

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
16.08.2018 № 1504

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 неглікозильованим імуноглобуліном IgG1 каппа, який має розраховану молекулярну масу 145 кДа. Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-L1/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитіло залежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин, блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту.

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.

Клінічна ефективність

Уротеліальна карцинома

Пацієнти з місцево поширеною або перехідно-клітинною карциномою, які раніше отримували лікування

Тецентрик® вивчався в багатоцентровому відкритому дослідженні із двома групами, в якому брали участь пацієнти з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою (дослідження 1). В когорті 2 цього дослідження 310 пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час або після режиму хіміотерапії, що містить препарати платини, або у яких спостерігалось прогресування захворювання протягом не більше 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії, що включає препарати платини, отримували лікування препаратом Тецентрик®.

Резюме ефективності, когорта 2, дослідження 1

Показники ефективності	Всі пацієнти	Підгрупи експресії PD-L1	
		Експресія PD-L1 < 5% в ІС ¹ (N=210)	Експресія PD-L1 ≥ 5% в ІС ¹ (N=100)
	N=310		
Кількість підтверджених пацієнтів, які відповіли на терапію за оцінкою IRF	46	20	26
ORR % (95% довірчий інтервал)	14,8% (11,1, 19,3)	9,5% (5,9, 14,3)	26% (17,7, 35,7)
Повна відповідь (CR) (%)	5,5%	2,4%	12%
Часткова відповідь (PR) (%)	9,4%	7,1%	14%
Середня тривалість відповіді, місяці (діапазон)	NR (2,1+, 13,8+)	12,7 (2,1+, 12,7)	NR (4,2, 13,8+)
NR – не досягнуто + Цензуроване значення ¹ Експресія PD-L1 на пухлиноінфільтруючих імунних клітинах (ІС)			

Пацієнти з місцево поширеною або перехідно-клітинною карциномою, яким не показана терапія цисплатином

Ефективність препарату Тецентрик[®] вивчалася у багатоцентровому, відкритому, неконтрольованому Дослідженні 4 за участі 119 пацієнтів з місцево поширеною або перехідно-клітинною карциномою, яким була протипоказана хіміотерапія на основі цисплатину, і які раніше або не отримували лікування, або мали прогресування захворювання принаймні через 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. Пацієнти вважалися такими, що не переносять цисплатин у разі їх відповідності одному з наступних критеріїв на початку дослідження: порушення функції нирок (кліренс креатиніну > 30, але < 60 мл/хв), загальний стан на рівні 2 бали за шкалою ECOG, втрата слуху починаючи від 25 дБ на двох сусідніх частотах або периферична нейропатія, починаючи від 2 ступеня. Пацієнти отримували 1200 мг препарату Тецентрик[®] внутрішньовенно кожні 3 тижні до появи неприйнятної токсичності або прогресування захворювання. Встановлені ЧОВ (частота об'єктивної відповіді) наведені у таблиці 2.

Таблиця 2.

Результати ефективності, дослідження 4

Показники ефективності	Всі пацієнти	Підгрупи експресії PD-L1	
		Експресія PD-L1 < 5% в ІС ¹ (N=87)	Експресія PD-L1 ≥ 5% в ІС ¹ (N=32)
	N = 119		
Кількість пацієнтів з відповіддю, підтвердженою незалежною наглядовою лабораторією	28	19	9
ЧОВ % (95% ДІ)	23,5% (16,2, 32,2)	21,8% (13,7, 32,0)	28,1 (13,8, 46,8)
Повна ремісія (ПР) (%)	6,7%	6,9%	6,3%
Часткова ремісія (ЧР) (%)	16,8%	14,9%	21,9%
Середній час тривалості відповіді, місяців (діапазон)	НД (3,7, 16,6+)	НД (3,7, 16,6+)	НД (8,1, 15,6+)

НД — не досягнуто.

+ цензуроване значення

¹ Експресія PD-L1 в імунних клітинах, які інфільтрують пухлину (ІК/ІС)

Метастатичний недрібноклітинний рак легень (НДРЛ)

Раніше лікований метастатичний НДКРЛ

Ефективність препарату Тецентрик® вивчалася в двох багатоцентрових міжнародних рандомізованих відкритих дослідженнях за участю пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігалася прогресування під час або після застосування режиму лікування, що містить препарати платини. Дослідження 2 – це клінічне дослідження за участю 1225 пацієнтів з популяцією первинного аналізу, яка складається з перших 850 рандомізованих пацієнтів; дослідження 3 – це клінічне дослідження, в якому брали участь 287 пацієнтів.

В обох дослідженнях пацієнти були стратифіковані за статусом експресії PD-L1 в пухлиноінфільтруючих імунних клітинах (ІС), за кількістю попередніх режимів хіміотерапії і за гістологією. Пацієнти були рандомізовані (1:1) для отримання або препарату Тецентрик® для внутрішньовенного введення у дозі 1200 мг кожні 3 тижні до неприйнятної токсичності або рентгенологічного чи клінічного прогресування або доцетакселу внутрішньовенно у дозі 75 мг/м² кожні 3 тижні до неприйнятної токсичності або прогресування захворювання.

Основним показником ефективності в дослідженні 2 була загальна виживаність (ЗВ) в популяції первинного аналізу (перші 850 рандомізованих пацієнтів). Основним показником ефективності в дослідженні 3 була ЗВ.

Таблиця 3.

Результати ефективності в популяції первинного аналізу, дослідження 2

Показники ефективності	Тецентрик® (n=425)	Доцетаксел (n=425)
Загальна виживаність		
Смерті (%)	271 (64%)	298 (70%)
Медіана, місяці	13,8	9,6
(95% CI)	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Відношення ризиків ¹ (95% CI)	0,74 (0,63, 0,87)	
Значення p ²	0,0004	
¹ Стратифіковано за експресією PD-L1 в пухлиноінфільтруючих імунних клітинах, кількістю попередніх режимів хіміотерапії і гістологічною картиною.		
² На основі стратифікованого логрангового критерію		
CI – довірчий інтервал		

Зразки пухлини оцінювалися проспективно за допомогою тесту VENTANA PD-L1 (SP142) в центральній лабораторії і результати використовувались для визначення підгруп експресії PD-L1 для попередньо заданого аналізу.

