doma do raziskovalnega mesta boste dobili povrnjene utemeljene stroške (npr. prevoz, parkiranje).

Podatki, pridobljeni v tej raziskavi, vključno s podatki, pridobljenimi z raziskovanjem vaših vzorcev, lahko pripeljejo do odkritij, izumov ali razvoja komercialnih izdelkov. Če se to zgodi, vi in vaša družina od tega ne boste imeli koristi in ne boste prejeli plačil.

1.8 BOM IMEL/A ZARADI SODELOVANJA KAKŠNE STROŠKE?

Med sodelovanjem v tej raziskavi vam ne bo treba plačati za zdravila ali postopke, ki so potrebni zgolj za to raziskavo in niso del vaše redne zdravstvene oskrbe. Vi oz. vaša zdravstvena zavarovalnica boste morali plačati za zdravila ter ambulantne, bolnišnične in zdravniške storitve, ki so del vaše redne zdravstvene oskrbe.

1.9 KAJ SE ZGODI, ČE UTRPIM ŠKODO?

Če zaradi sodelovanja v tej raziskavi utrpite škodo, se čim prej obrnite na zdravnika raziskovalca na telefonsko številko, navedeno v poglavju 2.8 Kontaktni podatki. Zdravnik raziskovalec vam bo pojasnil, kakšne možnosti so vam na voljo in kje ste lahko deležni zdravljenja.

Družba Roche bo plačala utemeljene stroške neposredne oskrbe vsake telesne škode, ki je posledica raziskovanega zdravila, vendar le v primeru, da velja vse naslednje:

- družba Roche in zdravnik raziskovalec soglašata, da je ta škoda posledica raziskovanega zdravila in ne kakšne že prej obstoječe bolezni ali motnje,
- stroškov ne plača vaša zdravstvena zavarovalnica,
- škoda, ki ste jo utrpeli, ni posledica tega, da vi ali raziskovalna skupina niste upoštevali navodil.

Dobili ne boste nobenega drugega plačila.

Glede zahtevka za plačilo stroškov zdravljenja se obrnite na zdravnika raziskovalca, ki bo poskrbel, da bo družba Roche ustrezno ukrepala. Družba Roche ima sklenjeno

pogodbo z zavarovalnico Allianz Global Corporate & Specialty; to zagotavlja, da družba Roche lahko plača stroške zdravljenja.

Če zaradi sodelovanja v tej raziskavi utrpite škodo, s podpisom tega obrazca ne izgubite nobenih pravnih pravic do iskanja denarnega povračila.

1.10 LAHKO PRENEHAM SODELOVATI V RAZISKAVI?

To raziskavo lahko zapustite kadar koli. Če razmišljate, da bi prenehali sodelovati, o tem obvestite svojega zdravnika raziskovalca, ki vam bo povedal, kako varno prenehati. Če boste raziskavo zapustili, ne boste izgubili dostopa do vaše redne oskrbe.

Če se bodo v tej raziskavi pojavili pomembni novi izsledki ali spremembe, ki bi lahko vplivali na vaše zdravje ali pripravljenost za nadaljnje sodelovanje, bo zdravnik raziskovalec vas ali vašega zakonitega zastopnika o tem obvestil, čim bo mogoče.

Morda boste morali nehati sodelovati v raziskavi, tudi če bi vi še želeli nadaljevati. Spodaj je naštetih nekaj razlogov, zaradi katerih bi morali nehati sodelovati:

- Vaše nadaljnje sodelovanje bi ogrozilo vašo varnost.
- Niste mogli upoštevati ali niste upoštevali navodil ali postopkov v raziskavi.
- Potrebujete zdravstveno oskrbo, ki v tej raziskavi ni dovoljena.
- Družba Roche ali pristojen zdravstveni organ ustavi izvajanje te raziskave.

Ko se vaše sodelovanje konča, o vas ne bomo več zbirali nobenih novih podatkov. Morebitni laboratorijski vzorci, odvzeti pred prenehanjem sodelovanja, ne bodo testirani. Toda družba Roche bo še vedno lahko uporabljala podatke, zbrane pred prenehanjem sodelovanja, vključno s podatki vzorcev, ki so bili testirani pred prenehanjem.

2.1 TVEGANJA RAZISKOVANEGA ZDRAVLJENJA

Atezolizumab in nab-paklitaksel ali paklitaksel boste prejeli kliničnem okolju z opremo za nujne primere in v navzočnosti osebja, usposobljenega za spremljanje in odzivanje na nujna medicinska stanja.

Tveganja, povezana z atezolizumabom

Atezolizumab deluje tako, da v telesu poveča število in aktivnost imunskih celic, ki premagujejo raka. Te celice lahko povzročijo vnetje v tumorju, pa tudi v normalnem tkivu (imunski neželeni učinki). Zato se lahko med uporabo atezolizumaba pojavi kakšna motnja, pri kateri je vnetje usmerjeno proti delu lastnega telesa (avtoimunska motnja).

NEŽELENI UČINKI, ZA KATERE JE ZNANO, DA SO POVEZANI Z ATEZOLIZUMABOM

Neželeni učinki, za katere je znano, da so povezani z atezolizumabom, so navedeni spodaj. Obstajajo lahko tudi neželeni učinki, ki trenutno še niso znani.

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec privolitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

Neželeni učinki, za katere je znano, da so povezani z atezolizumabom		
Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 10 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Utrujenost • Bolečine v sklepih (artralgija) • Pomanjkanje energije (astenija) • Zmanjšanje apetita • Driska • Težko dihanje (dispneja) • Okužba sečil • Kašelj 	<ul style="list-style-type: none"> • Srbenje kože • Slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) • Zvišana telesna temperatura • Izpuščaj • Bruhanje • Bolečine v mišicah in kosteh (mialgija, mišično-skeletna bolečina in bolečine v kosteh)
Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Mrzlica • Težave s požiranjem (disfagija) • Zvišanje jetrnih encimov, ki lahko nakazuje vnetje jeter • Alergijska reakcija ali neprenašanje zdravila (preobčutljivost) • Znižana raven kalija v krvi (hipokaliemija) • Znižana raven natrija v krvi (hiponatriemija) • Nizek krvni tlak (hipotenzija) • Nezadostno delovanje žleze ščitnice (hipotiroizem) • Zamašenost nosu 	<ul style="list-style-type: none"> • Vnetje črevesa (kolitis) • Zmanjšana oskrba s kisikom v telesu, ki povzroči težko dihanje (hipoksija) • Gripi podobni simptomi • Z infundiranjem povezana reakcija • Vnetje pljuč (pnevmonitis) • Majhno število trombocitov v krvi, kar lahko poveča nagnjenost k podplutbam in krvavitvam (trombocitopenija) • Vnetje jeter (hepatitis) • Bolečine v predelu trebuha
Manj pogosti, toda pomembni (pojavi se pri manj kot 1 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Zmanjšano nastajanje hormonov v nadledvičnih žlezah (insuficienca nadledvičnih žlez) • Sladkorna bolezen • Prekomerno delovanje žleze ščitnice (hipertiroizem) • Vnetje možganov in open, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo (meningoencefalitis) • Vnetje žleze hipofize (hipofizitis) • Vnetje srčne mišice (miokarditis) • Vnetje ledvic (nefritis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Okvara živcev, ki lahko povzroči šibkost mišic in/ali paralizo (Guillain-Barréjev sindrom) • Okvara živcev, ki povzroči šibkost mišic (miastenijski sindrom/miastenija gravis) • Vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) • Zvišanje encimov trebušne slinavke, ki lahko nakazuje vnetje trebušne slinavke (zvišanje amilaze in lipaze) • Hudo povišanje ravni sladkorja in kislin v krvi ali urinu (diabetična ketoacidoza) • Vnetje ali okvara mišic (miozitis)

