

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
від **20.03.2017** № **295**  
**Реєстраційне посвідчення**  
№ **UA/15872/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
від **25.02.2020** № **527**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Тецентрик®**  
**(Tecentriq®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* atezolizumab;

1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу;

*допоміжні речовини:* L-гістидин, кислота оцтова льодяна, сахароза, полісорбат 20, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* препарат являє собою рідину від безбарвного до злегка жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ. L01X

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Атезолізумаб є моноклональним антитілом, що блокує ліганд 1 програмованої смерті клітин (PD-L1). Атезолізумаб є Fc-сконструйованим гуманізованим неглікозилізованим IgG1 каппа-імуноглобуліном, який має розраховану молекулярну масу 145 кДа.

PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлиноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини.

Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1 рецепторами, які виявлені на Т-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів.

Атезолізумаб зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1, наслідком чого є усунення опосередкованого PD-L1/PD-1 пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитілозалежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту.

*Клінічна ефективність*

В усіх зазначених нижче дослідженнях зразки пухлини оцінювалися із застосуванням тесту VENTANA PD-L1 (SP142) в центральній лабораторії.

**Уротеліальна карцинома**

Пацієнти з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не підходить цисплатинвісна хіміотерапія

Ефективність препарату Тецентрик® вивчалася в багатоцентровому відкритому дослідженні IMvigor210 (когорта 1) за участю 119 пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною

уротеліальною карциною, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія і які раніше або не отримували лікування, або захворювання яких прогресувало щонайменше через 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. Пацієнти вважалися такими, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія, якщо вони відповідали одному із таких критеріїв включення у дослідження: порушення функції нирок [кліренс креатиніну від 30 до 59 мл/хв], оцінка загального стану за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) = 2, втрата слуху  $\geq$  25 децибел (дБ) за результатами двох суміжних обстежень або периферична нейропатія ступеня 2–4. Пацієнти отримували препарат Тецентрик<sup>®</sup> внутрішньовенно у дозі 1200 мг кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності або прогресування захворювання. Оцінку відповіді з боку пухлини проводили кожні 9 тижнів протягом перших 54 тижнів та кожні 12 тижнів надалі.

Дані щодо підтвердженої частоти загальної відповіді в усіх пацієнтів та у двох підгрупах експресії PD-L1 наведено у таблиці 1. Медіана тривалості подальшого спостереження у цьому дослідженні становила 14,4 місяця.

Таблиця 1

Результати ефективності в дослідженні IMvigor210 (когорта 1)

Показник	Усі пацієнти	Підгрупи за експресією PD-L1	
	N=119	Експресія PD-L1 < 5% в ІК <sup>1</sup> (N=87)	Експресія PD-L1 $\geq$ 5% в ІК <sup>1</sup> (N=32)
Кількість пацієнтів з підтвердженою відповіддю за незалежною оцінкою	28	19	9
Частота загальної відповіді, % (95% ДІ)	23,5% (16,2, 32,2)	21,8% (13,7, 32)	28,1% (13,8, 46,8)
Повна відповідь (%)	6,7%	6,9%	6,3%
Часткова відповідь (%)	16,8%	14,9%	21,9%
Медіана тривалості відповіді, місяці (діапазон)	НД (3,7, 16,6+)	НД (3,7, 16,6+)	НД (8,1, 15,6+)

НД = не досягнуто.

+ Вказує на цензурований показник.

ДІ – довірчий інтервал.

<sup>1</sup> Експресія PD-L1 в імунних клітинах (ІК), що інфільтрують пухлину.

IMvigor130 – багатоцентрове рандомізоване дослідження, що триває, за участю пацієнтів з метастатичною уротеліальною карциною, які раніше не отримували лікування та яким підходить платиновмісна хіміотерапія. Дослідження включає три групи лікування: монотерапія препаратом Тецентрик<sup>®</sup>, Тецентрик<sup>®</sup> із хіміотерапією на основі препаратів платини (тобто цисплатин або карбоплатин з гемцитабіном) та лише хіміотерапія на основі препаратів платини (група порівняння). У дослідження були включені як пацієнти, яким підходить цисплатинвмісна хіміотерапія, так і пацієнти, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія. Незалежний комітет з моніторингу даних для цього дослідження провів аналіз ранніх даних і виявив, що у пацієнтів з експресією PD-L1 <5%, які отримували монотерапію препаратом Тецентрик<sup>®</sup>, спостерігалось зниження виживаності порівняно з пацієнтами, які отримували хіміотерапію на основі препарату платини. Незалежний комітет з моніторингу даних рекомендував закрити групу монотерапії для подальшого включення в неї пацієнтів з низькою експресією PD-L1, однак інші зміни не були рекомендовані для цього дослідження, включаючи будь-які зміни терапії пацієнтів, які вже були рандомізовані та отримували лікування у групі монотерапії.

Пацієнти з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциною, які раніше отримували лікування

Ефективність препарату Тецентрик® вивчалася в дослідженні IMvigor210 (когорта 2), багатоцентровому відкритому одногруповому дослідженні за участю 310 пацієнтів з місцево поширеною чи метастатичною уротеліальною карциною, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії або у яких спостерігалось прогресування захворювання протягом 12 місяців лікування платиновмісною неoad'ювантною чи ад'ювантною хіміотерапією. Пацієнти отримували препарат Тецентрик® внутрішньовенно у дозі 1200 мг кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності або рентгенологічного чи клінічного прогресування. Оцінку відповіді пухлини на лікування проводили кожні 9 тижнів протягом перших 54 тижнів та кожні 12 тижнів надалі. Із 310 пацієнтів у 32% рівень експресії PD-L1 становив  $\geq 5\%$ . У решти 68% пацієнтів рівень експресії PD-L1 становив  $<5\%$ .

Дані щодо підтвердженної частоти загальної відповіді та медіани тривалості відповіді в усіх пацієнтів і у двох підгрупах експресії PD-L1 наведено в таблиці 2. Медіана тривалості подальшого спостереження у цьому дослідженні становила 32,9 місяця.

Таблиця 2

Результати ефективності в дослідженні IMvigor210 (когорта 2)

Показник	Усі пацієнти	Підгрупи за експресією PD-L1	
	N=310	Експресія PD-L1 $< 5\%$ в ІК <sup>1</sup> (N=210)	Експресія PD-L1 $\geq 5\%$ в ІК <sup>1</sup> (N=100)
Кількість пацієнтів з підтвердженою відповіддю за незалежною оцінкою	46	20	26
Частота загальної відповіді, % (95% ДІ)	14,8% (11,2, 19,3)	9,5% (5,9, 14,3)	26% (17,7, 35,7)
Повна відповідь (%)	5,5%	2,4%	12%
Часткова відповідь (%)	9,4%	7,1%	14%
Медіана тривалості відповіді, місяці (діапазон)	27,7 (2,1+, 33,4+)	20,9 (2,1+, 33,4+)	29,7 (4,2, 31,2+)

+ Вказує на цензурований показник.

<sup>1</sup> Експресія PD-L1 в імунних клітинах (ІК), що інфільтрують пухлину.

### **Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ)**

#### **Метастатичний неплазмоклітинний НДКРЛ, раніше не лікований хіміотерапевтичними препаратами**

Ефективність препарату Тецентрик® у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином вивчалася в багатоцентровому міжнародному рандомізованому (1:1:1) відкритому дослідженні IMpower150 за участю 1202 пацієнтів з метастатичним неплазмоклітинним НДКРЛ. В дослідження були включені пацієнти з IV стадією неплазмоклітинного НДКРЛ, які раніше не отримували хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання, однак могли отримувати у разі необхідності попередню терапію інгібітором EGFR або ALK-кінази, незалежно від статусу PD-L1 або T-ефекторного гена (tGE) та із загальносоматичним статусом за шкалою ECOG 0 або 1.

Рандомізація була стратифікована за статтю пацієнта, наявністю метастазів у печінку і статусом експресії PD-L1 пухлинними клітинами (ПК) та імунними клітинами (ІК), що інфільтрують пухлину: (ПК3 та будь-які ІК)/(ПК0/1/2 та ІК2/3)/(ПК0/1/2 та ІК0/1).

Пацієнти були рандомізовані в одну з трьох груп лікування.

- Група А: Тецентрик® по 1200 мг, паклітаксел по 175 мг/м<sup>2</sup> або 200 мг/м<sup>2</sup> та карбоплатин АUC 6 мг/мл/хв в день 1 кожного 21-денного циклу максимально протягом 4 або 6 циклів.

- Група В: Тецентрик® по 1200 мг, бевацизумаб по 15 мг/кг, паклітаксел по 175 мг/м<sup>2</sup> або 200 мг/м<sup>2</sup> і карбоплатин АУС 6 мг/мл/хв в день 1 кожного 21-денного циклу максимально протягом 4 або 6 циклів.
- Група С: бевацизумаб по 15 мг/кг, паклітаксел по 175 мг/м<sup>2</sup> або 200 мг/м<sup>2</sup> і карбоплатин АУС 6 мг/мл/хв в день 1 кожного 21-денного циклу максимально протягом 4 або 6 циклів.

Пацієнти, у яких не спостерігалось прогресування захворювання після завершення або відміни хіміотерапії на основі препаратів платини, отримували:

- Група А: Тецентрик® по 1200 мг внутрішньовенно в день 1 кожного 21-денного циклу до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності.
- Група В: Тецентрик® по 1200 мг та бевацизумаб по 15 мг/кг внутрішньовенно в день 1 кожного 21-денного циклу до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності.
- Група С: бевацизумаб по 15 мг/кг внутрішньовенно в день 1 кожного 21-денного циклу до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності.

Оцінка пухлини здійснювалась кожні 6 тижнів протягом перших 48 тижнів після циклу 1, день 1, та далі кожні 9 тижнів.

Основними результатами ефективності при порівнянні груп В та С були виживаність без прогресування (ВБП) за RECIST v1.1 у субпопуляціях tGE-WT (пацієнти з високим рівнем експресії сигнатури Т-ефекторного гена [tGE], за винятком пацієнтів з EGFR- та ALK-позитивним НДКРЛ [WT]) та ІТТ-WT, а також загальна виживаність (ЗВ) у субпопуляції ІТТ-WT. Загалом 1202 пацієнти були включені у три групи, з яких 1045 були в субпопуляції ІТТ-WT і 447 були в субпопуляції tGE-WT.