Результати оновленого аналізу виживаності в дослідженні 3 із середнім періодом спостереження 22 місяці представлені для усіх рандомізованих пацієнтів.

Таблиця 4.

Результати ефективності, дослідження 3

Показники ефективності	Тецентрик® (n=144)	Доцетаксел (n=143)
Загальна виживаність		
Смерті (%)	90 (63%)	110 (77%)
Медіана, місяці	12,6	9,7
(95% CI)	(9,7, 16,0)	(8,6, 12,0)

Відношення ризиків ¹ (95% CI)	0,69 (0,52, 0,92)	
Частота об'єктивної відповіді ² n (%)	22 (15%)	21 (15%)
(95% CI)	(10%, 22%)	(9%, 22%)
Повна відповідь	1 (0,7%)	0
Часткова відповідь	21 (15%)	21 (15%)
Тривалість відповіді ²	n=22	n=21
Медіана, місяці	18,6	7,2
(95% CI)	(11,6, NE)	(5,6, 12,5)
¹ Стратифіковано за експресією PD-L1 в пухлиноінфільтруючих імунних клітинах, кількістю попередніх режимів хіміотерапії і гістологічною картиною. ² За RECIST v1.1 (Критерії оцінки відповіді для солідних пухлин v1.1) CI – довірчий інтервал; NE – не оцінюваний		

Фармакокінетика.

Експозиція атезоліумабу збільшувалася пропорційно до дози в діапазоні доз від 1 мг/кг до 20 мг/кг, включаючи фіксовану дозу 1200 мг, яку вводили кожні 3 тижні. На основі популяційного аналізу, який включав 472 пацієнти, типовий популяційний кліренс становив 0,2 л/добу, об'єм розподілу при рівноважному стані дорівнював 6,9 л, а термінальний період напіввиведення – 27 днів. Популяційний фармакокінетичний аналіз свідчить про те, що рівноважний стан досягається через 6 – 9 тижнів (від 2 до 3 курсів) при повторному дозуванні. Системна кумуляція в площі під кривою (AUC), максимальна концентрація (C_{max}) і мінімальна концентрація (C_{min}) були 1,91, 1,46 і 2,75, раза, відповідно. За результатами ретроспективного аналізу кліренс атезоліумабу зменшувався з часом із середнім максимальним зниженням (% коефіцієнта варіації [CV%]) від початкового значення приблизно 17,1% (40,6%). Однак зниження кліренсу не вважалося клінічно значимим.

Особливі групи пацієнтів

Вік (21–89 років), маса тіла, стать, виявленні антитіла до препарату (ATA), рівень альбуміну, пухлинне навантаження, регіон або раса, порушення функції нирок легкого чи помірного ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (eGFR) від 30 до 89 мл/хв/1,73 м²), порушення функції печінки легкого ступеня (рівень білірубину \leq VMH і АСТ $>$ VMH або білірубину $<$ 1 – 1,5 \times VMH і будь-який рівень АСТ), рівень експресії PD-L1 або статус ECOG не мали клінічно значимого впливу на системну експозицію атезоліумабу. .

Вплив тяжкого порушення функції нирок (eGFR від 15 до 29 мл/хв/1,73 м²) або помірного або тяжкого порушення функції печінки (рівень білірубину $>$ VMH і АСТ $>$ VMH або білірубін \geq 1 – 1,5 \times VMH і будь-який рівень АСТ) на фармакокінетику атезоліумабу є невідомим.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою:

- яким не можна призначити цисплатинвмісну хіміотерапію або
- у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців після неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії.

Лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини.

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.

Особливості застосування.

Імуноопосередкований пневмоніт

Імуноопосередкований пневмоніт або інтерстиційне захворювання легень, які потребують застосування кортикостероїдів, і без чіткої альтернативної етіології, виникали у пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®.

Слід спостерігати пацієнтів щодо виникнення симптомів за допомогою рентгенологічного обстеження та щодо симптомів пневмоніту.

Слід застосовувати стероїди у дозі 1 – 2 мг/кг/день преднізону або еквівалента при пневмоніті 2 ступеня або вище з подальшою поступовою відміною кортикостероїдів. Лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти до зникнення пневмоніту 2 ступеня. Препарат Тецентрик® слід відмінити назавжди при пневмоніті 3 або 4 ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). В клінічних дослідженнях у 2,6% (51/1978) пацієнтів розвився пневмоніт. Пневмоніт з летальним наслідком спостерігався у двох пацієнтів.

Уротеліальна карцинома

Із 523 пацієнтів з уротеліальною карциномою, які отримували препарат Тецентрик®, пневмоніт виник у шести (1,1%) пацієнтів. Із них у одного пацієнта пневмоніт призвів до летального наслідку, у одного був пневмоніт 3 ступеня, у трьох – 2 ступеня і в одного – 1 ступеня.

Від лікування препаратом Тецентрик® утрималися в усіх випадках виникнення пневмоніту. Від пневмоніту одужали три пацієнти. Середній час до виникнення становив 2,6 місяця (діапазон – від 15 днів до 4,2 місяця). Середня тривалість становила 15 днів (діапазон – від 6 днів до 3,1+ місяця).

Імуноопосередкований пневмоніт виник у 5 (1,0%) пацієнтів.

НДКРЛ

Із 1027 пацієнтів з НДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик®, пневмоніт виник у 38 (3,7%) пацієнтів. Із них у одного пацієнта пневмоніт призвів до летального наслідку, у двох пацієнтів пневмоніт був 4 ступеня, у 13 – 3 ступеня, у 11 – 2 ступеня, і в 11 пацієнтів – 1 ступеня. Від лікування препаратом Тецентрик® утрималися 24 пацієнти, а 21 пацієнт отримував лікування кортикостероїдами. Від пневмоніту одужали 26 із 38 пацієнтів. Середній час до виникнення становив 3,3 місяця (діапазон – від 3 днів до 18,7 місяця). Середня тривалість становила 1,4 місяця (діапазон – від 0 днів до 12,6+ місяця).