Družba Roche in zdravniki raziskovalci želimo, da ste med neželenimi učinki, za katere je znano, da so povezani z atezolizumabom, posebej pozorni na naslednje:

- Vnetje črevesa (kolitis); med simptomi so lahko driska, kri v blatu in bolečine v predelu trebuha.

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec priložitev po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvornika z dne 27. julija 2019

- Vnetje žleze ščitnice (hipotiroidizem, hipertiroidizem); med simptomi so lahko glavoboli, utrujenost, hujšanje, povečanje telesne teže, spremembe razpoloženja, izpadanje las in zaprtost.
- Vnetje nadledvičnih žlez (insuficienca nadledvičnih žlez); med simptomi so lahko omotica, razdražljivost, omedlevica, nizek krvni tlak, potemnelost kože in želja po slani hrani.
- Vnetje žleze hipofize (hipofizitis); med simptomi so lahko utrujenost in glavoboli, ki ne minejo, povečana žeja, povečano odvajanje urina in spremembe vida.

Med neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo hkrati, sta hipotiroidizem in insuficienca nadledvičnih žlez (za podrobnosti glejte zgoraj).

- Vnetje jeter (hepatitis); med simptomi so lahko porumenelost kože (zlatenica), bolečine v predelu trebuha, siljenje na bruhanje, bruhanje, srbenje, utrujenost, krvavitve ali podplutbe in temen urin.
- Vnetje možganov in open, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo (meningoencefalitis); med simptomi so lahko togost vratu, glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bruhanje, napadi krčev, razdražljivost in občutljivost oči na svetlobo.
- Okvara živcev, ki povzroči šibkost mišic (miastenjski sindrom/miastenija gravis); med simptomi so lahko šibkost v mišicah rok in nog, dvojni vid in težave z govorjenjem in žvečenjem.
- Okvara živcev, ki lahko povzroči šibkost mišic in/ali paralizo (Guillain-Barréjev sindrom); med simptomi so lahko mravljinčenje v prstih rok in nog, utrujenost in težave s hojo.
- Vnetje pljuč (pnevmonitis); med simptomi so lahko novonastal kašelj ali poslabšanje kašlja, težko dihanje in bolečine v prsnem košu.
- Vnetje srčne mišice (miokarditis); med simptomi so lahko težko dihanje, zmanjšanje tolerance za vadbo, utrujenost, bolečine v prsnem košu, otekanje gležnjev ali nog, nereden srčni utrip in omedlevica.
- Z infuzijo povezane reakcije (dogodki, ki se pojavijo med infuzijo zdravila ali v 1 dnevu po infuziji); med simptomi so lahko zvišana telesna temperatura, mrzlica, težko dihanje in nenadna pordelost obraza, vratu ali prsnega koša.
- Vnetje trebušne slinavke (pankreatitis); med simptomi so lahko bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje, bruhanje in zvišana telesna temperatura.
- Motnja z visoko ravno sladkorja v krvi (sladkorna bolezen); med simptomi so lahko večja žeja, večja lakota, pogosto uriniranje, razdražljivost in utrujenost.
- Vnetje ledvic (nefritis); med simptomi so lahko spremenjena količina in barva urina, bolečine v medenici; vodi lahko v odpoved ledvic.

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec priložitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvornika z dne 27. julija 2019

- Vnetje ali okvara mišic (miozitis, miopatije, vključno z rabdomiolizo); med simptomi so lahko mišične bolečine in šibkost, temnorjav ali rdečkast urin, slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) in bruhanje.

Alergijske reakcije

Med uporabo atezolizumaba se lahko pojavijo alergijske reakcije; praviloma nastanejo med dajanjem zdravila v veno ali kmalu po tem. Med simptomi so lahko siljenje na bruhanje, bruhanje, kožne reakcije (koprivnica ali izpuščaj), težko dihanje ali nizek krvni tlak. Te reakcije so lahko blage ali hude in lahko povzročijo smrt ali trajno prizadetost. Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, bo vaš zdravnik raziskovalec prekinil ali celo povsem končal dajanje atezolizumaba v vašo veno. Vaš zdravnik raziskovalec vam lahko da tudi zdravila za zdravljenje teh simptomov.

NEŽELENI UČINKI, KO SO LAHKO POVEZANI Z ATEZOLIZUMABOM

Spodaj so navedeni neželeni učinki, ki so lahko povezani z atezolizumabom:

- Obstaja možnost, da vaš imunski sistem začne izdelovati posebna protitelesa (beljakovine, ki nastajajo v telesu v odziv na telesu tuje snovi) proti temu zdravilu. Če se vam pojavijo ta posebna protitelesa, lahko vplivajo na sposobnost vašega telesa za odziv na atezolizumab v prihodnje. Med zdravljenjem v raziskavi in na obisku ob koncu zdravljenja vam bomo vzeli kri za ugotavljanje, ali so se vam pojavila ta protitelesa.
- Možnost škode za razvijajoči se plod.
- Vnetje očesa (uveitis); med simptomi so lahko bolečine v očesu in pordelost očesa, težave z vidom in zamegljen vid.
- Vnetje krvnih žil, ki lahko povzroči okvaro različnih organov (vaskulitis); med simptomi so lahko zvišana telesna temperatura, utrujenost, hujšanje, šibkost, splošna bolečina, izpuščaj, glavobol, vrtoglavica, težko dihanje in omedlevičnost.
- Razpad rdečih krvnih celic (avtoimunska hemolitična anemija); med simptomi so lahko utrujenost, zvišana telesna temperatura, vrtoglavica, bledica kože, porumenelost kože in/ali oči, šibkost in nezmožnost izvajanja telesne dejavnosti.
- Hude kožne ali sluznične reakcije (hude kožne neželene reakcije); med simptomi so lahko huda mehurjavost kože in sluznice, odstopanje, luščenje ali odmrtje kože ali sluznice.