У дослідженні було продемонстровано статистично достовірне покращення показника ВБП у субпопуляціях tGE-WT та ІТТ-WT груп В та С, однак не було продемонстровано суттєвої різниці між зазначеними субпопуляціями груп А та С за результатами фінального аналізу ВБП. За результатами проміжного аналізу ЗВ статистично значиме покращення спостерігалось у групі В порівняно з групою С, однак не в групі А порівняно з групою С. Результати щодо ефективності для субпопуляції ІТТ-WT наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати ефективності для популяції ІТТ-WT в дослідженні IMpower150

Показник	Група С: бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин  N = 337	Група В: Тецентрик® з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином  N = 359	Група А: Тецентрик® з паклітакселом та карбоплатином  N = 349
Загальна виживаність <sup>1</sup>			
Смерті (%)	197 (59%)	179 (50%)	179 (51%)
Медіана, місяці (95% ДІ)	14,7 (13,3, 16,9)	19,2 (17, 23,8)	19,4 (15,7, 21,3)
Відношення ризиків <sup>2</sup> (95% ДІ)	---	0,78 (0,64, 0,96)	0,84 (0,72, 1,08)
р-величина <sup>3</sup>	---	0,016 <sup>4</sup>	0,204 <sup>5</sup>
Вживаність без прогресування <sup>6</sup>			
Кількість подій (%)	247 (73%)	247 (69%)	245 (70%)
Медіана, місяці (95% ДІ)	7 (6,3, 7,9)	8,5 (7,3, 9,7)	6,7 (5,6, 6,9)
Відношення ризиків <sup>2</sup> (95% ДІ)	---	0,71 (0,59, 0,85)	0,94 (0,79, 1,13)
р-величина <sup>3</sup>	---	0,0002 <sup>7</sup>	0,5219
Частота об'єктивної відповіді <sup>6</sup>			
Кількість пацієнтів,	142 (42%)	196 (55%)	150 (43%)

які відповідали на лікування (%)			
(95% ДІ)	(37, 48)	(49, 60)	(38, 48)
Повна відповідь	3 (1%)	14 (4%)	9 (3%)
Часткова відповідь	139 (41%)	182 (51%)	141 (40%)
Тривалість відповіді <sup>6</sup>	n = 142	n = 196	n = 150
Медіана (місяці)	6,5	10,8	9,5
(95% ДІ)	(5,6, 7,6)	(8,4, 13,9)	(7, 13)

<sup>1</sup>На основі результатів проміжного аналізу загальної виживаності.

<sup>2</sup> Стратифікація за статтю, наявністю метастазів у печінку та статусом експресії PD-L1 на пухлинних клітинах та імунних клітинах, що інфільтрують пухлину.

<sup>3</sup>На основі стратифікованого логрангового критерію у порівнянні з групою С.

<sup>4</sup>У порівнянні з попередньо присвоєним  $\alpha=0,0174$  (двостороннім) для цього проміжного аналізу.

<sup>5</sup>У порівнянні з попередньо присвоєним  $\alpha=0,0128$  (двостороннім) для цього проміжного аналізу.

<sup>6</sup>За оцінкою незалежного контролюючої закладу за критеріями RECIST v1.1.

<sup>7</sup>У порівнянні з попередньо присвоєним  $\alpha=0,006$  (двостороннім) для фінального аналізу виживаності без прогресування.

ДІ – довірчий інтервал.

#### Раніше лікований метастатичний НДКРЛ

Ефективність препарату Тецентрик<sup>®</sup> вивчалася в багатоцентровому міжнародному рандомізованому (1:1) відкритому дослідженні (ОАК), що проводилося за участю пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час або після режиму терапії на основі препаратів платини. Рандомізацію стратифікували відповідно до показників експресії PD-L1 імунними клітинами (ІК), що інфільтрують пухлину, кількості попередніх режимів хіміотерапії (1 проти 2) та гістологічної характеристики (плоскоклітинний та непласкоклітинний).

Пацієнти були рандомізовані в групу лікування препаратом Тецентрик<sup>®</sup> по 1200 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності, рентгенологічного прогресування чи клінічного прогресування або в групу лікування доцетакселом по 75 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності або прогресування захворювання. Оцінку відповіді з боку пухлини проводили кожні 6 тижнів протягом перших 36 тижнів та кожні 9 тижнів надалі.

Із 850 пацієнтів 16% були класифіковані як такі, що мають високу експресію PD-L1,  $\geq 50\%$  ІК або  $\geq 10\%$  ІК.

Результати щодо ефективності наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

#### Результати ефективності в дослідженні ОАК

Показник	Тецентрик <sup>®</sup>	Доцетаксел
Загальна виживаність у перших 850 пацієнтів		
Кількість пацієнтів	N=425	N=425
Смерті (%)	271 (64%)	298 (70%)
Медіана, місяці	13,8	9,6
(95% ДІ)	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Відношення ризиків <sup>1</sup> (95% ДІ)	0,74 (0,63, 0,87)	
p-величина <sup>2</sup>	0,0004 <sup>3</sup>	
Виживаність без прогресування		
Кількість пацієнтів	N=425	N=425
Події (%)	380 (89%)	375 (88%)
Прогресування (%)	332 (78%)	290 (68%)
Смерті (%)	48 (11%)	85 (20%)
Медіана, місяці	2,8	4,0
(95% ДІ)	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Відношення ризиків <sup>1</sup> (95% ДІ)	0,95 (0,82, 1,10)	
Частота загальної відповіді <sup>4</sup>		

Кількість пацієнтів	N=425	N=425
Частота загальної відповіді, n (%)	58 (14%)	57 (13%)
(95% ДІ)	(11%, 17%)	(10%, 17%)
Повна відповідь	6 (1%)	1 (0,2%)
Часткова відповідь	52 (12%)	56 (13%)
Тривалість відповіді <sup>3</sup>	N=58	N=57
Медіана, місяці	16,3	6,2
(95% ДІ)	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)
Загальна виживаність у всіх 1225 пацієнтів		
Кількість пацієнтів	N=613	N=612
Смерті (%)	384 (63%)	409 (67%)
Медіана, місяці	13,3	9,8
(95% ДІ)	(11,3, 14,9)	(8,9, 11,3)
Відношення ризиків <sup>1</sup> (95% ДІ)	0,79 (0,69, 0,91)	
p-величина <sup>2</sup>	0,0013 <sup>5</sup>	

<sup>1</sup> Стратифікація за експресією PD-L1 імунними клітинами, що інфільтрують пухлину, за кількістю попередніх режимів хіміотерапії та гістологічною характеристикою.

<sup>2</sup> На основі стратифікованого логрангового критерію.

<sup>3</sup> Порівняно з попередньо присвоєним  $\alpha = 0,03$  для цього аналізу.

<sup>4</sup> За RECIST v1.1 (Критерії оцінки відповіді при солідних пухлинах v1.1).

<sup>5</sup> Порівняно з присвоєним  $\alpha = 0,0177$  для цього проміжного аналізу на основі 86% інформації із застосуванням граничних критеріїв О'Брайєна-Флемінга.

ДІ – довірчий інтервал; NE – не підлягає оцінці.

### **Дрібноклітинний рак легень (ДКРЛ)**

Ефективність препарату Тецентрик® з карбоплатином та етопозидом вивчалася в дослідженні IMpower133, рандомізованому (1:1), багатоцентровому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні за участю 403 пацієнтів із ДКРЛ на поширеній стадії (ПС-ДКРЛ). У дослідження були включені пацієнти з ПС-ДКРЛ, які не отримували попередню хіміотерапію з приводу поширеної стадії захворювання, із загальним статусом ECOG 0 або 1. Рандомізація була стратифікована за статтю пацієнта, загальним статусом ECOG та наявністю метастазів в головний мозок. Пацієнти були рандомізовані в одну з двох груп лікування:

- Тецентрик® по 1200 мг і карбоплатин АUC 5 мг/мл/хв в день 1 та етопозид по 100 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в дні 1, 2 та 3 кожного 21-денного циклу максимум протягом 4 циклів із подальшим застосуванням препарату Тецентрик® по 1200 мг один раз кожні 3 тижні до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.
- Плацебо та карбоплатин АUC 5 мг/мл/хв в день 1 та етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в дні 1, 2 та 3 кожного 21-денного циклу максимум протягом 4 циклів із подальшим застосуванням плацебо один раз кожні 3 тижні до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Застосування препарату Тецентрик® дозволялося після прогресування захворювання, що визначалося за критеріями RECIST. Оцінка пухлини здійснювалась кожні 6 тижнів протягом перших 48 тижнів після циклу 1, день 1, та далі кожні 9 тижнів. Пацієнтам, які отримували лікування після прогресування захворювання, оцінку пухлини здійснювали кожні 6 тижнів до припинення лікування.

Результати ефективності наведено в таблиці 5.

Таблиця 5

Результати ефективності, отримані в дослідженні IMpower133

Показник	Тецентрик® з карбоплатином та етопозидом	Плацебо з карбоплатином та етопозидом
Загальна виживаність	N=201	N=202
Смерті (%)	104 (52%)	134 (66%)
Медіана, місяці	12,3	10,3

(95% ДІ) Відношення ризику <sup>3</sup> (95% ДІ) р-значення <sup>4, 5</sup>	(10,8, 15,9) 0,70 (0,54, 0,91) 0,0069	(9,3, 11,3)
Вживаність без прогресування <sup>1,2</sup> Кількість подій (%) Медіана, місяці (95% ДІ) Відношення ризику <sup>3</sup> (95% ДІ) р-значення <sup>4, 6</sup>	N=201 171 (85%) 5,2 (4,4, 5,6) 0,77 (0,62, 0,96) 0,0170	N=202 189 (94%) 4,3 (4,2, 4,5)
Частота об'єктивної відповіді <sup>1,2,7</sup> Кількість пацієнтів, що відповіла на терапію (%) (95% ДІ) Повна відповідь Часткова відповідь	N=201 121 (60%) (53, 67) 5 (2%) 116 (58%)	N=202 130 (64%) (57, 71) 2 (1%) 128 (63%)
Тривалість відповіді <sup>1,2,7</sup> Медіана (місяці) (95% ДІ)	N=121 4,2 (4,1, 4,5)	N=130 3,9 (3,1, 4,2)

<sup>1</sup>Як визначено за оцінкою дослідника.

<sup>2</sup>За критеріями RECIST v1.1 (Критерії оцінки відповіді при солідних пухлинах v1.1).

<sup>3</sup>Стратифіковано за статтю та загальним статусом ECOG.

<sup>4</sup>На основі стратифікованого логрангового критерію.

<sup>5</sup>Порівняно з попередньо присвоєним  $\alpha = 0,0193$  для цього проміжного аналізу на основі 78% інформації із застосуванням граничних критеріїв О'Брайена – Флемінга.

<sup>6</sup>Порівняно з присвоєним  $\alpha = 0,05$  для цього аналізу.

<sup>7</sup>Підтверджена відповідь.

ДІ – довірчий інтервал.

#### *Фармакокінетика.*

У пацієнтів експозиція атезоліумабу збільшувалася пропорційно дозі в діапазоні доз від 1 мг/кг до 20 мг/кг, включаючи дозу 1200 мг, яку вводили кожні 3 тижні. Кліренс (CV%) становив 0,20 л/добу (29%), об'єм розподілу в рівноважному стані становив 6,9 л і термінальний період напіввиведення становив 27 днів. Рівноважний стан досягається через 6–9 тижнів після багатократного застосування. Коефіцієнт системного накопичення при введенні кожні 2 тижні та кожні 3 тижні був 3,3- та 1,9-кратним відповідно. Кліренс атезоліумабу зменшувався з часом із середнім максимальним зниженням (CV%) від вихідного значення приблизно 17% (41%). Однак зниження кліренсу не вважалося клінічно значимим.