Імуноопосередкований гепатит

Імуноопосередкований гепатит, який потребує застосування кортикостероїдів, і без чіткої альтернативної етіології, виникав у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®. Відхилення функціональних тестів печінки спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів гепатиту. Слід моніторувати рівень АСТ, АЛТ і білірубину до та періодично під час лікування препаратом Тецентрик®. Слід застосовувати кортикостероїди у дозі 1 – 2 мг/кг/день преднізону або еквівалента при підвищенні рівня трансаміназ до 2 ступеня або вище з чи без супутнього підвищення рівня загального білірубину з подальшою поступовою відміною кортикостероїдів. Лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти при імуноопосередкованому гепатиті 2 ступеня або відмінити назавжди при імуноопосередкованому гепатиті 3 або 4 ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). В клінічних дослідженнях (n=1978) спостерігалось підвищення АЛТ (2,5%), АСТ (2,3%) і загального білірубину (1,6%) до 3 або 4 ступеня.

Уротеліальна карцинома

У пацієнтів з уротеліальною карциномою (n=523), спостерігалось підвищення АЛТ (2,5%), АСТ (2,5%), і загального білірубину (2,1%) до 3 або 4 ступеня. Імуноопосередкований гепатит виник у 1,3% пацієнтів (7/523). З них один пацієнт помер від гепатиту, 5 пацієнтів мали гепатит 3 ступеня і один пацієнт мав гепатит 2 ступеня. Середній час до виникнення становив 1,1 місяця (діапазон – від 0,4 до 7,7 місяця). Лікування препаратом Тецентрик® було тимчасово припинено у 4 пацієнтів; у жодного з них не розвинувся рецидив гепатиту після відновлення лікування препаратом Тецентрик®.

НДКРЛ

У пацієнтів з НДКРЛ спостерігалось підвищення з боку АЛТ (1,4%), АСТ (1,3%) і загального білірубіну (0,6%) 3 або 4 ступеня. Імуноопосередкований гепатит спостерігався у 0,9% (9/1027) пацієнтів. Серед цих 9 пацієнтів у одного був імуноопосередкований гепатит 4 ступеня, у 4 пацієнтів – 3 ступеня, у 3 пацієнтів – 2 ступеня і в одного пацієнта – 1 ступеня. Середній час до виникнення становив 28 днів (діапазон – від 15 днів до 4,2 місяця). Лікування препаратом Тецентрик® було тимчасово припинено у 7 пацієнтів; у жодного з них не розвинувся рецидив гепатиту після відновлення лікування препаратом Тецентрик®.

Імуноопосередкований коліт

Імуноопосередкований коліт або діарея, які потребували застосування кортикостероїдів, і без чіткої альтернативної етіології, виникали у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів діареї чи коліту.

Лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти при діареї або коліті 2 ступеня. Якщо симптоми персистують довше ніж 5 днів або рецидивують, слід застосовувати 1–2 мг/кг преднізолону або еквівалента на добу. Лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти при діареї або коліті 3 ступеня. Слід призначити лікування метилпреднізолоном внутрішньовенно у дозі 1 – 2 мг/кг/день із переходом на пероральні стероїди після покращення стану пацієнта. При діареї або коліті 2 і 3 ступеня та зменшенні симптомів до 0 або 1 ступеня стероїди слід поступово відмінити протягом ≥ 1 місяця. Лікування препаратом Тецентрик® слід відновити при зменшенні явища до 0 або 1 ступеня протягом 12 тижнів; дозу кортикостероїдів зменшити до еквівалента ≤ 10 мг преднізолону на добу перорально. Лікування препаратом Тецентрик® слід відмінити назавжди при діареї або коліті 4 ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). В клінічних дослідженнях коліт або діарея виникали у 19,7% (389/1978) пацієнтів.

Уротеліальна карцинома

У 523 пацієнтів з уротеліальною карциномою, які отримували препарат Тецентрик®, коліт чи діарея виникали у 98 (18,7%) пацієнтів. У 10 пацієнтів (1,9%) розвинулась діарея 3 або 4 ступеня. У 4 пацієнтів (0,8%) був імуноопосередкований коліт або діарея із середнім часом до виникнення 1,7 місяця (діапазон – від 1,1 до 3,1 місяця). Імуноопосередкований коліт зник при застосуванні кортикостероїдів у трьох із цих пацієнтів, при цьому інший пацієнт помер без видужання від коліту при нирковій недостатності, асоційованій з діареєю.

НДКРЛ

Із 1027 пацієнтів з НДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик®, коліт або діарея виникали у 198 (19,3%) пацієнтів. У 12 пацієнтів (1,2%) когорти 2 розвинувся коліт або діарея 3 ступеня. У 5 пацієнтів (0,5%) був імуноопосередкований коліт або діарея із середнім часом до виникнення 21 день (діапазон – від 12 днів до 3,4 місяця). Із цих пацієнтів один мав імуноопосередкований коліт або діарею 3 ступеня, два – 2 ступеня, і два – 1 ступеня. Імуноопосередкований коліт або діарея зникли при застосуванні кортикостероїдів у 4 із цих пацієнтів, при цьому п'ятий пацієнт помер у результаті прогресування захворювання до одужання від коліту.

Імуноопосередковані ендокринопатії

Імуноопосередковані порушення з боку щитовидної залози, недостатність надниркових залоз і цукровий діабет 1 типу, включаючи діабетичний кетоацидоз, виникали у пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів ендокринопатій.

Гіпофізит

Гіпофізит виникав у 0,2% (1/523) пацієнтів з уротеліальним раком, які отримували Тецентрик®. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів гіпофізиту. Якщо клінічно показано, слід застосовувати кортикостероїди та гормональну замісну терапію. Лікування препаратом Тецентрик® слід призупинити при гіпофізиті 2 або 3 ступеня і відмінити назавжди при гіпофізиті 4 ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Порушення з боку щитовидної залози

Функція щитовидної залози оцінювалася рутинно лише на початку та в кінці дослідження. Слід моніторувати функцію щитовидної залози до та періодично під час лікування препаратом Тецентрик®. Пацієнти без симптомів із відхиленням лабораторних показників

щитовидної залози можуть отримувати препарат Тецентрик®. При симптоматичному гіпотиреозі лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти і при необхідності розпочати замісну гормональну терапію щитовидної залози. Ізольований гіпотиреоз слід лікувати за допомогою замісної терапії і без кортикостероїдів. При симптоматичному гіпертиреозі лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти та при необхідності призначити антитиреодні засоби. Лікування препаратом Тецентрик® може бути відновлене, коли симптоми гіпотиреозу або гіпертиреоз контролюються і функція щитовидної залози покращується (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). В клінічних дослідженнях гіпотиреоз і гіпертиреоз виникали у 3,9% (77/1978) і у 1% (20/1978) пацієнтів відповідно.