Sistemska imunska aktivacija

V redkih primerih se lahko med uporabo atezolizumaba v kombinaciji s kakšnim drugim zdravilom, ki prav tako poveča telesni imunski odziv (imunomodulirajoče zdravilo), pojavi prekomeren imunski odziv. Tako kot druge imunske motnje lahko tudi prekomerna sistemska imunska aktivacija povzroči neželene učinke, povezane s hudim vnetjem in/ali vsesplošno okužbo (sepsa). Prizadetih je lahko več telesnih organov (na primer jetra, ledvice, pljuča in kostni mozeg) in posledica je resno stanje, ki lahko privede do

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec priložitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

sprejema v bolnišnico, življenje ogrožajočih zapletov ali celo smrti. Med simptomi sistemske imunske aktivacije so lahko zelo nizek krvni tlak, ki se ne odzove na običajno zdravljenje (vključno z dajanjem tekočin v veno [intravenskih tekočin]), zelo zvišana telesna temperatura (več kot 38,5 stopinj Celzija), kašelj, zelo težko dihanje (dihalna stiska), ki zahteva zdravljenje s kisikom in/ali mehanično pomočjo (intubacija), huda omotica, zmedenost, šibkost, zmanjšano izločanje urina z odpovedjo ledvic, izrazito zvišanje ravni jetrnih encimov (odpoved jeter), zelo nizko število krvnih celic in/ali krvavitve v organih.

Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika, saj morda potrebujete takojšnje zdravljenje in sprejem v bolnišnico. Vaš zdravnik raziskovalec vam lahko da zdravila za zdravljenje teh simptomov.

Tveganja, povezana z nab-paklitakselom

Pomembni neželeni učinki, povezani z nab-paklitakselom (samim ali v kombinaciji s kemoterapijo), so navedeni spodaj. Informacije o teh in drugih neželenih učinkih vam bo dal zdravnik raziskovalec. Za popolne informacije glejte lokalna navodila za predpisovanje paklitaksela (zdravilo Abraxane®).

NEŽELENI UČINKI NAB-PAKLITAKSELA		
Zelo pogosti (pojavi se pri 10 % bolnikov ali več)	<ul style="list-style-type: none"> • Izpadanje las (lahko je hudo) • Izpuščaj • Nenormalno znižanje števila določenih vrst belih krvnih celic v krvi, vključno z nizko ravno nevtrofilcev; slednje lahko poslabša sposobnost vašega telesa za premagovanje okužb • Znižanje števila rdečih krvnih celic v krvi (anemija); posledica so lahko simptomi, kot na primer izčrpanost, nenavadna utrujenost ali šibkost, ali težko dihanje • Znižanje števila trombocitov v krvi (trombocitopenija); posledica so lahko neobičajno pojavljanje podplutb, točkaste rdeče pege na koži ali krvavitve 	<ul style="list-style-type: none"> • Učinki na periferno živčevje (bolečine, odrevenelost, mravljinčenje, pekoč občutek ali izguba občutkov) (periferna nevropatija, parestezije, hipestezije) • Bolečine v sklepu ali sklepih • Bolečine v mišicah • Slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) in bruhanje • Driska • Zaprtost • Šibkost in utrujenost • Zvišana telesna temperatura, mrzlica • Vnetje ust in ustnic (stomatitis) • Zmanjšan apetit (neješčnost)
Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Srbenje, suha koža, bolezninohtov • Okužbe (včasih smrtne), najpogosteje okužbe mehurja (med simptomi so lahko: boleče ali težko uriniranje, kri v urinu), okužbe dihal (med simptomi so 	<ul style="list-style-type: none"> • Omotica • Zamegljen vid, suho oko ali zvečano solzenje in druge težave z očmi, izguba trepalnic ali obrvi • Hitro ali neredno bitje srca

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec priložitev po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

	<p>lahko: vneto grlo, kašelj ali hripavost, zvišana telesna temperatura), glivična okužba v ustih (kandidoza) ali huda okužba v krvi (sepsa)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Znižano število določene vrste belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija) ● Dehidracija ● Motnje okusa ● Znižana koncentracija kalija v krvi ● Depresivnost, težave s spanjem, tesnoba ● Šibkost, poslabšanje delovanja mišic zaradi okvare živcev zunaj možganov in hrbtenjače (periferna motorična nevropatija) ● Vnetje (oteklost ali rdečina) ali degeneracija živcev zunaj možganov in hrbtenjače, ki povzroči odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek (periferna senzorična nevropatija) ● Izguba koordinacije mišic, negotovost pri hoji (ataksija) ● Bolečine v udih 	<ul style="list-style-type: none"> ● Vročinski oblivi, zardevanje ● Zvišan krvni tlak ● Otekanje tkiv (limfedem) ● Vnetje pljučnega tkiva (pnevmonitis), zasoplost ● Krvavitve iz nosu ● Glavobol ● Vnetje grla, izcedek iz nosu, kašelj ● Bolečine v trebuhu, napenjanje, zgaga, vračanje (refluks) prekomerne količine želodčnega soka v požiralnik (gastroezofagealna refluksna bolezen) ● Otekanje sluznic, na primer ustne sluznice (vnetje sluznice) ● Bolečina v prsih ● Gripi podobni simptomi ● Nenormalna dremavost ali upočasnjenost, neobičajno pomanjkanje energije ● Zmanjšanje telesne mase ● Spremembe preiskav krvi, ki kažejo delovanje jeter
<p>Občasni (do 1 % bolnikov) ali redki (do 0,1 % bolnikov), toda potencialno resni</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Zmanjšana funkcija ledvic ● Resne alergijske (preobčutljivostne, anafilaktične) reakcije, npr. z znižanjem ali zvišanjem krvnega tlaka, otekanjem obraza, težkim dihanjem, izpuščajem na koži, mrzlico, bolečinami v hrbtu, bolečinami v prsih, hitrim bitjem srca, bolečinami v trebuhu, bolečinami v rokah in nogah, znojenjem. ● Motnja z razpadanjem rdečih krvnih celic in akutno odpovedjo ledvic ● Krvni strdek (tromboza) ● Krvni strdek v pljučih (pljučna trombembolija) ● Srčno popuščanje (nezmožnost srca za ustrezno črpanje krvi) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Znižan krvni tlak ● Zmanjšano delovanje jeter, povečanje jeter ● Krvavitev iz danke ● Bolečje uriniranje, pogosto uriniranje, kri v urinu, nezmožnost zadrževanja urina ● Zadrževanje tekočine ● Zmanjšanje ali odsotnost refleksov, nehoteno gibanje, ohromelost obraznega živca ● Produktiven kašelj, plitvejši zvok dihanja, voda v pljučih ● Otekanje obraza ● Odmrtje tumorja ● Razgradnja nohtov ● Kožna reakcija na drugo zdravilo ali vnetje pljuč zaradi obsevanja