#### Особливі групи пацієнтів

Вік (21–89 років), маса тіла, стать, рівень альбуміну, пухлинне навантаження, регіон або раса, порушення функції нирок легкого чи помірного ступеня (розрахована швидкість клубочкової фільтрації (eGFR) від 30 до 89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), порушення функції печінки легкого ступеня (рівень білірубину  $\leq$  VMH і АСТ  $>$  VMH або рівень білірубину від  $>$  1 до 1,5  $\times$  VMH і будь-який рівень АСТ), рівень експресії PD-L1 або загальний стан (за шкалою ECOG) не мали клінічно значущого впливу на системну експозицію атезоліумабу. В дослідженнях ОАК, ІМpower150 (лише група, що отримувала лікування препаратом Тецентрик<sup>®</sup>, бевацизумабом, паклітакселом, карбоплатином) та ІМpassion130 (група пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик<sup>®</sup> та паклітакселом, зв'язаним з білком) кліренс атезоліумабу у пацієнтів, у яких були виявлені антитіла до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, був відповідно на 25%, 18% та 22% вищим порівняно з кліренсом у пацієнтів з негативним результатом тестування на вказані антитіла.

Вплив важкого порушення функції нирок або помірного чи важкого порушення функції печінки на фармакокінетику атезоліумабу невідомий.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

#### **Уротеліальна карцинома**

Лікування дорослих пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою:

- яким не підходить цисплатинвісна хіміотерапія та у яких пухлина експресує PD-L1 (PD-L1-пофарбовані імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають  $\geq 5\%$  площі пухлини) або
- яким не підходить жодна платиновмісна хіміотерапія незалежно від рівня експресії PD-L1 пухлиною, або
- у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії або протягом 12 місяців після неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії.

#### **Недрібноклітинний рак легень**

Лікування першої лінії у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK.

Лікування дорослих пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. У пацієнтів з EGFR- або ALK-геномними пухлинними абераціями до отримання препарату Тецентрик® повинно спостерігатися прогресування захворювання на фоні терапії, що схвалена для НДКРЛ з такими абераціями.

#### **Дрібноклітинний рак легень**

Лікування першої лінії у комбінації з карбоплатином та етопозидом дорослих пацієнтів з дрібноклітинним раком легень на поширеній стадії (ПС-ДКРЛ).

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до атезоліумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Потенціал щодо взаємодії атезоліумабу з іншими препаратами невідомий.

Формальні дослідження фармакокінетичної взаємодії атезоліумабу з іншими лікарськими засобами не проводились. Оскільки атезоліумаб виводиться з кров'яного руслу внаслідок катаболізму, не очікуються метаболічні взаємодії атезоліумабу з іншими лікарськими засобами.

### **Особливості застосування.**

#### **Імуноопосередкований пневмоніт**

Тецентрик® може спричиняти випадки, у тому числі летальні, імуноопосередкованого пневмоніту або інтерстиційного захворювання легень, що потребують застосування системних кортикостероїдів. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів пневмоніту із використанням рентгенологічного обстеження пацієнтів із підозрою на розвиток пневмоніту. При пневмоніті ступеня 2 або вищого слід застосовувати кортикостероїди, преднізон у дозі 1–2 мг/кг/добу або еквівалент, з подальшою поступовою їх відміною. Залежно від ступеня тяжкості лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти або відмінити назавжди (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

В клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії (див. розділ «Побічні реакції»), пневмоніт виникав у 2,5% пацієнтів, включаючи імуноопосередкований пневмоніт ступеня 3 (0,6%), ступеня 4 (0,1%) та ступеня 5 (< 0,1%). Медіана часу до виникнення пневмоніту



становила 3,6 місяця (від 3 днів до 20,5 місяця), медіана тривалості пневмоніту становила 1,4 місяця (від 1 дня до 15,1 місяця). Симптоми пневмоніту зникли у 67% пацієнтів. Пневмоніт призвів до відміни препарату Тецентрик® у 0,4% із 2616 пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 1,5% пацієнтів, включаючи 0,8% пацієнтів, які отримували високі дози кортикостероїдів (преднізон у дозі  $\geq 40$  мг на добу або еквівалент) з медіаною тривалості застосування 4 дні (від 1 дня до 45 днів) з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

У клінічних дослідженнях за участю 2421 пацієнта з НДКРЛ та ДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик® у комбінації з хіміотерапією на основі препаратів платини (див. розділ «Побічні реакції»), імуноопосередкований пневмоніт виникав у 5,5% пацієнтів, у тому числі 3–4 ступеня у 1,4% пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 4,2% пацієнтів, у тому числі для 3,1%, які отримували високі дози кортикостероїдів (преднізон у дозі  $\geq 40$  мг на добу або еквівалент) із медіаною тривалості застосування 5 днів (від 1 дня до 98 днів) з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

#### *Імуноопосередкований гепатит*

Тецентрик® може спричиняти патологічні зміни показників функціональних проб печінки та імуноопосередкований гепатит, що потребують застосування системних кортикостероїдів. Повідомляли про летальні випадки. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів гепатиту під час та після припинення лікування препаратом Тецентрик®, включаючи клінічний біохімічний моніторинг. При підвищенні рівня АЛТ, АСТ та/або загального білірубіну до ступеня 2 або більш високого слід застосовувати кортикостероїди у дозі 1–2 мг/кг/добу преднізону або еквівалента з подальшою поступовою їх відміною. Залежно від ступеня тяжкості лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти або відмінити назавжди (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

В клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик® як монотерапію (див. розділ «Побічні реакції»), гепатит виникав у 9% пацієнтів, у т.ч. ступеня 3 (2,3%), ступеня 4 (0,6%) та ступеня 5 ( $< 0,1\%$ ). Медіана часу до виникнення гепатиту становила 1,4 місяця (від 1 дня до 25,8 місяця), медіана тривалості становила 24 дні (від 1 дня до 13 місяців). Симптоми гепатиту зникли у 71% пацієнтів. Гепатит призводив до відміни препарату Тецентрик® у 0,4% із 2616 пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 2% пацієнтів, для 1,3% пацієнтів було необхідним застосування кортикостероїдів у високих дозах (преднізон у дозі  $\geq 40$  мг на добу або еквівалент) з медіаною тривалості застосування 3 дні (від 1 дня до 35 днів) з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

В клінічних дослідженнях за участю 2421 пацієнта з НДКРЛ та ДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик® у комбінації з хіміотерапією на основі препаратів платини (див. розділ «Побічні реакції»), імуноопосередкований гепатит виникав у 14% пацієнтів, у тому числі 3–4 ступеня у 4,1% пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 4,8% пацієнтів, у тому числі для 3,4% пацієнтів, які отримували високі дози кортикостероїдів (преднізон у дозі  $\geq 40$  мг на добу або еквівалент), медіана тривалості застосування 6 днів (від 1 дня до 144 днів), з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

#### *Імуноопосередкований коліт*

Тецентрик® може спричиняти імуноопосередкований коліт або діарею, що потребують застосування системних кортикостероїдів. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів діареї або коліту. При виникненні діареї або коліту ступеня 2 або 3 лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти. Якщо симптоми зберігаються довше 5 днів або рецидивують, слід застосовувати кортикостероїди у дозі 1–2 мг/кг/добу преднізону або еквівалента з подальшою поступовою відміною кортикостероїдів при діареї або коліті ступеня 2. Залежно від ступеня тяжкості, лікування препаратом Тецентрик® слід перервати або відмінити назавжди (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

В клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії (див. розділ «Побічні реакції»), діарея або коліт виникали у 20% пацієнтів, включаючи випадки ступеня 3 (1,4%). Медіана часу до виникнення діареї або коліту становила 1,5 місяця (від 1 дня до 41 місяця).

Симптоми діареї та коліту зникли у 85% пацієнтів. Діарея або коліт призвели до відміни препарату Тецентрик® у 0,2% із 2616 пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 1,1% пацієнтів і для 0,4% пацієнтів було необхідним застосування кортикостероїдів у високих дозах (преднізон у дозі  $\geq 40$  мг на добу або еквівалент) з медіаною тривалості застосування 3 дні (від 1 до 11 днів) з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

У клінічних дослідженнях за участю 2421 пацієнта з НДКРЛ та ДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик® у комбінації з хіміотерапією на основі препаратів платини (див. розділ «Побічні реакції»), імуноопосередковані діарея або коліт виникали у 29% пацієнтів, у тому числі 3–4 ступеня у 4,3% пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 4,7% пацієнтів, у тому числі для 2,9% пацієнтів, які отримували високі дози кортикостероїдів (преднізон у дозі  $\geq 40$  мг на добу або еквівалент) із медіаною тривалості застосування 4 дні (від 1 дня до 170 днів), з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

#### *Імуноопосередковані ендокринопатії*

Тецентрик® може спричиняти імуноопосередковані ендокринопатії, у тому числі порушення з боку щитовидної залози, недостатність надниркових залоз і цукровий діабет 1 типу, включаючи діабетичний кетоацидоз і гіпофізит/недостатність функції гіпофіза.

#### *Порушення з боку щитовидної залози*

Слід перевіряти функцію щитовидної залози до початку та періодично під час лікування препаратом Тецентрик®. Слід розпочати замісну гормональну терапію або консервативне лікування гіпертиреозу відповідно до клінічних показань. Залежно від ступеня тяжкості слід продовжувати лікування препаратом Тецентрик® при гіпотиреозі та відмінити лікування при гіпертиреозі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії (див. розділ «Побічні реакції»), гіпотиреоз виникав у 4,6% пацієнтів і для 3,8% пацієнтів було необхідним застосування гормональної замісної терапії. Гіпертиреоз виникав у 1,6% пацієнтів. У одного пацієнта розвинувся гострий тиреоїдит.

В клінічних дослідженнях за участю 2421 пацієнта з НДКРЛ та ДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик® у комбінації з хіміотерапією на основі препаратів платини (див. розділ «Побічні реакції»), гіпотиреоз виникав у 11% пацієнтів, у тому числі 3–4 ступеня у 0,3% пацієнтів; і для 8,2% із 2421 пацієнта було необхідним застосування гормональної замісної терапії. Частота та тяжкість гіпертиреозу та тиреоїдиту були подібними при застосуванні препарату Тецентрик® як монотерапії у пацієнтів з різними злоякісними новоутвореннями або у комбінації з іншими протипухлинними препаратами у пацієнтів з НДКРЛ та ДКРЛ.