Уротеліальна карцинома

Із 523 пацієнтів з уротеліальною карциномою, які отримували препарат Тецентрик®, гіпотиреоз виникав у 2,5% (13/523). У одного пацієнта був гіпотиреоз 3 ступеня, у 12 пацієнтів – 1 – 2 ступеня. Середній час до першого виникнення становив 5,4 місяці (діапазон – від 21 дня до 11,3 місяця). Рівень тиреостимулюючого гормону (ТСГ) був підвищеним і вище початкового рівня у пацієнтів у 16% (21/131) пацієнтів при обстеженнях в період спостереження.

Гіпертиреоз виникав у 0,6% (3/523) пацієнтів з уротеліальною карциномою. Із трьох пацієнтів з уротеліальною карциномою у одного пацієнта був гіпертиреоз 2 ступеня і у 2 пацієнтів – 1 ступеня. Середній час до виникнення становив 3,2 місяця (діапазон – від 1,4 до 5,8 місяця). Рівень ТСГ був зниженим і нижче початкового рівня у пацієнтів у 3,8% (5/131) пацієнтів при обстеженнях в період спостереження.

НДКРЛ

Із 1027 пацієнтів з НДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик®, гіпотиреоз виникав у 4,2% (43/1027) пацієнтів. У трьох пацієнтів був гіпотиреоз 3 ступеня і у 40 пацієнтів – 1 – 2 ступеня. Середній час до виникнення становив 4,8 місяця (діапазон від 15 днів до 31 місяця). Рівень ТСГ був підвищеним і вище початкового рівня у 17% (54/315) пацієнтів при обстеженнях в період спостереження.

Гіпертиреоз виникав у 1,1% (11/1027) пацієнтів з НДКРЛ. У 8 пацієнтів був гіпертиреоз 2 ступеня і у 3 пацієнтів – 1 ступеня. Середній час до виникнення становив 4,9 місяця (діапазон – від 21 дня до 31 місяця). Рівень ТСГ був зниженим і нижче початкового рівня у 7,6% (24/315) пацієнтів при обстеженнях в період спостереження.

Недостатність надниркових залоз

Недостатність надниркових залоз виникала у 0,4% (7/1978) пацієнтів в клінічних дослідженнях: у 2 пацієнтів – 3 ступеня, у 4 пацієнтів – 2 ступеня, і в одного пацієнта – 1 ступеня. Від недостатності надниркових залоз видужали 2 пацієнти.

При симптоматичній недостатності надниркових залоз лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти і застосовувати метилпреднізолон внутрішньовенно по 1 – 2 мг/кг на добу із подальшим застосуванням перорального преднізону по 1 – 2 мг/кг/день або еквівалента при зменшенні симптомів. Якщо симптоми покращилися до ≤ ступеня 1, кортикостероїди слід поступово відмінити протягом ≥ 1 місяця.

Лікування препаратом Тецентрик® можна відновити, якщо симптоми зменшилися до ≤ 1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг преднізону перорально або еквівалента на добу, а пацієнт є стабільним на фоні замісної терапії (якщо необхідно) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Цукровий діабет

Вперше виявлений цукровий діабет з кетоацидозом виникав у пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®. Цукровий діабет без альтернативної етіології виник у одного (0,2%) пацієнта з уротеліальною карциномою і у 3 (0,3%) пацієнтів з НДКРЛ.

При цукровому діабеті 1 типу слід розпочати лікування інсуліном. При гіперглікемії ≥ 3 ступеня (рівень глюкози натще >250–500 мг/дл) терапію препаратом Тецентрик® слід відкласти. Лікування препаратом Тецентрик® слід відновити при досягненні метаболічного контролю на фоні замісної інсулінової терапії (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Інші імуноопосередковані побічні реакції

Інші імуноопосередковані побічні реакції, у тому числі менінгоенцефаліт, міастенічний синдром/міастенія гравіс, синдром Гієна–Барре, офтальмологічна запальна токсичність і

панкреатит, зокрема підвищення рівня амілази і ліпази в сироватці крові, виникали у $\leq 1\%$ пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®.

Менінгіт/енцефаліт

Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів менінгіту або енцефаліту. Препарат Тецентрик® слід відмінити назавжди при виникненні менінгіту або енцефаліту будь-якого ступеня. Слід призначити лікування внутрішньовенними стероїдами (метилпреднізолон по 1 – 2 мг/кг/день або еквівалент) із переходом на пероральні стероїди (преднізон 60 мг/день або еквівалент) після покращення стану пацієнта. Якщо симптоми зменшилися до \leq ступеня 1, стероїди слід поступово відмінити протягом ≥ 1 місяця (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Моторна і сенсорна нейропатія

Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів моторної і сенсорної нейропатії. Препарат Тецентрик® слід відмінити назавжди при міастенічному синдромі/міастенії гравіс або синдромі Гієна–Барре будь-якого ступеню. Слід призначити медичне втручання при необхідності. Слід розглянути питання про призначення системних кортикостероїдів (преднізону) у дозі 1–2 мг/кг/день (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Панкреатит