	<ul style="list-style-type: none"> • Srčna kap, zelo počasen srčni utrip • Motnja električnega prevodnega sistema srca (atrioventrikularni blok) • Omedlevica • Večja občutljivost za sončno svetlobo • Zvonjenje v ušesih 	<ul style="list-style-type: none"> • Spremembe koncentracije mineralov, beljakovin in sladkorja v krvi
Zelo redki, toda potencialno resni (pojavi se pri manj kot 0,01 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Hudo vnetje/izbruh izpuščajev na koži in sluznici (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom razpada tumorja (vzrok zanj so razgradne snovi odmirajočih rakavih celic); to lahko povzroči na primer šibkost mišic, akutno odpoved ledvic, napade krčev in motnje gibanja.

Tveganja, povezana s paklitakselom

Pomembni neželeni učinki, povezani s paklitakselom (samim ali v kombinaciji s kemoterapijo), so navedeni spodaj. Informacije o teh in drugih neželenih učinkih vam bo dal zdravnik raziskovalec. Za popolne informacije glejte lokalna navodila za predpisovanje paklitaksela (zdravilo Sindaxel®).

NEŽELENI UČINKI PAKLITAKSELA		
Zelo pogosti (pojavi se pri 10 % bolnikov ali več)	<ul style="list-style-type: none"> • Zmanjšanje števila belih krvnih celic v krvi (vključno z majhnim številom nevtrofilcev); to lahko poslabša sposobnost telesa za premagovanje okužb • Zmanjšanje števila rdečih krvnih celic v krvi; to lahko povzroči simptome, kot so izčrpanost, nenavadna utrujenost ali šibkost ali kratka sapa (anemija) • Bolečine v sklepih ali mišicah • Odrevenelost, mravljinčenje in pekoč občutek v rokah in nogah (periferna nevropatija) • Občutek slabosti, slabost (bruhanje), driska in bolečine v trebuhu • Alergične reakcije (predvsem blag izpuščaj na koži in rdečica) • Vnetje nekaterih področij, na primer okoli ust (mukozitis) • Nenormalna dremavost ali upočasnjenost, neobičajno 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmanjšano število krvnih ploščic v krvi (trombocitopenija); to lahko povzroči neobičajne podplutbe, točkaste rdeče pege na koži ali krvavitve • Okužbe (včasih smrtne), najpogosteje okužbe mehurja (med simptomi so lahko: boleče ali težko uriniranje, kri v urinu) ali okužbe dihal (med simptomi so lahko: vneto grlo, kašelj ali hripavost, zvišana telesna temperatura) • Nizek krvni pritisk (simptomi lahko vključujejo omotico, omedlevico ali vrtoglavico) • Znižanje krvnega pritiska • Izpadanje las (lahko je izrazito) • Šibkost in utrujenost (astenija) • Zastajanje tekočine (edemi)

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec privolitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

	pomanjkanje energije	
Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Spremembe krvnih testov, ki kažejo, kako delujejo jetra • Boleče otekanje in vnetje na mestu injekcije, kar lahko povzroči otrditev tkiva, občasno celulitis, odebelitev in brazgotine na koži (fibroza kože), odmiranje kožnih celic (nekroza kože) • Težave s hojo • Omedlevica • Zardevanje • Krvavitve iz nosu 	<ul style="list-style-type: none"> • Počasno bitje srca (utrip; spremljajo ga lahko omotica, omedlevica in utrujenost) • Hitro ali neredno bitje srca • Rahle spremembe na nohtih in koži, ki hitro izginejo • Zmanjšanje števila vrste belih krvnih teles z vročino (febrilna nevtropenija) • Depresija, tesnoba (anksioznost), težave s spanjem • Spremembe okušanja • Bolečina v prsih
Občasni ali redki, toda potencialno resni (pojavi se pri manj kot 1 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Stanje šoka (močan padec krvnega tlaka) kot posledica zastrupitve krvi • Resne alergične (hipersenzitivne) reakcije z npr. znižanim ali povišanim krvnim pritiskom, otekanjem obraza, težavami z dihanjem, kožnim izpuščajem, mrazenjem, bolečino v hrbtu, bolečino v prsih, hitrim bitjem srca, bolečino v trebuhu, bolečino v rokah in nogah, potenjem. • Resne težave s srcem kot je degeneracija srčne mišice (kardiomiopatija), resne spremembe v vašem srčnem ritmu, celo z omedlevanjem. • Krvni strdek (tromboza), vnetje ven v povezavi s krvnimi strdki • Povišan krvni pritisk • Srčni napad • Srčno popuščanje 	<ul style="list-style-type: none"> • Porumenelost kože (zlatenica) • Težave z očmi in vidom • Resna alergična (anafilaški) reakcija • Težave z dihanjem, tekočina v pljučih, vnetje pljuč in druge težave s pljuči (pljučna fibroza, pljučna embolija), občutno moteno delovanje pljuč (prenehanje dihanja) • Zaprtje črevesja, razpoke stene tankega ali debelega črevesa, vnetje membrane, ki omejuje trebuh (peritonej), vnetje črevesja zaradi nezadostne oskrbe s krvjo, vnetje trebušne slinavke. • Nenormalni izvidi preiskav delovanja ledvic • Izpuščaj, srbenje ali rdečina na koži
Zelo redki, toda potencialno resni (pojavi se pri manj kot 0,01 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Vrsta krvnega raka (akutna mieloidna levkemija) • Zmanjšano delovanje kostnega mozga s posledičnimi motnjami krvnih celic (mielodisplastični sindrom) • Življenjsko nevarna alergična reakcija (anafilaški šok) • Izguba apetita (neješčnost) • Vplivi na živčni sistem, ki lahko povzročijo paralizo črevesja in 	<ul style="list-style-type: none"> • Poslabšanje ali izguba sluha • Hudo vnetje debelega črevesa, ki se kaže z vročino, vodeno ali krvavo drisko in krči v trebuhu (nevtropenski kolitis), vnetje debelega črevesa (kolona) zaradi specifične bakterije (pseudomembranski kolitis), • Odmiranje jetrnih celic (nekroza jeter), zmedenost in drugi učinki (jetrna encefalopatija), ki jih

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec priložitev po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvornika z dne 27. julija 2019