#### *Недостатність надниркових залоз*

Слід спостерігати пацієнтів щодо виникнення симптомів недостатності надниркових залоз. При недостатності надниркових залоз ступеня 2 або більш високого слід розпочати лікування преднізоном у дозі 1–2 мг/кг/добу або еквівалентом, з подальшою поступовою відміною преднізону та проведенням замісної гормональної терапії відповідно до клінічних показань. Залежно від ступеня тяжкості слід перервати лікування препаратом Тецентрик® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії, недостатність надниркових залоз виникла у 0,4% пацієнтів, включаючи ступеня 3 ( $< 0,1\%$ ). Медіана часу до виникнення становила 5,7 місяця (від 3 днів до 19 місяців). Відсутня достатня інформація для належної оцінки медіани тривалості недостатності надниркових залоз. Симптоми недостатності надниркових залоз зникли у 27% пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 0,3% із 2616 пацієнтів, включаючи 0,1% пацієнтів, яким було необхідно застосування кортикостероїдів у високих дозах (преднізон у дозі  $\geq 40$  мг на добу або еквівалент).

Частота та тяжкість недостатності надниркових залоз були подібними при застосуванні препарату Тецентрик® як монотерапії у пацієнтів з різними злоякісними новоутвореннями або у комбінації з іншими протипухлинними препаратами у пацієнтів з НДКРЛ та ДКРЛ.

#### *Цукровий діабет 1 типу*

Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо проявів гіперглікемії або інших ознак та симптомів цукрового діабету. Відповідно до клінічних показань слід розпочати лікування інсуліном. Залежно від ступеня тяжкості слід перервати лікування препаратом Тецентрик® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії, цукровий діабет 1 типу спостерігався у < 0,1% пацієнтів. Одному пацієнту було необхідно призначення інсуліну.

Частота та тяжкість цукрового діабету були подібними при застосуванні препарату Тецентрик® як монотерапії у пацієнтів з різними злоякісними новоутвореннями або у комбінації з іншими протипухлинними препаратами у пацієнтів з НДКРЛ та ДКРЛ.

При виникненні гіпофізиту ступеня 2 або більш високого слід розпочати лікування преднізоном у дозі 1–2 мг/кг/добу або його еквівалентом з подальшою поступовою відміною преднізону та проведенням замісної гормональної терапії відповідно до клінічних показань. Залежно від ступеня тяжкості слід перервати лікування препаратом Тецентрик® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії, гіпофізит ступеня 2 виникав у < 0,1% пацієнтів.

Частота та тяжкість гіпофізиту були подібними при застосуванні препарату Тецентрик® як монотерапії у пацієнтів з різними злоякісними новоутвореннями або у комбінації з іншими протипухлинними препаратами у пацієнтів з НДКРЛ та ДКРЛ.

#### *Інші імуноопосередковані побічні реакції*

Тецентрик® може спричиняти тяжкі та летальні імуноопосередковані побічні реакції, які можуть виникати з боку будь-якої системи органів. Хоча імуноопосередковані реакції зазвичай проявляються під час лікування препаратом Тецентрик®, вони також можуть виникати і після припинення такої терапії.

При підозрі на імуноопосередковані побічні реакції ступеня 2 слід виключити інші причини та розпочати лікування кортикостероїдами відповідно до клінічних показань. При виникненні тяжких побічних реакцій (ступінь 3 або 4) слід призначити кортикостероїди, преднізон у дозі 1–2 мг/кг/добу або еквівалент з подальшою поступовою відміною преднізону. Слід перервати або відмінити назавжди лікування препаратом Тецентрик® залежно від тяжкості реакції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При виникненні увеїту разом із іншими імуноопосередкованими побічними реакціями, слід провести обстеження щодо синдрому Вогта–Коянагі–Гарада, який спостерігався при застосуванні інших препаратів цього класу та може потребувати лікування системними кортикостероїдами для зниження ризику постійної втрати зору.

Нижчезазначені клінічно значущі імуноопосередковані побічні реакції спостерігалися з частотою < 1% у 2616 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® як монотерапію, та у 2421 пацієнта, які отримували препарат Тецентрик® у комбінації з хіміотерапією на основі препаратів платини, або про них повідомляли при застосуванні інших препаратів цього класу (див. розділ «Побічні реакції»).

*З боку серця:* міокардит.

*З боку шкіри:* бульозний дерматит, пемфігоїд, поліморфна еритема, синдром Стівенса–Джонсона/токсичний епідермальний некроліз.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* панкреатит, включаючи підвищення рівнів амілази або ліпази в сироватці крові.

*Загальні розлади:* синдром системної запальної реакції, гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт.

*З боку крові:* аутоімунна гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенічна пурпура.

*З боку кістково-м'язової системи:* міозит, рабдоміоліз.

*З боку нервової системи:* синдром Гійєна–Барре, синдром міастенії/міастенія гравіс, демієлінізація, імуноопосередкований менінгоенцефаліт, асептичний менінгіт, енцефаліт, парез лицевого та відвідного нервів, ревматична поліміалгія, аутоімунна нейропатія та синдром Вогта–Коянагі–Гарада.

*З боку органів зору:* увеїт, ірит.

*З боку нирок:* нефротичний синдром, нефрит.

*З боку судинної системи:* васкуліт.

#### *Інфекція*

Тецентрик® може спричиняти тяжкі інфекції, у тому числі з летальним наслідком. Слід спостерігати пацієнтів щодо симптомів інфекції. При виникненні інфекцій ступеня 3 або більш високого лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти та відновити лише після клінічної стабілізації (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик® як монотерапію (див. розділ «Побічні реакції»), інфекції виникали у 42% пацієнтів, включаючи ступеня 3 (8,7%), 4 (1,5%) та 5 (1%). У пацієнтів з уротеліальною карциномою найбільш поширеними інфекціями ступеня 3 або більш високого були інфекції сечових шляхів, що спостерігалися у 6,5% пацієнтів. У пацієнтів з НДКРЛ найбільш поширеною інфекцією ступеня 3 або більш високого була пневмонія, що виникала у 3,8% пацієнтів.

Частота та тяжкість інфекцій були подібними при застосуванні препарату Тецентрик® як монотерапії у пацієнтів з різними злоякісними новоутвореннями або у комбінації з іншими протипухлинними препаратами у пацієнтів з НДКРЛ та ДКРЛ.

#### *Інфузійні реакції*

Тецентрик® може спричиняти тяжкі інфузійні реакції або реакції, що загрожують життю. Слід спостерігати пацієнтів щодо виникнення ознак та симптомів інфузійних реакцій. Залежно від тяжкості слід призупинити, сповільнити швидкість інфузії або назавжди відмінити застосування препарату Тецентрик® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При виникненні інфузійних реакцій ступеня 1 або 2 слід розглянути питання про премедикацію при застосуванні наступних доз препарату.

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії (див. розділ «Побічні реакції»), інфузійні реакції виникали у 1,3% пацієнтів, включаючи ступеня 3 (0,2 %).

Частота та тяжкість інфузійних реакцій були подібними при застосуванні в рекомендованому діапазоні доз (від 840 мг кожні 2 тижні до 1680 мг кожні 4 тижні) препарату Тецентрик® як монотерапії у пацієнтів з різними злоякісними новоутвореннями, у комбінації з іншими протипухлинними препаратами у пацієнтів з НДКРЛ і ДКРЛ.

#### *Ембріофетальна токсичність*

З огляду на механізм дії препарат Тецентрик® може чинити шкідливий вплив на плід при застосуванні вагітним жінкам. Дані щодо застосування препарату Тецентрик® вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах продемонстрували, що пригнічення PD-L1/PD-1 сигнального шляху може призвести до підвищення ризику імуноопосередкованого відторгнення плода, який розвивається, та до його загибелі.

До початку лікування препаратом Тецентрик® слід перевірити статус жінок репродуктивного віку щодо вагітності. Жінок репродуктивного віку слід інформувати про потенційний ризик для плода. Жінкам репродуктивного віку слід порадити застосовувати ефективний метод контрацепції під час лікування препаратом Тецентрик® та протягом принаймні 5 місяців після застосування останньої дози (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### Вагітність

З огляду на механізм дії препарат Тецентрик® може спричиняти шкоду для плода при застосуванні вагітним жінкам. Немає даних щодо застосування препарату Тецентрик® вагітним.

До початку лікування препаратом Тецентрик® слід перевірити статус жінок репродуктивного віку щодо вагітності.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Тецентрик® та протягом щонайменше 5 місяців після отримання останньої дози.

Дослідження на тваринах продемонстрували, що пригнічення шляхів передачі сигналу, опосередкованих PD-L1/PD-1, може призвести до підвищення ризику імуноопосередкованого відторгнення плода, що розвивається, та його загибелі. Жінок репродуктивного віку слід проінформувати про потенційний ризик для плода.

В загальній популяції в США розрахунковий базовий ризик основних вад розвитку і мимовільного абортів при клінічно підтверджених вагітностях становить від 2% до 4% і від 15% до 20% відповідно.

Не проводились дослідження на тваринах щодо впливу препарату Тецентрик® на репродуктивну функцію і розвиток плода. Аналіз опублікованих даних щодо впливу на репродуктивну функцію продемонстрував, що основна функція шляхів, опосередкованих PD-L1/PD-1, полягає у збереженні вагітності шляхом підтримання імунної толерантності матері до плода. Блокування шляху передачі сигналу, опосередкованого PD-L1, як було показано в мишачій моделі вагітності, порушує толерантність до плода і в результаті призводить до підвищення частоти втрати плода; тому потенційні ризики застосування препарату Тецентрик® під час вагітності включають підвищену частоту абортів або мертвородження. Як повідомляється в публікаціях, не було вроджених вад розвитку, пов'язаних із блокадою шляху передачі сигналу, опосередкованого PD-L1/PD-1, у потомства цих тварин; однак імуноопосередковані порушення виникали у мишей з «вибитим» геном PD-1 і PD-L1. У результаті механізму дії фетальний вплив атезоліумабу може підвищувати ризик розвитку імуноопосередкованих розладів або порушення нормальної імунної відповіді.

#### Годування груддю

Немає інформації щодо наявності атезоліумабу у грудному молоці людини, а також впливу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, або впливу на лактацію. Хоча IgG людини екскретується у грудне молоко людини, ймовірність всмоктування та шкоди для немовляти є невідомою. Враховуючи ймовірність серйозних побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, при застосуванні препарату Тецентрик® слід рекомендувати жінкам не годувати груддю під час лікування та протягом щонайменше 5 місяців після отримання останньої дози.

#### Фертильність

З огляду на результати досліджень на тваринах, препарат Тецентрик® може порушувати фертильність у жінок репродуктивного віку під час лікування.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Дослідження впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводились.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Пацієнтів із раніше нелікованою місцево поширеною чи метастатичною уротеліальною карциномою, яким не підходить терапія цисплатином, слід обирати для лікування препаратом Тецентрик® за результатами визначення експресії PD-L1 на імунних клітинах, що інфільтрують пухлину (див. розділ «Клінічна ефективність»).

*Рекомендоване дозування при уротеліальній карциномі*

Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить:

- 840 мг кожні 2 тижні, або
- 1200 мг кожні 3 тижні, або
- 1680 мг кожні 4 тижні,

яку вводять внутрішньовенно протягом 60 хвилин до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можна проводити протягом 30 хвилин.