В клінічних дослідженнях симптоматичний панкреатит без альтернативної етіології виникав у 0,1% (2/1978) пацієнтів. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів гострого панкреатиту. Лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти при підвищенні рівня амілази в сироватці крові або рівня ліпази ≥ 3 ступеня ($> 2,0$ ВМН) або панкреатиті 2 або 3 ступеня. Слід розпочати лікування метилпреднізолоном внутрішньовенно по 1–2 мг/кг або еквівалента на добу. Як тільки симптоми зменшаться, слід застосовувати преднізон перорально по 1–2 мг/кг або еквівалента на добу. Лікування препаратом Тецентрик® можна відновити, якщо рівень амілази в сироватці крові і рівень ліпази зменшилися до ≤ 1 ступеня протягом 12 тижнів або симптоми панкреатиту зникли і дози кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг преднізону перорально або еквівалента на добу. Лікування препаратом Тецентрик® слід остаточно припинити при 4 ступені або рецидивуючому панкреатиті будь-якого ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Інфекція

Тяжкі інфекції, у тому числі сепсис, герпетичний енцефаліт і мікобактеріальна інфекція, які призводили до ретроперитонеальної кровотечі, виникали у пацієнтів які отримували препарат Тецентрик®. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів інфекції і призначити лікування антибіотиком при підозрі чи підтвердженні бактеріальної інфекції. Лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти при інфекції ≥ 3 ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). В клінічних дослідженнях інфекції виникали у 38,4% (759/1978) пацієнтів.

Уротеліальна карцинома

Із 523 пацієнтів з уротеліальною карциномою, які отримували препарат Тецентрик®, інфекція виникла у 197 (37,7%) пацієнтів. Інфекція 3 або 4 ступеня виникла у 60 (11,5%) пацієнтів, при цьому 3 пацієнти померли у результаті інфекцій. Найбільш поширеною причиною інфекцій 3 ступеня або вище були інфекції сечових шляхів, які виникали у 37 (7,1%) пацієнтів.

НДКРЛ

У рандомізованому дослідженні 3 за участю пацієнтів з НДКРЛ інфекції були більш поширеними у разі лікування препаратом Тецентрик® (43%) у порівнянні із застосуванням доцетакселу (34%). Інфекції 3 або 4 ступеня виникали у 9,2% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®, у порівнянні з 2,2% у пацієнтів, які отримували лікування доцетакселом. 2 пацієнти (1,4%), які отримували лікування препаратом Тецентрик®, і 3 пацієнти (2,2%), які отримували лікування доцетакселом, померли у зв'язку з інфекцією. Пневмонія була найбільш поширеною інфекцією 3 ступеня або вище і виникла у 7,7% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®.

Інфузійні реакції

Тяжкі інфузійні реакції виникали у пацієнтів в клінічних дослідженнях препарату Тецентрик®. Інфузійні реакції виникали у 1,3% (25/1978) пацієнтів в клінічних дослідженнях:

у 1,7% (9/523) пацієнтів з уротеліальною карциною і у 1,6% (16/1027) пацієнтів з НДКРЛ. Пацієнтам з легкими чи помірними інфузійними реакціями слід перервати інфузію або зменшити швидкість інфузії. Препарат Тецентрик® слід відмінити назавжди пацієнтам з інфузійними реакціями 3 або 4 ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Ембріофетальна токсичність

З огляду на механізм дії, препарат Тецентрик® може спричиняти шкоду для плода при застосуванні вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонстрували, що пригнічення PD-L1/PD-1 сигнальних шляхів може призвести до підвищення ризику імуноопосередкованого відторгнення плода, що розвивається, та його загибелі. Якщо цей препарат застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час лікування цим препаратом, пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода. Жінкам репродуктивного віку слід порадити застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Тецентрик® протягом щонайменше 5 місяців після отримання останньої дози.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності.

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки і чоловіки репродуктивного віку

З огляду на механізм дії, препарат Тецентрик® може спричиняти шкоду для плода при застосуванні вагітним жінкам. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Тецентрик® та протягом щонайменше 5 місяців після отримання останньої дози.

Виходячи з результатів досліджень на тваринах, препарат Тецентрик® може порушувати фертильність у жінок репродуктивного віку.

Вагітність

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

Дослідження на тваринах продемонстрували, що пригнічення PD-L1/PD-1 сигнальних шляхів, може призвести до підвищення ризику імуноопосередкованого відторгнення плода, що розвивається, та його загибелі. Якщо цей препарат застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час лікування цим препаратом, пацієнтку 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.

Репродуктивні дослідження у тварин не проводились для препарату Тецентрик® з метою вивчення його впливу на репродукцію і розвиток плода. Аналіз літературних даних щодо ефекту на репродуктивну функцію продемонстрував, що центральна 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 у результаті призводить до підвищення ризику 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 PD-1 і PD-L1 тварин з «вибитим» геном. У результаті механізму дії експозиція плода атезоліумабом 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. 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, які кормлять груддю, не годувати груддю під час лікування та протягом щонайменше 5 місяців після отримання останньої дози.

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.

Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилини кожні 3 тижні до прогресування захворювання або виникнення неприйнятно токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик® не слід вводити внутрішньовенно струминою або болусно.

Модифікація дози

Зниження дози препарату Тецентрик® не рекомендується.

Відстрочити застосування препарату Тецентрик® слід у разі будь-якого з таких станів або захворювань:

- пневмоніт 2 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»);
- рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) або аланінамінотрансферази (АЛТ) перевищує верхню межу норми (ВМН) більше ніж у 3–5 разів або рівень загального білірубіну перевищує ВМН більш ніж у 1,5–3 рази (див. розділ «Особливості застосування»);
- діарея або коліт 2 або 3 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»);
- симптоматичний гіпофізит, недостатність надниркових залоз, гіпотиреоз, гіпертиреоз, гіперглікемія 3 або 4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»);
- офтальмологічна запальна токсичність 2 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»);
- панкреатит 2 або 3 ступеня або підвищення рівня амілази або ліпази 3 або 4 ступеня (вище ВМН більше ніж у 2 рази) (див. розділ «Особливості застосування»);
- інфекція 3 або 4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»);
- інфузійні реакції 2 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»);
- висипання 3 ступеня.

Лікування препаратом Тецентрик® може бути відновлене у пацієнтів, у яких тяжкість побічних реакцій зменшилася до 0–1 ступеня.