	<p>znižanje krvnega pritiska, kadar iz ležečega položaja oseba vstane ali sede, napadi (epileptični krči), krči, zmedenost, omotičnost, spremembe v delovanju ali strukturi možganov, glavobol, izguba sposobnosti koordinacije mišičnih gibov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nenormalen ritem srca (atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija) • Krvni strdek v arterijah, ki dovajajo kri v črevesje, vnetje požiralnika, zaprtje, nabiranje tekočine v trebuhu (ascites) 	<p>povzročajo spremembe v načinu delovanja jeter (opisani so bili tudi smrtni primeri)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koprivnica (urtikarija), luščenje in odpadanje kože navadno spremljano z rdečino. • Hudo vnetni izpuščaji kože in sluznic (od eritema multiforme do Stevens-Johnsonovega sindroma do najresnejše toksične epidermalne nekrolize (TEN)) • Razpad nohtov (med zdravljenjem morajo biti roke in noge zaščitene pred sončnimi žarki)
<p>Drugi potencialno resni (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom razpada tumorja (vzrok zanj so razgradne snovi odmirajočih rakavih celic) kar lahko povzroči na primer šibkost mišic, akutno okvaro ledvic, konvulzije in motnje gibanja. • Očesni zapleti (makularni edem, bliskanje pred očmi, pikice pri vidu) • Vnetje ven 	<ul style="list-style-type: none"> • Trda koža (skleroderma) • Sistemski eritematozni lupus (posledica tega, da imunski sistem napada lastna tkiva) v glavnem izražen kot ponavljajoče se rdeče lise na koži običajno združeno z epizodami vnetja sklepov, kit in drugega vezivnega tkiva in organov

Alergijske reakcije

Nab-paklitaksel in paklitaksel lahko povzročita resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo, ki je potencialno življenje ogrožajoče stanje in zahteva takojšnjo zdravniško pomoč. Zelo pomembno je, da svojega zdravnika ali medicinsko sestro obvestite:

(1) če ste kdaj imeli kakšno neobičajno ali alergijsko reakcijo na nab-paklitaksel, paklitaksel ali katero koli drugo zdravilo;

(2) če imate kakršno koli drugo vrsto alergij, na primer na hrano, barvila, konzervanse;

(3) če se vam med dajanjem infuzije nab-paklitaksela ali paklitaksela ali po njej pojavi kateri od naslednjih simptomov: kašelj, omotica, piskajoče dihanje, težko dihanje, tiščanje v prsnem košu ali vratu, oteklost obraza ali dlani, zvišana telesna temperatura, mrzlica, izpuščaj, srbenje ali koprivnica, pordelost kože, ali pa vrtoglavica ali omedlevica med prejetjem tega zdravila.

Za preprečitev nastanka naštetih simptomov boste 12 in 6 ur pred ter v 1 uri pred vsako infuzijo paklitaksela dobili ustrezna zdravila (to imenujemo premedikacija). Če se vam pojavi alergijska reakcija, bo vaš zdravnik raziskovalec prekinil ali celo povsem ustavil dajanje nab-paklitaksela ali paklitaksela v veno. Zdravnik raziskovalec vam lahko da tudi zdravila za zdravljenje alergijskih simptomov.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Če sta nab-paklitaksel ali paklitaksel uporabljena skupaj z drugimi zdravili, se lahko učinek enega ali obeh zmanjša ali poveča. Zato ne jemljite drugih zdravil, dokler se o njih ne posvetujete z vašim zdravnikom raziskovalcem in dokler jih ta ne odobri. To velja tako za zdravila na recept kot za zdravila brez recepta (ti. zdravila v prosti prodaji) ter za zeliščne in vitaminske dodatke.

Cepiva

Paklitaksel lahko zmanjša odpornost vašega telesa in cepiva morda ne bodo delovala dobro ali pa lahko dobite okužbo, ki naj bi jo cepivo preprečilo. Zato med prejemanjem paklitaksela in po prenehanju zdravljenja z njim ne smete dobiti nobenih živih cepiv (na primer proti ošpicam, mumpsu, gripi/nosno cepivo proti gripi, peroralno cepivo proti poliovirusu (virusu otroške paralize), rotavirusom ali proti rdečkam); zdravnik raziskovalec se bo z vami pogovoril o možnostih, ki so vam na voljo.

Obstajajo lahko tudi neželeni učinki, ki trenutno še niso znani.

2.2 POSTOPKI V RAZISKAVI IN MOŽNA TVEGANJA

Postopki, ki so povezani s tveganji		
Postopek	Približen čas	Možna tveganja
Vzorec tumorskega tkiva (biopsija)	<ul style="list-style-type: none"> Presejanje <p>Opomba: Biopsija ob presejanju ne bo potrebna, če je na voljo vzorec, odvzet v 3 mesecih pred vašim vstopom v raziskavo, in če ta vzorec ustreza zahtevam raziskave.</p>	Biopsije lahko povzročijo bolečine, pordelost, oteklost, prekomerno krvavitev, podplutbo ali izcedek na mestu vboda igle. Pojavijo se lahko tudi nenormalno celjenje rane, zvišana telesna temperatura, okužba in alergijska reakcija na zdravilo, uporabljeno za omrvičenje kože na mestu biopsije. Zdravnik vam bo pojasnil podrobnosti in tveganja postopka, ki se lahko razlikujejo glede na to, kako bo potekal biopsijski odvzem vzorca.