*Рекомендоване дозування при НДКРЛ*

Рекомендована доза препарату Тецентрик® у режимі монотерапії становить:

- 840 мг кожні 2 тижні або
- 1200 мг кожні 3 тижні, або

- 1680 мг кожні 4 тижні,

яку вводять внутрішньовенно до прогресування захворювання чи виникнення неприйнятної токсичності. Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг кожні 3 тижні внутрішньовенно при застосуванні в комбінації з бевацизумабом, паклітакселем та карбоплатином до прогресування захворювання чи виникнення неприйнятної токсичності.

При застосуванні препарату Тецентрик® у комбінації з хіміотерапією або іншими протипухлинними засобами препарат Тецентрик® слід вводити до хіміотерапії або інших протипухлинних препаратів за умови застосування в той самий день.

Рекомендації щодо дозування див. в інструкції для медичного застосування для хіміотерапевтичних препаратів або інших протипухлинних препаратів, що застосовуються у комбінації з препаратом Тецентрик®.

Після завершення 4–6 циклів лікування паклітакселем та карбоплатином та у разі припинення застосування бевацизумабу рекомендована доза препарату Тецентрик® становить:

- 840 мг кожні 2 тижні або
- 1200 мг кожні 3 тижні або
- 1680 мг кожні 4 тижні,

яку вводять внутрішньовенно до прогресування захворювання чи виникнення неприйнятної токсичності.

Першу інфузію препарату Тецентрик® слід здійснювати протягом 60 хвилин. Якщо перша інфузія переноситься добре, усі наступні інфузії можна проводити протягом 30 хвилин.

*Рекомендоване дозування при ДКРЛ*

Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг кожні 3 тижні внутрішньовенно при застосуванні у комбінації з карбоплатином та етопозидом до прогресування захворювання чи виникнення неприйнятної токсичності. Препарат Тецентрик® слід вводити до хіміотерапії за умови застосування в той самий день.

Рекомендації щодо дозування див. в інструкції для медичного застосування хіміотерапевтичних препаратів, що застосовуються у комбінації з препаратом Тецентрик®.

Після завершення 4 циклів лікування карбоплатином та етопозидом рекомендована доза препарату Тецентрик® становить:

- 840 мг кожні 2 тижні або
- 1200 мг кожні 3 тижні або
- 1680 мг кожні 4 тижні,

яку вводять внутрішньовенно до прогресування захворювання чи виникнення неприйнятної токсичності.

Першу інфузію препарату Тецентрик® слід здійснювати протягом 60 хвилин. Якщо перша інфузія переноситься добре, усі наступні інфузії можна проводити протягом 30 хвилин.

*Модифікація дози при виникненні побічних реакцій*

Зниження дози препарату Тецентрик® не рекомендується. Рекомендації щодо модифікації дозування наведено у таблиці 6.

Таблиця 6

Рекомендації щодо модифікації дозування при виникненні побічних реакцій

Побічна реакція	Ступінь тяжкості побічної реакції <sup>1</sup>	Модифікації дозування
Пневмоніт (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 2	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів та моменту, коли доза кортикостероїдів дорівнює або менше 10 мг преднізону на добу (або еквіваленту)
	Ступінь 3 або 4	Відмінити препарат назавжди

Гепатит (див. розділ «Особливості застосування»)	Рівень АСТ або АЛТ у 3–8 разів вище верхньої межі норми або рівень загального білірубіну у 1,5–3 рази вище верхньої межі норми	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів та моменту, коли доза кортикостероїдів дорівнює або менше 10 мг преднізону на добу (або еквіваленту)
	Рівень АСТ або АЛТ більше ніж у 8 разів вище верхньої межі норми або рівень загального білірубіну більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми	Відмінити препарат назавжди
Коліт або діарея (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 2 або 3	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів та моменту, коли доза кортикостероїдів дорівнює або менше 10 мг преднізону на добу (або еквіваленту)
	Ступінь 4	Відмінити препарат назавжди
Ендокринопатії (включаючи гіпофізит, недостатність надниркових залоз, гіпертиреоз і цукровий діабет 1 типу) (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 2, 3 або 4	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів та клінічної стабілізації на фоні замісної гормональної терапії
Інші імуноопосередковані побічні реакції із залученням життєво важливих органів (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 3	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів та моменту, коли доза кортикостероїдів дорівнює або менше 10 мг преднізону на добу (або еквіваленту)
	Ступінь 4	Відмінити препарат назавжди
Інфекції (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 3 або 4	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів
Інфузійні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 1 або 2	Перервати інфузію або зменшити швидкість інфузії
	Ступінь 3 або 4	Відмінити препарат назавжди
Персистуюча побічна реакція ступеня 2 або 3 (за винятком ендокринопатій)	Побічна реакція ступеня 2 або 3, прояви якої не слабшають до ступеня 0 або 1 впродовж 12 тижнів після застосування останньої дози препарату Тецентрик®	Відмінити препарат назавжди

Неможливість поступового зниження дози кортикостероїду	Неможливість знизити дозу преднізону до 10 мг на добу або менше (чи еквівалентної дози) впродовж 12 тижнів після застосування останньої дози препарату Тецентрик®	Відмінити препарат назавжди
Рецидивуюча побічна реакція ступеня 3 або 4	Рецидивуюча побічна реакція ступеня 3 або 4 (тяжка або така, що загрожує життю)	Відмінити препарат назавжди

<sup>1</sup> Загальні термінологічні критерії Національного інституту раку для побічних реакцій (NCI CTCAE), версія 4.0.

### *Застереження*

Щоразу перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору. Не використовуйте флакон, якщо розчин є каламутним, має змінений колір або містить видимі механічні включення. Флакон не струшувати.

### *Приготування розчину для інфузій:*

- оберіть відповідну кількість флаконів залежно від призначеної дози;
- наберіть необхідний об'єм препарату Тецентрик® з флакона(ів);
- розведіть в інфузійному пакеті із полівінілхлориду (PVC), поліетилену (PE) або поліолефіну (PO) об'ємом 250 мл, що містить 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій;
- препарат слід розводити лише 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій;
- змішайте розведений розчин шляхом обережного перевертання; не струшуйте;
- утилізуйте використані або порожні флакони препарату Тецентрик®.

### *Зберігання інфузійного розчину*

Препарат не містить консервантів.

Розчин після приготування слід ввести негайно. Якщо розведений розчин препарату Тецентрик® не введений негайно, він може зберігатися:

- при кімнатній температурі протягом не більше 6 годин з моменту його приготування; це включає зберігання при кімнатній температурі ( $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) розчину для інфузій в інфузійних пакетах і час для введення інфузійного розчину;
- або
- у холодильнику при температурі від 2 до 8  $^{\circ}\text{C}$  протягом не більше 24 годин з моменту його приготування.

Не заморожувати. Не струшувати.

### *Введення*

При першій інфузії препарат слід вводити протягом 60 хвилин через внутрішньовенну крапельницю з чи без вбудованого фільтра. Вбудований фільтр повинен бути стерильним, апірогенним, з низьким рівнем зв'язування з білками (розмір пор 0,2–0,22 мікрона). Якщо перша інфузія добре переноситься, усі подальші інфузії можна здійснювати протягом 30 хвилин.

Не вводьте інші препарати через ту ж саму крапельницю.

Препарат Тецентрик® не можна вводити внутрішньовенно струминно або болюсно.

### Особливі групи пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку*

Із 2481 пацієнта з уротеліальною карциномою, раком легень та потрійно негативним раком молочної залози, які отримували лікування препаратом Тецентрик® в клінічних дослідженнях, 45% були віком від 65 років і 11% були віком від 75 років. Загалом не спостерігалось відмінностей щодо безпеки та ефективності між пацієнтами віком від 65 років та пацієнтами молодшого віку.

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу корекція дози препарату Тецентрик® не потрібна пацієнтам віком  $\geq 65$  років.

#### *Порушення функції нирок*



На основі популяційного фармакокінетичного аналізу корекція дози препарату Тецентрик® не потрібна пацієнтам з порушенням функції нирок.

#### *Порушення функції печінки*

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу корекція дози препарату Тецентрик® не потрібна пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня. Немає даних щодо застосування препарату Тецентрик® пацієнтам з помірним чи тяжким порушенням функції печінки.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату Тецентрик® дітям не встановлені.

#### **Передозування.**

Інформації щодо передозування препаратом Тецентрик® немає.

#### **Побічні реакції.**

Нижчезазначені побічні реакції описані детальніше в розділі «Особливості застосування»: імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований гепатит, імуноопосередкований коліт, імуноопосередковані ендокринопатії, інші імуноопосередковані побічні реакції, інфекції, інфузійні реакції.

Оскільки клінічні дослідження проводять в різних умовах, частоту побічних реакцій, яка спостерігалася в клінічних дослідженнях препарату, не можна безпосередньо порівнювати з частотою в клінічних дослідженнях іншого препарату і ця частота може не відображати частоту, що спостерігалася на практиці.

Дані, описані в розділі «Особливості застосування», відображають експозицію препарату Тецентрик® як монотерапії у 2616 пацієнтів у двох рандомізованих, активно контрольованих дослідженнях (POPLAR, OAK) та чотирьох відкритих, одноступінчастих дослідженнях (PCD4989g, IMvigor210, BIRCH, FIR) за участю 524 пацієнтів з метастатичною уротеліальною карциною, 1636 пацієнтів з метастатичним НДКРЛ і 456 пацієнтів з іншими різновидами пухлин. Препарат Тецентрик® вводили внутрішньовенно у дозі 1200 мг кожні 3 тижні в усіх дослідженнях, за винятком PCD4989g. Серед 2616 пацієнтів, яким застосовували Тецентрик® в режимі монотерапії, 36% отримували лікування більше 6 місяців і 20% – більше 12 місяців.

На основі даних, описаних для пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® як монотерапію, найбільш поширеними побічними реакціями ( $\geq 20\%$ ) пацієнтів були слабкість/астенія (48%), зниження апетиту (25%), нудота (24%), кашель (22%) та задишка (22%).

Окрім того, дані відображають експозицію препарату Тецентрик® у комбінації з іншими протипухлинними препаратами у 2421 пацієнта з НДКРЛ (N = 2223) або ДКРЛ (N = 198), включених у п'ять рандомізованих, активноконтрольованих досліджень, у тому числі IMpower150 та IMpower133. 53% із 2421 пацієнта отримували препарат Тецентрик® протягом більше ніж 6 місяців і 29% – отримували препарат Тецентрик® протягом більше 12 місяців. У 2421 пацієнта з НДКРЛ та ДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик® у комбінації з іншими протипухлинними засобами, найбільш поширеними побічними реакціями ( $\geq 20\%$ ) пацієнтів були слабкість/астенія (49%), нудота (38%), алопеція (35%), запор (29%), діарея (28%) та зниження апетиту (27%).