Лікування препаратом Тецентрик® слід назавжди припинити у разі будь-якого з таких станів або захворювань:

- пневмоніт 3 або 4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»);
- рівень АСТ або АЛТ перевищує ВМН більше ніж у 5 разів або рівень загального білірубіну перевищує ВМН більше ніж у 3 рази (див. розділ «Особливості застосування»);
- діарея або коліт 4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»);
- гіпофізит 4 ступеня;
- міастенічний синдром/міастенія гравіс, синдром Гієна–Барре або менінгоенцефаліт (усіх ступенів) (див. розділ «Особливості застосування»);
- офтальмологічна запальна токсичність 3 або 4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»);
- панкреатит 4 ступеня або рецидивуючий панкреатит будь-якого ступеню (див. розділ «Особливості застосування»);
- інфузійні реакції 3 або 4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»);
- висипання 4 ступеня.

Приготування розчину

Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору щоразу. Препарат Тецентрик® є рідиною від безбарвного до злегка жовтуватого кольору.

Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінений колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати.

Підготуйте розчин для інфузій:

- наберіть 20 мл препарату Тецентрик® з флакона;
- 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 часу його приготування. Це включає зберігання при кімнатній температурі розчину для інфузій в інфузійних пакетах і час для введення інфузійного розчину;

або

- в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C протягом не більше 24 годин.

Не заморожувати. Не струшувати.

Введення

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

Не вводьте інші препарати через ту ж саму крапельницю.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Із 310 пацієнтів з уротеліальною карциною, які раніше отримували лікування препаратом Тецентрик®, 1,59% були віком від 65 років. Із 142 пацієнтів з НДКРЛ, які отримували лікування препаратом Тецентрик®, 3,39% пацієнтів були віком від 65 років. Ніякої різниці в цілому у безпеці та ефективності не спостерігалось між пацієнтами віком ≥ 65 років і пацієнтами молодшого віку.

Із 119 пацієнтів з уротеліальною карциною, яким не можна було призначити хіміотерапію з цисплатином та які отримували лікування препаратом Тецентрик® в дослідженні, 4,83% були віком від 65 років, 41% були віком від 75 років. Загальний відсоток відповіді у пацієнтів віком від 65 років становив 23% (23/99), у пацієнтів віком від 75 років – 29% (14/49). Побічні реакції 3 та 4 ступеня спостерігались у 53% (52/99) пацієнтів, вік яких становив від 65 років, та 51% (25/49) пацієнтів віком від 75 років. Не було виявлено загальних відмінностей у безпеці застосування або ефективності препарату між пацієнтами старшої вікової групи (≥ 75 років) та молодими пацієнтами.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу корекція дози препарату Тецентрик® не рекомендується пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня. Застосування препарату Тецентрик® пацієнтам з помірним чи тяжким порушенням функції печінки не вивчалось.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Тецентрик® дітям не встановлені.

Передозування.

Інформації щодо передозування препаратом Тецентрик® немає.

Побічні 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 з частотою, що спостерігалася на практиці.

Уротеліальна карцинома

Пацієнти з непереносимістю цисплатину, а також з місцево поширеним або метастатичним уротеліальним раком.

Безпека застосування препарату Тецентрик® оцінювалась у багатоцентровому відкритому дослідженні № 4 у одній групі зі 119 пацієнтами з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою. Даній категорії не можна було призначити цисплатинвмісну хіміотерапію, та вони не отримували лікування або мали прогресування хвороби протягом 12 місяців після проведення неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії.

Пацієнти отримували 1200 мг препарату Тецентрик® внутрішньовенно кожні 3 тижні до проявів неприйнятної токсичності або прогресування захворювання. Середня тривалість дослідження становила 15,0 тижнів (межі 0,87 тижнів). Найбільш частими побічними проявами ($\geq 20\%$) були: втома (52%), зниження апетиту (24%), діарея (24%), нудота (22%). Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 2\%$) ступеня тяжкості 3–4 були: втома, інфекції сечовивідних шляхів, анемія, діарея, підвищення креатиніну в крові, кишкова непрохідність, збільшення АЛТ, гіпонатріємія, зниження апетиту, сепсис, болі у попереково/шийному відділі, ниркова недостатність, і гіпотонія.

П'ять пацієнтів (4,2%), які лікувалися препаратом Тецентрик®, померли від сепсису, зупинки серця, інфаркту міокарда, дихальної недостатності або респіраторного дистрес-синдрому. Причиною смерті ще одного пацієнта (0,8%) став прогресуючий герпетичний менингоенцефаліт. Застосування препарату Тецентрик® було припинено у 4,2% (5/119) пацієнтів через надмірні побічні реакції, серед яких були діарея/коліт (1,7%), втома (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, втома, діарея, інфекція сечовивідних шляхів, реакція на інфузійну терапію, кашель, біль у животі, набряки, гіпертермія, інфекції верхніх дихальних, збільшення креатиніну, зниження апетиту, гіпонатріємія, біль у спині, свербіж і венозні тромбоемболії. Тяжкі побічні реакції відзначалися у 37% пацієнтів. Найбільш частими тяжкими побічними реакціями ($\geq 2\%$) були діарея, кишкова непрохідність, сепсис, гостре пошкодження нирок і ниркова недостатність.

Імунопов'язані побічні реакції, що вимагали застосування системних кортикостероїдів або замісної гормональної терапії, спостерігались у 19,3% (23/119) пацієнтів, у тому числі у 12,6% (15/119) пацієнтів, які потребували системної гормональної терапії, і 6,7% (8/119) пацієнтів, які отримували тільки замісну гормональну терапію.

Шість пацієнтів (5,0%) щодня отримували пероральну дозу преднізону, еквівалентну ≥ 40 мг, для запобігання імуноопосередкованим побічними реакціям [див. Особливості застосування]. У таблиці 5 наведено побічні реакції, які спостерігались у $\geq 10\%$ пацієнтів; у таблиці 5 підсумовано лабораторні відхилення ступеня тяжкості 3–4, що відзначалися у $\geq 1\%$ пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® у дослідженні 4.

Таблиця 5.