Postopki, ki so povezani s tveganji (nadaljevanje)		
Postopek	Približen čas	Možna tveganja
Vzorci krvi za laboratorijske preiskave varnosti, preiskave delovanja žleze ščitnice, nosečnostne teste in preiskave za določene vrste virusnih okužb (samo ob presejanju)	<ul style="list-style-type: none"> • Presejanje (približno 5 velikih žlic) • 1., 8. in 15. dan vsakega 4-tedenskega ciklusa zdravljenja (približno 2 do 3 velike žlice) • Ob koncu zdravljenja (približno 4 velike žlice) 	Jemanje krvi lahko povzroči bolečine, podplutbe ali okužbo na mestu vboda z iglo. Nekaterim ljudem se med jemanjem krvi pojavi omotica, omedlevica ali slabost v želodcu.
<p>Preiskave tumorja: slikanja notranjih organov in kosti lahko vključujejo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Računalniškotomografsko (CT) slikanje: Rentgensko slikanje, ki oddaja sevanje • Pozitronsko emisijsko tomografijo (PET)/CT-slikanje: slikanje, za katero morate zaužiti, vdihniti ali v injekciji dobiti radioaktivno sledilo • Magnetnoresonančno (MR) slikanje: slikanje, ki uporablja magnetne in radijske signale, a ne oddaja sevanja • Radioizotopsko slikanje kosti: slikanje, ki oddaja sevanje <p>Za boljšo vidljivost vam lahko injiciramo kontrastno sredstvo.</p> <p>MR-slikanja ne smete opraviti, če imate v telesu kakšen kovinski ali elektronski pripomoček, ali če vam ledvice ne delujejo pravilno. Raziskovalno osebje vam bo zastavilo vprašanja in bo (če bo treba) opravilo preiskave, s katerimi bo preverilo, ali je to slikanje za vas varno. Izpostavljenost sevanju v tej raziskavi bo manjša ali enaka izpostavljenosti, dovoljeni za zdravstveno osebje, ki dela s sevanjem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Presejanje • Vsakih 8 tednov prvih 12 mesecev, nato • Vsakih 6 mesecev, dokler se bolezen ne poslabša 	<ul style="list-style-type: none"> • Injicirana kontrastna sredstva lahko povzročijo bolečine, podplutbe ali okužbo na mestu injiciranja. Pojavi se vam lahko alergijska reakcija na kontrastno sredstvo. • Naprava za MR-slikanje lahko povzroči nekaj tesnobe ali klavstrofobije (strahu pred majhnimi prostori). Za obvladanje simptomov boste morda dobili blago pomirjevalo ali zdravilo proti tesnobnosti. Kontrastno sredstvo lahko povzroči slabost v želodcu (siljene na bruhanje), glavobol, koprivnico, prehodno nizek krvni tlak, bolečino v prsnem košu, bolečino v hrbtu, zvišano telesno temperaturo, šibkost in napade krčev (konvulzije). • Čeprav ni dokazanih škodljivih vplivov sevanja, nihče ne more zagotovo reči, da izpostavljenost sevanju nima dolgoročnih škodljivih učinkov.

Neinvazivni postopki z minimalnimi tveganji	
Postopek	Približen čas
Pregled zdravstvene zgodovine, vključno z zdravili	• Presejanje
Zabeleženje demografskih podatkov, na primer starosti, spola, rase/etnične pripadnosti	• Presejanje

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec privolitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

Neinvazivni postopki z minimalnimi tveganji (nadaljevanje)	
Postopek	Približen čas
Vitalni znaki: temperatura, srčni utrip, krvni tlak, hitrost dihanja	<ul style="list-style-type: none"> • Presejanje • Vsak dan zdravljenja (1., 8. in 15. dan vsakega 4-tedenskega ciklusa zdravljenja) • Ob koncu zdravljenja
Popoln ali delen klinični (telesni) pregled (lahko vključuje meritev telesne višine ali telesne teže)	<ul style="list-style-type: none"> • Presejanje • 1. dan vsakega 4-tedenskega ciklusa zdravljenja • Ob koncu zdravljenja
Ocena stanja zmogljivosti (vsakdanjega delovanja)	<ul style="list-style-type: none"> • Presejanje • 1. dan vsakega 4-tedenskega ciklusa zdravljenja • Ob koncu zdravljenja
Pregled sprememb zdravstvenega stanja in zdravil	<ul style="list-style-type: none"> • Ob vsakem obisku
Elektrokardiogram (EKG): meri električno delovanje srca	<ul style="list-style-type: none"> • Presejanje • Kot je potrebno po oceni zdravnika raziskovalca
Vzorec urina	<ul style="list-style-type: none"> • Presejanje • Kot je potrebno po oceni zdravnika raziskovalca
Spremljanje po koncu vašega zdravljenja: telefonski klici ali ambulantni obiski za preverjanje vašega zdravja in ugotavljanje, ali jemljete kakšna zdravila proti raku	<ul style="list-style-type: none"> • Vsake 3 mesece do konca raziskave oziroma dokler boste s tem soglašali (kar od tega je krajše).

2.3 DOSTOP DO RAZISKOVANEGA ZDRAVILA PO KONCU RAZISKAVE

Atezolizumab boste lahko po koncu raziskave prejeli brezplačno, če bodo izpolnjeni vsj naslednji pogoji:

- Imate življenje ogrožajočo ali hudo bolezensko stanje in za ohranjanje zdravja potrebujete nadaljnjo zdravljenje z atezolizumabom.
- Vaš zdravnik meni, da vam bo nadaljnje zdravljenje klinično koristilo.
- Za vas ni na voljo drugih ustreznih zdravljenj.
- Vi in vaš zdravnik izpolnjujeta vse zakonske ali regulativne zahteve, ki veljajo.

Atezolizumaba po koncu raziskave ne boste mogli prejeti, če bo izpolnjen katerikoli od naslednjih pogojev:

- Rochevo raziskovano zdravilo je v vaši državi na voljo in vam je razmeroma dostopno (na primer če stroške zanj krije vaše zdravstveno zavarovanje ali če vam stroški zanj ne bi bili finančno breme).
- Družba Roche neha razvijati to zdravilo ali podatki kažejo, da to zdravilo ni učinkovito pri trojno negativnem raku dojke.

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec priložitev po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

- Družba Roche ima zadržke glede varnosti tega zdravila pri zdravljenju trojno negativnega raka dojke.
- Zakonodaja in predpisi v vaši državi ne dovoljujejo oskrbe z Rochevim raziskovanim zdravilom.

2.4 UPORABA LABORATORIJSKIH VZORCEV IN RAVNANJE Z NJIMI

Uporaba vzorcev

Zbiranje vzorcev krvi, urina in tumorskega tkiva bo med raziskavo potekalo zaradi razlogov, kot so naslednji:

<p><u>Vzorci krvi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrola vašega zdravstvenega stanja z običajnimi laboratorijskimi preiskavami • Kontrola hitrosti strjevanja vaše krvi • Preverjanje morebitne okužbe s hepatitisom B ali C • Kontrola morebitne predhodne ali trenutne okužbe s HIV • Meritev koncentracije krvnega sladkorja • Kontrola delovanja vaše žleze ščitnice • Ugotavljanje, ali ste noseči 	<p><u>Vzorec/vzorci urina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrola vašega zdravstvenega stanja z običajnimi laboratorijskimi preiskavami • Ugotavljanje, ali ste noseči <p><u>Vzorec tumorja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preiskava za PD-L1 in druge tumorske beljakovine (HER2, ER/PgR) za ugotavljanje, ali ste primerni za sodelovanje v raziskavi
--	--

Shranjevanje vzorcev

Tumorsko tkivo, dobljeno s predhodno biopsijo, bo vrnjeno vašemu zdravniku na njegovo zahtevo ali potem ko bodo zbrani vsi raziskovalni podatki. Vzorci tumorja bodo varno shranjeni v skladu z lokalnimi zahtevami najmanj 5 let, potem pa bodo uničeni.