Дані, описані у цьому розділі, були отримані у відкритому одноступінчастому багатокілограмовому дослідженні (IMvigor210) та в трьох рандомізованих відкритих активноконтрольованих дослідженнях (OAK, IMpower150 та IMpower133), в яких препарат Тецентрик® застосовували у дозі 1200 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні. Також в цьому розділі описуються дані, отримані в одному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (IMpassion130), в якому препарат Тецентрик® застосовувався (у дозі 840 мг внутрішньовенно кожні 2 тижні) у комбінації з паклітакселом, зв'язаним з білком, 452 пацієнтам з метастатичним протійно негативним раком молочної залози.

#### Уротеліальна карцинома

Пацієнти з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія

Безпека застосування препарату Тецентрик® вивчалася у дослідженні IMvigor 210 (когорта 1), багатоцентровому відкритому одноступовому дослідженні за участю 119 пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія і які раніше не отримували лікування або захворювання яких прогресувало щонайменше через 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії (див. розділ «Клінічна ефективність»). Пацієнти отримували препарат Тецентрик® внутрішньовенно у дозі 1200 мг кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності або прогресування захворювання. Медіана тривалості експозиції становила 15 тижнів (від 0 до 87 тижнів).

Найбільш поширеними побічними реакціями ( $\geq 2\%$ ) ступеня тяжкості 3–4 були: слабкість, інфекції сечовивідних шляхів, анемія, діарея, підвищення креатиніну в крові, кишкова непрохідність, збільшення АЛТ, гіпонатріємія, зниження апетиту, сепсис, болі у спині/шиї, ниркова недостатність і гіпотензія.

У п'яти пацієнтів (4,2%), які отримували лікування препаратом Тецентрик®, спостерігалось одне з нижчезазначених явищ, що призвело до смерті: сепсис, зупинка серця, інфаркт міокарда, дихальна недостатність або респіраторний дистрес-синдром. У ще одного пацієнта (0,8%) спостерігався герпетичний менінгоенцефаліт та прогресування захворювання на момент смерті.

Серйозні побічні реакції виникали у 37% пацієнтів. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ( $\geq 2\%$ ) були діарея, кишкова непрохідність, сепсис, гостре ниркове ураження та ниркова недостатність. Застосування препарату Тецентрик® було припинено у 4,2% пацієнтів через побічні реакції, серед яких були діарея/коліт (1,7%), слабкість (0,8%), гіперчутливість (0,8%) і задишка (0,8%).

Побічні реакції, що призвели до тимчасової зупинки застосування препарату Тецентрик®, спостерігались у 35% пацієнтів, найбільш поширеними серед них ( $\geq 1\%$ ) були кишкова непрохідність, слабкість, діарея, інфекція сечовивідних шляхів, реакція на інфузійну терапію, кашель, біль у животі, периферичні набряки, гіпертермія, інфекції дихальних шляхів, інфекції верхніх дихальних шляхів, збільшення рівня креатиніну, зниження апетиту, гіпонатріємія, біль у спині, свербіж і венозні тромбоемболії.

У таблицях 7 та 8 наведено резюме побічних реакцій та патологічних змін лабораторних показників ступеня 3–4 відповідно, що спостерігались у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® в дослідженні IMvigor210 (когорта 1).

Таблиця 7

Побічні реакції, що спостерігались у  $\geq 10\%$  пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні IMvigor210 (когорта 1)

Побічні реакції	Тецентрик® N = 119	
	Усі ступені тяжкості (%)	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
<b>Загальні розлади</b>		
Слабкість <sup>1</sup>	52	8
Периферичні набряки <sup>2</sup>	17	2
Гіпертермія	14	0,8
<b>Розлади шлунково-кишкового тракту</b>		
Діарея <sup>3</sup>	24	5
Нудота	22	2
Блювота	16	0,8
Запор	15	2
Біль у животі <sup>4</sup>	15	0,8
<b>Метаболічні розлади та розлади харчування</b>		
Зниження апетиту <sup>5</sup>	24	3
<b>Розлади опорно-рухового апарату та захворювання сполучної тканини</b>		

Болі у попереково/шийному відділі хребта	18	3
Артралгія	13	0
<b>Розлади шкіри та підшкірної клітковини</b>		
Свербіж <sup>6</sup>	18	0,8
Висипання	17	0,8
<b>Інфекції</b>		
Інфекції сечовивідних шляхів <sup>7</sup>	17	5
<b>Розлади органів дихання</b>		
Кашель <sup>8</sup>	14	0
Задишка <sup>9</sup>	12	0

<sup>1</sup> Включаючи слабкість, астенію, млявість і нездужання.

<sup>2</sup> Включаючи набряк калитки, периферійний набряк, лімфедему і набряк.

<sup>3</sup> Включаючи діарею, коліти, часті випорожнення, аутоімунний коліт.

<sup>4</sup> Включаючи біль в животі, болі у епігастрії, болі внизу та в бокових ділянках живота.

<sup>5</sup> Включаючи зниження апетиту та раннє насичення.

<sup>6</sup> Включаючи висипання, дерматит, вугрові висипання, плямисто-папульозні висипання, еритематозний висип, що викликає свербіж, макулярні і папульозні висипання.

<sup>7</sup> Включаючи інфекції сечовивідних шляхів бактеріального генезу, бактеріальний цистит і уросепсис.

<sup>8</sup> Включаючи кашель і продуктивний кашель.

<sup>9</sup> Включаючи задишку і експіраторну задишку.

Таблиця 8

Патологічні зміни лабораторних показників ступеня 3–4, які спостерігалися у  $\geq 1\%$  пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні IMvigor210 (когорта 1)

Патологічні зміни лабораторних показників	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
<b>Біохімічні показники</b>	
Гіпонатріємія	15
Гіперглікемія	10
Підвищення рівня лужної фосфатази	7
Збільшення рівня креатиніну	5
Гіпофосфатемія	4
Збільшення рівня АЛТ	4
Збільшення рівня АСТ	4
Гіперкаліємія	3
Гіпермагніємія	3
Гіпербілірубінемія	3
<b>Порушення з боку крові</b>	
Лімфопенія	9
Анемія	7

*Раніше лікована місцево поширена або метастатична уротеліальна карцинома*

Безпека застосування препарату Тецентрик<sup>®</sup> вивчалася в дослідженні IMvigor210 (когорта 2) – багатоцентровому відкритому одноступеневому дослідженні за участю 310 пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких спостерігалася прогресування захворювання під час або після щонайменше одного режиму хіміотерапії, що містить препарати платини, або пацієнтів, у яких спостерігалася прогресування захворювання протягом 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії, що включає препарати платини (див. розділ «Клінічна ефективність»). Пацієнти отримували препарат Тецентрик<sup>®</sup> у дозі 1200 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні до неприйнятної токсичності або рентгенологічного чи клінічного прогресування. Медіана тривалості експозиції становила 12,3 тижня (діапазон від 0,1 до 46 тижнів).

Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня ( $\geq 2\%$ ) були інфекція сечових шляхів, анемія, слабкість, дегідратація, непрохідність кишечника, непрохідність сечових

шляхів, гематурія, задишка, гостре ниркове ураження, абдомінальний біль, венозна тромбоемболія, сепсис і пневмонія.

У трьох пацієнтів (1%), які отримували лікування препаратом Тецентрик<sup>®</sup>, спостерігалася одна з наступних побічних реакцій, що призвела до смерті: сепсис, пневмоніт або кишкова непрохідність.

Лікування препаратом Тецентрик<sup>®</sup> було припинено у зв'язку з побічними реакціями у 3,2% пацієнтів. Сепсис призвів до припинення лікування у 0,6% пацієнтів.

Серйозні побічні реакції виникали у 45% пацієнтів. Найбільш частими серйозними побічними реакціями (> 2%) були інфекція сечових шляхів, гематурія, гостре ниркове ураження, кишкова непрохідність, підвищення температури, венозна тромбоемболія, непрохідність сечових шляхів, пневмонія, задишка, абдомінальний біль, сепсис і сплутаність свідомості.

Побічні реакції, які призвели до переривання лікування препаратом Тецентрик<sup>®</sup>, спостерігалися у 27% пацієнтів; найбільш поширеними (> 1%) побічними реакціями були підвищення печінкових ферментів, інфекція сечових шляхів, діарея, слабкість, сплутаність свідомості, непрохідність сечових шляхів, підвищення температури, задишка, венозна тромбоемболія і пневмоніт.

У таблицях 9 і 10 наведено резюме побічних реакцій та вибірових патологічних змін лабораторних показників ступеня 3–4, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик<sup>®</sup> в дослідженні IMvigor210 (когорта 2).

Таблиця 9

Побічні реакції, які спостерігалися у  $\geq 10\%$  пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні IMvigor210 (когорта 2)

Побічні реакції	Тецентрик <sup>®</sup> N = 310	
	Усі ступені тяжкості (%)	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
<b>Загальні розлади</b>		
Слабкість	52	6
Гіпертермія	21	1
Периферичний набряк	18	1
<b>Метаболічні розлади та розлади харчування</b>		
Зниження апетиту	26	1
<b>Розлади шлунково-кишкового тракту</b>		
Нудота	25	2
Запор	21	0,3
Діарея	18	1
Абдомінальний біль	17	4
Блювання	17	1
<b>Інфекції</b>		
Інфекція сечових шляхів	22	9
<b>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</b>		
Задишка	16	4
Кашель	14	0,3
<b>Розлади опорно-рухового апарату та захворювання сполучної тканини</b>		
Біль у спині/шиї	15	2
Артралгія	14	1
<b>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</b>		
Висипання	15	0,3
Свербіж	13	0,3
<b>Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів</b>		
Гематурія	14	3

Патологічні зміни лабораторних показників ступеня 3–4, які спостерігалися у > 1% пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні IMvigor210 (когорта 2)

Патологічні зміни лабораторних показників	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
<b>Біохімічні показники</b>	
Гіпонатріємія	10
Гіперглікемія	5
Підвищення рівня лужної фосфатази	4
Підвищення рівня креатиніну	3
Підвищення рівня АЛТ	2
Підвищення рівня АСТ	2
Гіпоальбумінемія	1
<b>Порушення з боку крові</b>	
Лімфопенія	10
Анемія	8

### Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ)

#### *Метастатичний неплазматичний НДКРЛ*

Безпека лікування препаратом Тецентрик® у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином вивчалася в багатоцентровому міжнародному рандомізованому відкритому дослідженні IMpower150, у якому 393 пацієнти з метастатичним неплазматичним НДКРЛ, які раніше не отримували хіміотерапії, отримували лікування препаратом Тецентрик® у дозі 1200 мг разом з бевацизумабом (15 мг/кг), паклітакселом (175 мг/м<sup>2</sup> або 200 мг/м<sup>2</sup>) та карбоплатином (AUC 6 мг/мл/хв) кожні 3 тижні максимально протягом 4 або 6 циклів із подальшим застосуванням препарату Тецентрик® у дозі 1200 мг та бевацизумабу (15 мг/кг) кожні 3 тижні до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності (див. розділ «Клінічна ефективність»). Медіана тривалості експозиції препарату Тецентрик® становила 8,3 місяця у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® разом з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином.

Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня тяжкості ( $\geq 2\%$ ) у пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®, були слабкість/астенія, артеріальна гіпертензія, фебрильна нейтропенія, діарея, пневмонія, нудота, зниження апетиту, дегідратація та легенева емболія.

Побічні реакції з летальним наслідком спостерігалися у 6% пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®, і включали: кровохаркання, фебрильну нейтропенію, легеневу емболію, легеневу кровотечу, смерть, зупинку серця, гостре порушення мозкового кровообігу, пневмонію, аспіраційну пневмонію, хронічну обструктивну хворобу легень, внутрішньочерепну кровотечу, абдомінальний ішемічний синдром, кишкову ішемію, кишкову непрохідність та розшарування аорти.

Серйозні побічні реакції спостерігалися у 44% пацієнтів. Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями ( $> 2\%$ ) були фебрильна нейтропенія, пневмонія, діарея та кровохаркання.

Лікування препаратом Тецентрик® було припинено через побічні реакції у 15% пацієнтів. Найбільш поширеною побічною реакцією, що призводила до відміни препарату Тецентрик®, був пневмоніт (1,8%).

Побічні реакції призводили до переривання лікування препаратом Тецентрик® у 48% пацієнтів; найбільш поширеними ( $> 1\%$ ) були нейтропенія, тромбоцитопенія, слабкість/астенія, діарея, гіпотиреоз, анемія, пневмонія, підвищення температури, гіпертиреоз, фебрильна нейтропенія, підвищений рівень АЛТ, задишка, дегідратація та протеїнурія.

У таблицях 11 і 12 резюмовано побічні реакції та патологічні зміни лабораторних показників у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® разом з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином у дослідженні IMpower150. Дослідження IMpower150 не

було розроблене для того, щоб продемонструвати статистично достовірне зниження частоти побічних реакцій для препарату Тецентрик® у порівнянні з контрольною групою щодо будь-яких специфічних побічних реакцій чи патологічних змін лабораторних показників, зазначених у таблицях 11 та 12.

Таблиця 11

Побічні реакції, що спостерігалися у  $\geq 15\%$  пацієнтів, які отримували Тецентрик® у дослідженні IMpower150

Побічні реакції	Тецентрик® плюс бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин, N = 393		Бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин N = 394	
	Всі ступені* (%)	Всі ступені 3–4* (%)	Всі ступені* (%)	Всі ступені 3–4* (%)
<b>З боку нервової системи</b>				
Нейропатія <sup>1</sup>	56	3	47	3
Головний біль	16	0,8	13	0
<b>Загальні розлади</b>				
Слабкість/астенія	50	6	46	6
Підвищення температури	19	0,3	9	0,5
<b>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</b>				
Алопеція	48	0	46	0
Висипання <sup>2</sup>	23	2	10	0,3
<b>Розлади опорно-рухового апарату та захворювання сполучної тканини</b>				
Міалгія/біль <sup>3</sup>	42	3	34	2
Артралгія	26	1	22	1
<b>Розлади шлунково-кишкового тракту</b>				
Нудота	39	4	32	2
Діарея <sup>4</sup>	33	6	25	0,5
Запор	30	0,3	23	0,3
Блювання	19	2	18	1
<b>Метаболічні розлади та розлади харчування</b>				
Зниження апетиту	29	4	21	0,8
<b>Судинні розлади</b>				
Артеріальна гіпертензія	25	9	22	8
<b>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</b>				
Кашель	20	0,8	19	0,3
Носова кровотеча	17	1	22	0,3
<b>Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів</b>				
Протеїнурія <sup>5</sup>	16	3	15	3

\* Визначення ступеня тяжкості за NCI CTCAE, версія 4.0

<sup>1</sup> Включаючи периферичну нейропатію, периферичну сенсорну нейропатію, гіпостезію, парестезію, дизестезію, полінейропатію.

<sup>2</sup> Включаючи висипання, плямисто-папульозне висипання, медикаментозне висипання, екзему, астеототичну екзему, дерматит, контактний дерматит, еритематозне висипання, плямисте висипання, висипання зі свербіжем, себорейний дерматит, псоріазоформний дерматит.

<sup>3</sup> Включаючи біль в кінцівках, кістково-м'язовий біль у грудній клітці, кістково-м'язовий дискомфорт, біль у шії, біль у спині, міалгію та біль в кістках.

<sup>4</sup> Включаючи діарею, гастроентерит, коліт, ентероколіт.

<sup>5</sup> Дані наведено на основі термінів переважного використання, оскільки не проводився системний збір лабораторних даних щодо протеїнурії.

Таблиця 12

Патологічні зміни лабораторних показників, що погіршилися порівняно з вихідним рівнем та спостерігалися у  $\geq 20\%$  пацієнтів, які отримували Тецентрик® у дослідженні IMpower150

Патологічна зміна лабораторного показника	Відсоток пацієнтів з погіршенням лабораторних показників порівняно з вихідним рівнем			
	Тецентрик® плюс бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин <sup>2</sup>		Бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин <sup>2</sup>	
	Усі ступені тяжкості <sup>1</sup> (%)	Ступінь тяжкості 3–4 (%)	Усі ступені тяжкості <sup>1</sup> (%)	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
<b>Біохімічне дослідження</b>				
Гіперглікемія	61	0	60	0
Підвищення рівня азоту сечовини в крові	52	NA	44	NA
Гіпомагніємія	42	2	36	1
Гіпоальбумінемія	40	3	31	2
Підвищення рівня АСТ	40	4	28	0.8
Гіпонатріємія	38	10	36	9
Підвищення рівня лужної фосфатази	37	2	32	1
Підвищення рівня АЛТ	37	6	28	0,5
Підвищення рівня тиреотропного гормону	30	NA	20	NA
Гіперкаліємія	28	3	25	2
Підвищення рівня креатиніну	28	1	19	2
Гіпокальціємія	26	3	21	3
Гіпофосфатемія	25	4	18	4
Гіпокаліємія	23	7	14	4
Гіперфосфатемія	25	N/A	19	N/A
<b>Порушення з боку крові</b>				
Анемія	83	10	83	9
Нейтропенія	52	31	45	26
Лімфопенія	48	17	38	13

NA – не застосовно.

<sup>1</sup>У критеріях NCI CTCAE не надається визначення 3–4 ступеня для цих патологічних змін лабораторного показника.

<sup>2</sup>Частота для кожного тесту базується на кількості пацієнтів, для яких наявні результати лабораторних обстежень на початку дослідження та щонайменше одного обстеження під час дослідження: Тецентрик® разом з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином, діапазон 337–380; бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин, діапазон: 337–382.

*Раніше лікований метастатичний НДКРЛ*

Безпека застосування препарату Тецентрик® вивчалася в дослідженні ОАК, багатоцентровому міжнародному рандомізованому відкритому дослідженні за участю пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігалася прогресування під час або після отримання режиму платиновмісної хіміотерапії незалежно від рівня експресії PD-L1 (див. розділ «Клінічна ефективність»). Загалом 609 пацієнтів отримували препарат Тецентрик® внутрішньовенно у дозі 1200 мг кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності, рентгенологічного чи клінічного прогресування або доцетаксел (n=578) 75 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності або прогресування захворювання. У дослідження не були включені пацієнти з активним або попереднім аутоімунним захворюванням або із захворюваннями, що потребували застосування системних кортикостероїдів. Характеристики популяції дослідження: медіана віку 63 роки (від 25 до 85 років), 46% – віком від 65 років, 62% – чоловічої статі, 71% – європеїдної раси, 20% – азіати, 68% – раніше палили, 16% – курці і 63% мали оцінку 1 загального стану за шкалою ECOG. Медіана тривалості експозиції становила 3,4 місяця (від 0 до 26 місяців) у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®, та 2,1 місяця (від 0 до 23 місяців) у пацієнтів, які отримували лікування доцетакселом.

Найбільш поширеними побічними реакціями ступеня 3–4 ( $\geq 2\%$ ) були задишка, пневмонія, слабкість та легенева емболія.

Побічні реакції з летальним наслідком спостерігалися у 1,6% пацієнтів і включали пневмонію, сепсис, септичний шок, задишку, легеневу кровотечу, раптову смерть, ішемію міокарда або ниркову недостатність.

Серйозні побічні реакції спостерігалися у 33,5% пацієнтів. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ( $> 1\%$ ) були пневмонія, сепсис, задишка, плевральний випіт, легенева емболія, підвищення температури та інфекція дихальних шляхів.

Лікування препаратом Тецентрик® було припинено через побічні реакції у 8% пацієнтів. Найбільш поширеними побічними реакціями, що призводили до відміни препарату Тецентрик®, були слабкість, інфекції та задишка. Побічні реакції призводили до переривання лікування препаратом Тецентрик® у 25% пацієнтів; найбільш поширеними ( $> 1\%$ ) були пневмонія, патологічні зміни показників функціональних проб печінки, задишка, слабкість, підвищення температури та біль у спині.

У таблицях 13 і 14 наведено резюме побічних реакцій та відхилень лабораторних показників відповідно, які спостерігалися в дослідженні ОАК.

Таблиця 13

Побічні реакції, що спостерігалися у  $\geq 10\%$  пацієнтів з НДКРЛ, які отримували Тецентрик® у дослідженні ОАК

Побічна реакція <sup>1</sup>	Тецентрик® 1200 мг кожні 3 тижні n=609		Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> кожні 3 тижні n=578	
	Всі ступені (%)	Ступінь 3–4 (%)	Всі ступені (%)	Ступінь 3–4 (%)
<b>Загальні розлади</b>				
Слабкість/астенія <sup>2</sup>	44	4	53	6
Підвищення температури	18	<1	13	<1
<b>З боку дихальної системи</b>				
Кашель <sup>3</sup>	26	<1	21	<1
Задишка	22	2,8	21	2,6
<b>З боку кістково-м'язової системи</b>				
Міалгія/біль <sup>4</sup>	20	1,3	20	<1
Артралгія	12	0,5	10	0,2
<b>Метаболічні розлади та розлади харчування</b>				
Зниження апетиту	23	<1	24	1,6
<b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>				



Нудота	18	<1	23	<1
Запор	18	<1	14	<1
Діарея	16	<1	24	2
<b>З боку шкіри</b>				
Висипання <sup>5</sup>	12	<1	10	0

<sup>1</sup> Визначення ступеня за NCI CTCAE версія, 4.0.

<sup>2</sup> Включаючи слабкість і астенію.

<sup>3</sup> Включаючи кашель і кашель при фізичному навантаженні.

<sup>4</sup> Включаючи кістково-м'язовий біль, кістково-м'язову скутість, кістково-м'язовий біль у грудях, міалгію.

<sup>5</sup> Включаючи висипання, еритематозне висипання, генералізоване висипання, макулопапульозне висипання, папульозне висипання, висипання, зі свербіжем, пустульозне висипання, пемфігоїд.