Всі оцінки побічних реакцій у $\geq 10\%$ пацієнтів з уротеліальною карциномою у проведеному дослідженні 4

	Тецентрик® N = 119	
Побічні реакції	Усі ступені тяжкості (%)	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
Загальні розлади		
Втома ¹	52	8
Периферичні набряки ²	17	2
Гарячка	14	0.8
Розлади шлунково-кишкового тракту		
Діарея ³	24	5
Нудота	22	2

Блювота	16	0.8
Запор	15	2
Біль у животі ⁴	15	0.8
Метаболічні розлади та розлади харчування		
Зниження апетиту ⁵	24	3
Розлади опорно-рухового апарату та захворювання сполучної тканини		
Болі у попереково/шийному відділі хребта	18	3
Арталгії	13	0
Розлади шкіри та підшкірної клітковини		
Свербіж ⁶	18	0.8
Висипання	17	0.8
Інфекції		
Інфекції сечовивідних шляхів ⁷	17	5
Розлади органів дихання		
Кашель ⁸	14	0
Задишка ⁹	12	0

¹ Включаючи втому, астенію, млявість і нездужання

² Включаючи набряк калитки, периферійний набряк, лімфедема і набряк

³ Включаючи діарею, коліти, часті випороження, ауто імунний коліт

⁴ Включаючи біль в животі, болі у епігастрії, болі внизу та в бокових ділянках живота

⁵ Включаючи зниження апетиту та раннє насичення

⁶ Включаючи висип, дерматит, вугрової висипання, плямисто-папульозні висипання, еритематозний висип, що викликає свербіж, макулярний і папульозний висип

⁷ Включаючи інфекції сечовивідних шляхів бактеріального генезу, бактеріальний цистит і уросепсис

⁸ Включаючи кашель і продуктивний кашель

⁹ Включаючи задишку і експіраторну задишку

Таблиця 6.

Побічні реакції 3–4 ступеня тяжкості у пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні 4, що спостерігалися у $\geq 1\%$ пацієнтів.

Лабораторний тест	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
Гіпонатріємія	15
Гіперглікемія	10
Лімфопенія	9
Анемія	7
Підвищення лужної фосфатази	7
Збільшення креатиніну	5
Гіпофосфатемія	4
Збільшення ALT	4
Збільшення АСТ	4
Гіперкаліємія	3
Підвищення Mg	3
Гіпербілірубінемія	3

Пацієнти з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, які раніше проходили лікування

Безпеку застосування препарату Тецентрик[®] оцінювали у багатоцентровому відкритому одноступеневому дослідженні 1 за участю 310 пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час або після щонайменше одного режиму хіміотерапії, що містить препарати платини, або пацієнтів, у яких спостерігається прогресування захворювання протягом не більше 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії, що

включає препарати платини. Пацієнти отримували 1200 мг препарату Тецентрик® внутрішньовенно кожні 3 тижні до неприйнятної токсичності або рентгенологічного або клінічного прогресування. Середня тривалість експозиції становила 12,3 тижня (діапазон – 0,1 – 46 тижнів).

Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 20\%$) були слабкість (52%), зниження апетиту (26%), нудота (25%), інфекція сечових шляхів (22%), підвищення температури (21%) і запор (21%). Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня ($\geq 2\%$) були інфекція сечових шляхів, анемія, слабкість, дегідратація, непрохідність кишечника, непрохідність сечових шляхів, гематурія, задишка, гостра ниркова недостатність, абдомінальний біль, венозна тромбоемболія, сепсис і пневмонія.

У трьох пацієнтів (1,0%), які лікувалися препаратом Тецентрик® розвинулись: сепсис, пневмонія, або кишкова непрохідність, що в подальшому призвело до їх смерті.

У трьох пацієнтів (1,0 %), які отримували лікування препаратом Тецентрик®, спостерігалася одна з таких побічних реакцій, що призвела до смерті: сепсис, пневмонія або непрохідність кишечника. Лікування препаратом Тецентрик® було припинено у зв'язку з побічними реакціями у 3,2% (10/310) пацієнтів. Сепсис призвів до припинення лікування у 0,6% (2/310) пацієнтів. Побічні реакції, які призвели до переривання лікування препаратом Тецентрик®, виникли у 27% пацієнтів; найбільш поширеними ($> 1\%$) побічними реакціями були підвищення печінкових тестів, інфекція сечових шляхів, діарея, слабкість, сплутаність свідомості, непрохідність сечових шляхів, підвищення температури, задишка, венозна тромбоемболія і пневмонія. Серйозні побічні реакції виникали у 45% пацієнтів. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ($> 2\%$) були інфекція сечових шляхів, гематурія, гостра ниркова недостатність, кишкова непрохідність, підвищення температури, венозна тромбоемболія, непрохідність сечових шляхів, пневмонія, задишка, абдомінальний біль, сепсис і сплутаність свідомості.

Імунопов'язані побічні реакції, що вимагають застосування системних кортикостероїдів або замісної гормональної терапії, спостерігалися у 11,0% (34/310) пацієнтів, у тому числі у 8,4% (26/310) пацієнтів, які потребували системної гормональної терапії, і у 2,6% (8/310) пацієнтів, які потребували тільки замісної гормональної терапії.

Вісімнадцять пацієнтів (5,8%) отримували щоденно пероральну дозу преднізону, еквівалентну ≥ 40 мг для запобігання імуноопосередкованим негативним реакціям.

В таблиці 7 підсумовані побічні реакції, які виникали у $\geq 10\%$ пацієнтів; у таблиці 8 підсумовані окремі відхилення лабораторних показників 3–4 ступеня, що виникали у $\geq 1\%$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®, в дослідженні 1.

Таблиця 7.

Побічні реакції усіх ступенів, які виникали у $\geq 10\%$ пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні 1

	Тецентрик® N = 310	
Побічні реакції	Усі ступені тяжкості (%)	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		
Нудота	25	2
Запор	21	0,3
Діарея	18	1
Абдомінальний біль	17	4
Блювання	17	1
Загальні порушення		
Слабкість	52	6
Підвищення температури	21	1
Периферичний набряк	18	1
Інфекції		
Інфекція сечових шляхів	22	9

Порушення з боку обміну речовин та харчування		
Зниження апетиту	26	1
Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучних тканин		
Біль у спині/шиї	15	2
Артралгія	14	1
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів		
Гематурія	14	3
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		
Задишка	16	4
Кашель	14	0,3
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		
Висипання	15	0,3
Свербіж	13	0,3

Таблиця 8.