2.5 ZAŠČITA, UPORABA IN POSREDOVANJE PODATKOV

Med to raziskavo bomo zbirali vaše zdravstvene in osebne podatke («podatke»). To poglavje opisuje zaščito, uporabo in posredovanje vaših podatkov, ki obsegajo:

- podatke v vaši zdravstveni dokumentaciji, ki jih hrani **{raziskovalno mesto}** («raziskovalno mesto»),
- podatke (vključno s slikovnimi podatki), zbrane ali pridobljene med to raziskavo («raziskovalni podatki»), ki so shranjeni na raziskovalnem mestu, pri družbi Roche, podružnicah družbe Roche ali predstavnikih družbe Roche (osebah in družbah, ki delajo za družbo Roche).

Vaša zasebnost je zelo pomembna in družba Roche uporablja številne varnostne ukrepe za zaščito vaše zasebnosti v skladu z veljavno zakonodajo o varstvu podatkov in zakonodajo, povezano z izvajanjem kliničnih preskušanj.

Vaši raziskovalni podatki in vzorci bodo označeni z edinstveno identifikacijsko številko bolnika/bolnice (ID); ta ni povezana in ni izpeljana iz podatkov, ki vas identificirajo (npr. imena, slike ali kakršne koli druge informacije, ki bi vas identificirala). Družba Roche,

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec privolitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvornika z dne 27. julija 2019

Stran 18 od 23

podružnice družbe Roche in predstavniki družbe Roche bodo imeli dostop samo do raziskovalnih podatkov in vzorcev, označenih z identifikacijsko številko (ID) bolnika/bolnice, razen kadar dostopajo do vaše zdravstvene dokumentacije v določenih okoliščinah, kot je opisano spodaj:

Vaše podatke (vključno z medicinsko dokumentacijo, ki vsebuje osebne podatke, s katerimi vas je mogoče identificirati) bo morda treba pregledati za preverjanje, da izvajanje raziskave poteka pravilno, ali za preverjanje kakovosti podatkov. Ti podatki bodo ostali zaupni. Te podatke lahko pregledujejo naslednje osebe in skupine oseb:

- Monitorji raziskave družbe Roche in/ali predstavniki družbe Roche,
- Nadzorni odbor ustanove ali Komisija za etiko (skupina oseb, odgovornih za zaščito pravic in varnosti oseb, ki sodelujejo v raziskavah) in
- Regulativni organi (vladne agencije, vključene v zagotavljanje varnosti raziskav za ljudi).

Družba Roche, podružnice družbe Roche ter sodelavci in pooblaščen osebe družbe Roche (osebe in družbe, ki partnersko sodelujejo z družbo Roche) lahko uporabijo raziskovalne podatke, označene z vašo ID-številko bolnika/bolnice. Vaši raziskovalni podatki bodo lahko posredovani tudi raziskovalcem ali vladnim agencijam, vendar šele potem, ko bodo odstranjeni osebni podatki, ki bi vas lahko identificirali. Vaši raziskovalni podatki bodo lahko združeni ali povezani z drugimi podatki in uporabljeni za raziskovalne namene, napredek znanosti in javnega zdravja ali za analizo, razvoj, testiranje in komercializacijo izdelkov za zdravljenje ali diagnosticiranje bolezni ali za izboljšanje oskrbe bolnikov. Ti podatki ne bodo vključevali podatkov, ki vas identificirajo.

Vaši podatki ne bodo posredovani vaši zavarovalnici ali delodajalcu, razen če to zahteva zakonodaja. Če bodo rezultati te raziskave objavljeni v kakšni medicinski reviji ali predstavljeni na znanstvenem srečanju, vi pri tem ne boste identificirani.

Podatki iz te raziskave bodo shranjeni na raziskovalnem mestu 15 let po koncu raziskave oziroma toliko časa, kot to zahteva veljavna zakonodaja, kar od tega je dlje. Poleg tega bo družba Roche raziskovalne podatke zadržala 25 let po poročilu o končnih rezultatih raziskave oziroma toliko časa, kot to zahteva veljavna zakonodaja, kar od tega je dlje.

HIV in hepatitis sta bolezni, ki ju je treba na območju, kjer živite, obvezno prijaviti. Če bo vaš izvid za katero od teh bolezni pozitiven, je zdravnik raziskovalec po zakonu dolžan vašo identiteto razkriti pristojnemu organu. Če vas takšno razkritje skrbi, prosite zdravnika raziskovalca, naj vam pojasni podrobnosti.

S podpisom tega obrazca privolitve raziskovalnemu mestu dovoljujete uporabo in/ali posredovanje svojih podatkov, ki obsegajo raziskovalne podatke in podatke v vaši zdravstveni dokumentaciji. Vaši raziskovalni podatki bodo lahko uporabljeni ali posredovani za namene te raziskave in za raziskave, povezane z rakom dojke, skupnimi potmi (povezavami) med boleznimi, uporabo eksperimentalnih zdravil pri zdravljenju

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec privolitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

Stran 19 od 23

bolezni in/ali razvojem preiskav ali pripomočkov, ki pomagajo pri odkrivanju ali razumevanju raka dojke. Tega obrazca privolitve vam ni treba podpisati, toda če ga ne podpišete, v tej raziskavi ne morete sodelovati.

Vaše raziskovalne podatke lahko uporabljajo in/ali prejmejo družba Roche, podružnice družbe Roche, sodelavci in pooblaščenec osebe družbe Roche, nadzorni odbor ustanove ali komisija za etiko in pristojni regulativni organi. Vaše raziskovalne podatke in vzorce bodo lahko analizirali v kateri koli državi na svetu. V teh državah ima lahko varovanje podatkov manj zaščite in pravic kot v državi, v kateri je vaše raziskovalno mesto.

Prenos vaših raziskovalnih podatkov podružnicam družbe Roche ter sodelavcem in pooblaščenecem družbe Roche, ki so zunaj Evropskega gospodarskega prostora, je ustrezno zavarovan z ločenim sporazumom, na primer »Standardnimi klavzulami varovanja podatkov«.

Pravico imate videti in dobiti izvod svojih raziskovalnih podatkov. Vendar s podpisom tega obrazca privolitve soglašate, da na splošno ne boste mogli pogledati ali dobiti nekaterih delov vaše z raziskavo povezane dokumentacije, dokler ne bo raziskava povsem končana. Namen tega je zaščita znanstvene integritete raziskave. Če menite, da kakšen osebni podatek (tj. podatek, ki vas identificira in bi ga bilo mogoče dejansko uporabiti za vašo prepoznavo) v teh zapisih ni točen ali ni popoln, imate pravico zahtevati njegov popravek. Zahtevate lahko izbris vseh osebnih podatkov, ki niso več potrebni. Prav tako lahko zahtevate omejitev uporabe katerega koli osebnega podatka. Ker družba Roche vodi raziskovalne podatke označene le z vašo identifikacijsko številko bolnika/bolnice, morda ne bo mogla v celoti ustreči vaši zahtevi. Družba Roche bo poskušala biti čim bolj odzivna na vaše zahteve ob upoštevanju vpliva njihove uresničitve na znanstveno integriteto raziskave. Z zahtevo za izvod vaših raziskovalnih podatkov, zahtevo za popravek ali izbris vaših osebnih podatkov oziroma z zahtevo za omejitev uporabe vaših osebnih podatkov se obrnite na svojega zdravnika raziskovalca (glejte poglavje 2.8), ki bo vašo zahtevo posredoval družbi Roche.