Таблиця 14

Патологічні зміни лабораторних показників, що погіршилися порівняно з вихідним рівнем та спостерігалися у  $\geq 20\%$  пацієнтів з НДКРЛ, які отримували Тецентрик® у дослідженні ОАК

Патологічна зміна лабораторного показника	Тецентрик® 1200 мг кожні 3 тижні		Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> кожні 3 тижні	
	Всі ступені <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Ступінь 3–4 (%)	Всі ступені <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Ступінь 3–4 (%)
<b>Біохімічне дослідження</b>				
Гіпоальбумінемія	48	4	50	3
Гіпонатріємія	42	7	31	6
Підвищення рівня лужної фосфатази	39	2	25	1
Підвищення рівня АСТ	31	3	16	0,5
Підвищення рівня АЛТ	27	3	14	0,5
Гіпофосфатемія	27	5	23	4
Гіпомагніємія	26	1	21	1
Підвищення рівня креатиніну	23	2	16	1
<b>Порушення з боку крові</b>				
Анемія	67	3	82	7
Лімфоцитопенія	49	14	60	21

<sup>1</sup> Визначення ступеня за NCI CTCAE, версія 4.0.

<sup>2</sup> Частота для кожного тесту базується на кількості пацієнтів, для яких наявні результати визначення лабораторного показника як на вихідному рівні, так і принаймні одного визначення під час дослідження: Тецентрик® (діапазон: 546–585) і доцетаксел (діапазон: 532–560).

#### Дрібноклітинний рак легень (ДКРЛ)

Безпека препарату Тецентрик® у комбінації з карбоплатином та етопозидом вивчалася в дослідженні IMpower133 – рандомізованому, багатоцентровому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні, в якому 198 пацієнтів з ПС-ДКРЛ отримували препарат Тецентрик® по 1200 мг, карбоплатин АУС 5 мг/мл/хв у день 1 та етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в дні 1, 2 та 3 кожного 21-денного циклу протягом максимум 4 циклів із подальшим застосуванням препарату Тецентрик® по 1200 мг кожні 3 тижні до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності (див. розділ «Клінічна ефективність»). Зі 198 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®, 32% отримували лікування протягом 6 місяців або довше та 12% – протягом 12 місяців або довше.

Найбільш поширеними побічними реакціями ступеня 3–4 ( $\geq 2\%$ ) були слабкість/астенія (5%), фебрильна нейтропенія (3,5%), пневмонія (3%), астенія (2,5%), діарея (2%) та інфузійні реакції (2%).

Побічні реакції з летальним наслідком виникали у 2% пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®, та включали пневмонію, дихальну недостатність, нейтропенію та смерть (по одному летальному випадку для кожної побічної реакції).

Серйозні побічні реакції виникали у 37% пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®. Серйозними побічними реакціями, що виникали у >2% пацієнтів, були пневмонія (4,5%), нейтропенія (3,5%), фебрильна нейтропенія (2,5%) та тромбоцитопенія (2,5%).

Лікування препаратом Тецентрик® було припинене через побічні реакції у 11% пацієнтів. Найбільш частою побічною реакцією, що призвела до повної відміни препарату у >2% пацієнтів, була інфузійна реакція (2,5%).

Побічні реакції, що призвели до переривання лікування препаратом Тецентрик®, виникали у 59% пацієнтів; найбільш поширеними з них (>1%) були нейтропенія (22%), анемія (9%), лейкопенія (7%), тромбоцитопенія (5%), слабкість (4%), інфузійні реакції (3,5%), пневмонія (2%), фебрильна нейтропенія (1,5%), підвищення рівня АЛТ (1,5%) та нудота (1,5%).

У таблицях 15 та 16 наведено резюме побічних реакцій та патологічних змін лабораторних показників відповідно у пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® з карбоплатином та етопозидом у дослідженні IMpower133.

Таблиця 15

Побічні реакції, що виникали у  $\geq 20\%$  пацієнтів з ДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик®, у дослідженні IMpower133

Побічні реакції	Тецентрик® у комбінації з карбоплатином та етопозидом (N = 198)		Плацебо у комбінації з карбоплатином та етопозидом (N = 196)	
	Усі ступені тяжкості <sup>1</sup> (%)	Ступінь тяжкості 3–4 <sup>1</sup> (%)	Усі ступені тяжкості <sup>1</sup> (%)	Ступінь тяжкості 3–4 <sup>1</sup> (%)
<b>Загальні розлади</b>				
Слабкість/астенія	39	5	33	3
<b>Шлунково-кишкові розлади</b>				
Нудота	38	1	33	1
Запор	26	1	30	1
Блювання	20	2	17	3
<b>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</b>				
Алопеція	37	0	35	0
<b>Метаболічні розлади та розлади харчування</b>				
Зниження апетиту	27	1	18	0

<sup>1</sup> Визначення ступеня за NCI CTCAE, версія 4.0.

Таблиця 16

Патологічні зміни лабораторних показників, що погіршилися порівняно з вихідним рівнем та спостерігалися у  $\geq 20\%$  пацієнтів з ДКРЛ, у дослідженні IMpower133

Патологічна зміна лабораторного показника	Тецентрик® у комбінації з карбоплатином та етопозидом <sup>2</sup>		Плацебо у комбінації з карбоплатином та етопозидом <sup>2</sup>	
	Усі ступені тяжкості <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Ступінь тяжкості 3–4 <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Усі ступені тяжкості <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Ступінь тяжкості 3–4 <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>
<b>Порушення з боку крові</b>				
Анемія	94	17	93	19
Нейтропенія	73	45	76	48
Тромбоцитопенія	58	20	53	17
Лімфопенія	46	14	38	11
<b>Біохімічне дослідження</b>				
Гіперглікемія	67	10	65	8
Підвищення рівня лужної фосфатази	38	1	35	2
Гіпонатріємія	34	15	33	11
Гіпоальбумінемія	32	1	30	0

Зниження рівня тиреостимулюючого гормону <sup>3</sup>	28	NA <sup>3</sup>	15	NA <sup>3</sup>
Гіпомагніємія	31	5	35	6
Гіпокальціємія	26	3	28	5
Підвищення рівня АЛТ	26	3	31	1
Підвищення рівня АСТ	22	1	21	2
Підвищення рівня креатиніну в крові	22	4	15	1
Гіперфосфатемія <sup>3</sup>	21	NA <sup>3</sup>	23	NA <sup>3</sup>
Підвищення рівня тиреостимулюючого гормону <sup>3</sup>	21	NA <sup>3</sup>	7	NA <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Визначення ступеня за NCI CTCAE, версія 4.0.

<sup>2</sup> Частота для кожного тесту базується на кількості пацієнтів, для яких наявні результати визначення лабораторного показника як на вихідному рівні, так і принаймні одного визначення під час дослідження: Тецентрик® (діапазон: 181–193); плацебо (діапазон: 181–196).

<sup>3</sup>NA – не застосовно. У критерії NCI CTCAE версії 4.0 не включені ці патологічні зміни лабораторного показника.

### *Імуногенність*

Як і для всіх терапевтичних білків, існує вірогідність розвитку імуногенності.

Виявлення утворення антитіл суттєво залежить від чутливості та специфічності методу. Окрім того, на спостережувану частоту виявлення антитіл (включаючи нейтралізуючі антитіла) можуть впливати декілька факторів, у тому числі особливості методу, обробка зразків, час відбору зразків, супутнє застосування інших лікарських засобів та основне захворювання. З огляду на ці причини порівняння частоти виявлення антитіл до атезоліумабу у вищеописаних дослідженнях із частотою виявлення антитіл в інших дослідженнях або для інших лікарських засобів може призвести до некоректних висновків.

Із 565 пацієнтів з НДКРЛ у дослідженні ОАК у 30% були отримані позитивні результати тесту на антитіла (АТ) до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, в одній часовій точці або в декількох часових точках після застосування. Медіана часу до утворення АТ до лікарського засобу становила 3 тижні. Невідомо, чи здатні ці АТ до лікарського засобу зв'язуватися з атезоліумабом та нейтралізувати його. У пацієнтів з позитивними результатами тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, також спостерігалось зниження системної експозиції атезоліумабу. Результати пошукових аналізів показали, що у підгрупі пацієнтів, у яких були виявлені АТ до лікарського засобу на тиждні 4 (21%; 118/560), ефективність атезоліумабу була нижчою (вплив на загальну виживаність) порівняно з пацієнтами з негативними результатами тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, на тиждні 4. Наявність АТ до лікарського засобу не мала клінічно значущого впливу на частоту чи тяжкість побічних реакцій.

Із 275 пацієнтів з уротеліальною карциною в дослідженні ІМvigor210 (когорта 2) у 42% були отримані позитивні результати тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, в одній часовій точці або в декількох часових точках після застосування. Зі 111 пацієнтів у дослідженні ІМvigor210 (когорта 1) 48% мали з позитивний результат тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, в одній часовій точці або в декількох часових точках після застосування. У пацієнтів з позитивними результатами тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, також спостерігалось зниження системної експозиції атезоліумабу. Наявність АТ до лікарського засобу не мала клінічно значущого впливу на частоту чи тяжкість побічних реакцій.

Із 364 пацієнтів з НДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик® плюс бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин і були обстежені щодо АТ до лікарського засобу в дослідженні

Імpower150, 36% (n=132) мали позитивний результат тесту на АТ до лікарського засобу в одній часовій точці або в декількох часових точках після застосування, та 83% із цих 132 пацієнтів мали позитивний результат на АТ до лікарського засобу до отримання другої дози атезоліумабу. Невідомо, чи ці зв'язуючі АТ до лікарського засобу здатні нейтралізувати атезоліумаб. У пацієнтів з позитивними результатами тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, також спостерігалось зниження системної експозиції атезоліумабу у порівнянні з пацієнтами з негативними результатами тесту. Наявність АТ до лікарського засобу не мала клінічно значущого впливу на частоту чи тяжкість побічних реакцій.

Із 434 пацієнтів з потрійно негативним раком молочної залози (ПНРМЗ) у дослідженні Імpassion130 у 13% були отримані позитивні результати тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, в одній часовій точці або в декількох часових точках після застосування. Зі 178 пацієнтів у підгрупі пацієнтів з ПНРМЗ із позитивним результатом на PD-L1 в дослідженні Імpassion130 у 12% пацієнтів були отримані позитивні результати тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, в одній часовій точці або в декількох часових точках після застосування. У пацієнтів з позитивними результатами тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, також спостерігалось зниження системної експозиції атезоліумабу. Була недостатня кількість пацієнтів в підгрупі із позитивним результатом на PD-L1 із АТ до лікарського засобу для того, щоб визначити, чи АТ до лікарського засобу змінюють ефективність атезоліумабу. Наявність АТ до лікарського засобу не мала клінічно значущого впливу на частоту чи тяжкість побічних реакцій.

***Термін придатності.***

3 роки

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморозувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 20 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі. По одному флакону у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

4303, Кайсераугст, Швейцарія

**Дата останнього перегляду.**

25.02.2020