Відхилення лабораторних показників 3–4 ступеню у пацієнтів з уротеліальною карциною, які спостерігалися в дослідженні 1 у > 1% пацієнтів

Лабораторний тест	3–4 ступінь (%)
Лімфопенія	10
Гіпонатріємія	10
Анемія	8
Гіперглікемія	5
Підвищення рівня лужної фосфатази	4
Підвищення рівня креатиніну	3
Підвищення рівня АЛТ	2
Підвищення рівня АСТ	2
Гіпоальбумінемія	1

Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ)

Безпека препарату Тецентрик® вивчалася в багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні 3 за участю пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини, незалежно від експресії PD-L1. Пацієнти отримували 1200 мг препарату Тецентрик® (n=142) внутрішньовенно кожні 3 тижні до неприйнятної токсичності або рентгенологічного або клінічного прогресування або доцетаксел (n=135) внутрішньовенно у дозі 75 мг/м² кожні 3 тижні до неприйнятної токсичності або прогресування захворювання. Середня тривалість експозиції становила 3,7 місяця (діапазон: 0–19 місяців) у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®, і 2,1 місяця (діапазон – 0-17 місяців) у пацієнтів, які отримували доцетаксел.

Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) у пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®, були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%). Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня (≥2%) були задишка, пневмоніт, підвищення температури, гіпонатріємія, слабкість, анемія, м'язово-скелетний біль, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня АЛТ, дисфагія і артралгія.

У 9 пацієнтів (6,3%), які отримували лікування препаратом Тецентрик®, виникли легенева емболія (2), пневмонія (2), пневмоторакс, кровотеча з виразки, кахексія у результаті дисфагії, інфаркт міокарда або перфорація товстого кишечника, які призвели до смерті. Лікування препаратом Тецентрик® було припинено у зв'язку з побічними реакціями у 4% (6/142) пацієнтів. Побічні реакції, які призвели до переривання терапії препаратом Тецентрик®, спостерігалися у 24% пацієнтів; найбільш поширеними (>1%) були пневмонія, відхилення функціональних тестів печінки, інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмоніт, гостра ниркова недостатність, гіпоксія, гіпотиреоз, задишка, анемія, слабкість.

Серйозні побічні реакції виникали у 37% пацієнтів. Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями (> 2%) були пневмонія, задишка, плевральний випіт, підвищення температури і венозна тромбоемболія.

В таблиці 9 підсумовані побічні реакції, які виникли щонайменше у 10% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® і з більшою частотою, ніж у групі доцетакселу. В таблиці 7 підсумовані окремі відхилення лабораторних показників, які погіршилися порівняно з початковим рівнем у $\geq 10\%$ пацієнтів, лікованих препаратом Тецентрик®, і з більшою частотою, ніж у групі доцетакселу.

Таблиця 9.

Побічні реакції, що виникли у $\geq 10\%$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® у зв'язку з НДКРЛ, і мали більшу частоту, ніж в групі доцетакселу (різниця між групами $\geq 5\%$ [всі ступені] або $\geq 2\%$ [3–4 ступені]) (дослідження 3)

Побічна реакція	Тецентрик® (n=142)		Доцетаксел (n=135)	
	Всі ступені	3–4 ступінь	Всі ступені	3–4 ступінь
	Відсоток (%) пацієнтів			
Загальні порушення				
Підвищення температури	18	0	13	0
Інфекції				
Пневмонія	18	6	4	2
Порушення з боку обміну речовин та харчування				
Зниження апетиту	35	1	22	0
Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучних тканин				
Артралгія	16	2	9	2
Біль у спині	14	1	9	1
Психічні розлади				
Безсоння	14	0	8	2
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння				
Задишка	32	7	24	2
Кашель	30	1	25	0

Таблиця 10.

Окремі відхилення лабораторних показників, що погіршилися порівняно з початковим рівнем у $\geq 10\%$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® у зв'язку з НДКРЛ і мали більшу частоту, ніж в групі доцетакселу (різниця між групами $\geq 5\%$ [всі ступені] або $\geq 2\%$ [3–4 ступені]) (дослідження 3)

Тест	Відсоток пацієнтів з погіршенням результатів лабораторних обстежень порівняно з початковими даними			
	Тецентрик®		Доцетаксел	
	Всі ступені, %	3–4 ступінь, %	Всі ступені, %	3–4 ступінь, %
Гіпонатріємія	48	13	28	8
Гіпоальбумінемія	48	5	49	1
Підвищення рівня лужної фосфатази	42	2	24	1
Підвищення рівня аспартатамінотрансферази	33	2	15	0
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	31	2	9	1
Підвищення рівня креатиніну	19	1	14	2
Гіпокаліємія	18	2	11	4
Гіперкальціємія	13	0	5	0
Підвищення рівня загального білірубину	11	0	5	1

Імуногенність

Як і для всіх терапевтичних білків, існує вірогідність розвитку імуногенності. Із 275 пацієнтів в дослідженні 1 у 114 пацієнтів (41,5%) були виявлені після початку лікування (індуковані терапією або стимульовані лікуванням) антитіла до препарату (АТА) один раз чи більше разів після введення препарату. Із 135 пацієнтів в дослідженні 3 у 73 пацієнтів (54,1%) було виявлено позитивний результат на виявлення анти-терапевтичних антитіл (АТА), один раз чи більше разів після введення препарату. Серед 111 пацієнтів в дослідженні 4, 53 пацієнта (47,7%) дали позитивний результат на АТА після введення одноразової або багаторазової дози. В дослідженні 1, дослідженні 3 та дослідженні 4 наявність АТА не мала клінічно значущого впливу на фармакокінетику, ефективність та безпеку.

Результати обстеження на імуногенність дуже залежать від кількох факторів, у тому числі чутливості та специфічності методу, методики методу, обробки зразків, часу відбору зразків, супутнього лікування і основного захворювання. У зв'язку з цим порівняння частоти виявлення антитіл до препарату Тецентрик® з частотою виявлення антитіл до інших препаратів може вводити в оману.

Термін придатності.

3 роки

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. 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

16.08.2018