Lahko si kadar koli premislite in umaknete svojo privolitev, ne da bi to imelo za vas kakšne neugodne posledice in ne da bi zaradi tega izgubili ugodnosti, do katerih ste sicer upravičeni. Če boste privolitev umaknili, ne boste več mogli sodelovati v tej raziskavi in o vas ne bomo več zbirali novih podatkov. Toda za upoštevanje regulativnih zahtev za zaščito znanstvene integritete raziskave bo družba Roche še vedno lahko uporabljala in posredovala vse vaše raziskovalne podatke, ki so bili dotlej že zbrani med to raziskavo. Za umik svoje privolitve se lahko obrnete na zdravnika raziskovalca (glejte poglavje 2.8).

Če imate kakšna vprašanja, skrbi ali pritožbe v zvezi s tem, kako družba Roche uporablja vaše podatke, se lahko obrnete na pooblaščenca osebo za varstvo podatkov pri družbi Roche. Zdravnik raziskovalec vam lahko priskrbi kontaktne podatke pooblaščenca osebe za varstvo podatkov pri družbi Roche. Za več informacij o pravicah do zasebnosti, ali če težave ne morete razrešiti neposredno z družbo Roche in se želite pritožiti, se

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec privolitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

Stran 20 od 23

lahko obrnete na Informacijskega pooblaščenca Republike Slovenije (na e-poštni naslov gp.ip@ip-rs.si ali telefonsko številko 01 230 97 30), ki je odgovoren za zagotavljanje upoštevanja zakonodaje o varstvu zasebnosti v Sloveniji.

2.7 REZULTATI RAZISKAVE

Poročilo o klinični raziskavi, ki bo vsebovalo rezultate tega preskušanja, bo na voljo vsakomur, ki bo zaprosil za izvod, pod pogojem, da so izpolnjene zahteve globalne politike družbe Roche o posredovanju podatkov. Pred posredovanjem tega poročila bodo narejeni dodatni ukrepi, da bi preprečili povezavo vaših podatkov z vami.

Opis tega kliničnega preskušanja bo dostopen na <http://www.ClinicalTrials.gov>, kot to zahteva zakonodaja v ZDA. Na tem spletnem mestu ne bo podatkov, ki bi omogočali vašo identifikacijo. Največ, kar bo lahko navedeno na tem spletnem mestu, bo povzetek rezultatov. To spletno mesto lahko kadar koli preiščete.

2.8 KONTAKTNI PODATKI

Če imate kakršna koli vprašanja, se obrnite na raziskovalno skupino, navedeno spodaj:

	Zdravnik raziskovalec:	Koordinator raziskave
Ime:		
Naslov:		
Telefonska številka:		
E-poštni naslov:		

Če kadarkoli med raziskavo ocenite, da vam vaš zdravnik raziskovalec ni dal zadovoljivih odgovorov na vaša vprašanja, se lahko obrnete na naslednje ustanove:

- Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Slovenčeva ulica 22, 1000 Ljubljana, info@jazmp.si
- Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko, Ministrstvo za zdravje, Štefanova 5, 1000 Ljubljana, kme.mz@gov.si
- Zastopnika bolnikovih pravic, http://www.mz.gov.si/si/pogoste_vsebine_za_javnost/pacientove_pravice/zastopniki_pacientovih_pravic/
- Varuha človekovih pravic Republike Slovenije, Dunajska cesta 56, 1000 Ljubljana, www.varuh-rs.si
- Informacijskega pooblaščenca Republike Slovenije, Dunajska cesta 22, 1000 Ljubljana, www.ip-rs.si

Dobili boste izkaznico z imenom in telefonsko številko zdravnika raziskovalca. Prosimo vas, da imate to izkaznico vedno pri sebi ves čas sodelovanja v tej raziskavi.

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec privolitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvirnika z dne 27. julija 2019

Podpis

Potrjujem, da sem prebral/a ta obrazec privolitve oziroma so mi ga prebrali. Razumem predstavljene informacije in dobil/a sem odgovore na svoja vprašanja. Razumem, da moram upoštevati previdnostne ukrepe za preprečitev izpostavljenosti nerojenega otroka raziskovanemu zdravilu in soglašam z uporabo zahtevane kontracepcijske zaščite, kot je opisano v poglavju 1.6 tega obrazca. Razumem, da bom dobil/a izvod vseh 23 strani tega obrazca, ko bo podpisan in datiran. Soglašam s svojim sodelovanjem v tej raziskovalni študiji, kot je opisano zgoraj, in pooblaščam {raziskovalno mesto}, da uporabi in posreduje moje podatke, kot je opisano v tem obrazcu.

Ime bolnika/bolnice (s tiskanimi črkami)

Če pride v poštev – ime bolnikovega/bolničinega zakonitega zastopnika (s tiskanimi črkami)

Razmerje do bolnika/bolnice

Podpis bolnika/bolnice ali bolnikovega/bolničinega zakonitega zastopnika

Datum

Podpisani/a sem zgoraj imenovanemu bolniku oziroma imenovani bolnici in/ali njegovemu/njenemu zakonitemu zastopniku v celoti pojasnil/a to privolitev po poučitvi.

Ime osebe, ki je vodila pogovor o privolitvi po poučitvi (s tiskanimi črkami)

Podpis osebe, ki je vodila pogovor o privolitvi po poučitvi

Datum

Ime priče ^a (s tiskanimi črkami)

Podpis priče ^a

Datum

atezolizumab — F. Hoffmann-La Roche Ltd

MO39874 Obrazec privolitve po poučitvi slovenska različica 1 z dne 26. avgusta 2019 na osnovi različice 1 angleškega izvornika z dne 27. julija 2019

Stran 22 od 23

Ime priče ^a (s tiskanimi črkami)

Podpis priče ^a

Datum

^a Če raziskovalec ali nadzorni odbor ustanove ali komisija za etiko meni, da je potreben podpis priče (v skladu s Smernicami ICH, Dobra klinična praksa [E6], 4.8.9, ali lokalnimi predpisi).