

Тецентрик



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)
[Госреестр](#) [Википедия](#)
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной или слегка опалесцирующей жидкости от бесцветного до светло-желтого цвета.

	1 мл	1 фл.
атезолизумаб	60 мг	1200 мг

Вспомогательные вещества: L-гистидин - 62 мг, уксусная кислота ледяная - 16.5 мг, сахароза - 821.6 мг, полисорбат 20 - 8 мг, вода д/и - до 20 мл.

20 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

При связывании лиганда PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1, также называемого PD-1) с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на Т-лимфоцитах, происходит угнетение цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Данное угнетение происходит посредством ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов. PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках и участвовать в подавлении противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли.

Атезолизумаб – гуманизированное моноклональное антитело из класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Таким образом, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета. Атезолизумаб не затрагивает взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом PD-L2.

Блокада рецептора PD-L1 у мышей с генетически родственными моделями опухолей приводит к уменьшению опухолевого роста.

Иммуногенность

При применении атезолизумаба возможно развитие реакции со стороны иммунной системы. Положительные результаты анализа на антитела к атезолизумабу в одной или нескольких временных точках после введения препарата отмечались у 43.9% пациентов с местнораспространенным/метастатическим уротелиальным раком (МР/МУР). Частота образования антитерапевтических антител (АТА) у пациентов с местнораспространенным/метастатическим немелкоклеточным раком легкого (МР/МНРЛ) составляла 30.4%. Наличие

АТА не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику, эффективность или безопасность препарата Тецентрик.

Данные по иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность метода, методология проведения анализа, а также обращение с образцами и время их забора, прием сопутствующих препаратов и характер основного заболевания. Таким образом, сравнение частоты встречаемости антител к препарату Тецентрик и частоты встречаемости антител к другим препаратам может быть некорректным.

Доклинические данные безопасности

Канцерогенность. Канцерогенный потенциал атезолизумаба не исследовался.

Мутагенность. Мутагенный потенциал атезолизумаба не исследовался.

Влияние на фертильность. Исследования фертильности при применении атезолизумаба не проводились. Тем не менее, в рамках исследования хронической токсичности у яванских макак было выявлено, что препарат Тецентрик оказывал влияние на менструальный цикл у всех самок обезьян, получавших дозу препарата 50 мг/кг, что проявлялось нерегулярностью цикла во время фазы дозирования и коррелировало с отсутствием желтого тела в яичниках при терминальной некропсии. Данный эффект был обратим после отмены препарата. Влияние на мужские репродуктивные органы не отмечалось.

Тератогенность. Исследования тератогенности или токсичности в отношении репродуктивной системы при применении препарата Тецентрик не проводились. Установлено, что путь передачи сигнала PD-L1/PD-1 является ключевым для установления иммунологической толерантности материнского организма к плоду, а значит и для выживаемости плода во время беременности. Ожидается, что применение препарата Тецентрик будет оказывать неблагоприятное влияние на течение беременности, а также подвергать плод риску и потенциально вызывать гибель эмбриона.

Фармакокинетика

Фармакокинетика атезолизумаба изучалась при применении в дозах 0.01-20 мг/кг каждые 3 недели, включая фиксированную дозу 1200 мг у различных пациентов. Экспозиция атезолизумаба повышалась пропорционально дозе в диапазоне доз от 1 мг/кг до 20 мг/кг. Фармакокинетика атезолизумаба описана с использованием линейной двухкамерной модели распределения с элиминацией первого порядка для диапазона доз 1-20 мг/кг. При этом равновесное состояние достигалось через 6-9 недель (2-3 цикла терапии) при многократном введении. Средний коэффициент накопления для показателей AUC, C_{max} и C_{min} составил 1.91, 1.46 и 2.75 соответственно.

На системную экспозицию атезолизумаба не оказывали клинически значимого влияния следующие факторы: возраст 21-89 лет, масса тела, пол, наличие антитерапевтических антител (АТА), уровень альбумина, опухолевая нагрузка, нарушение функции почек, нарушение функции печени легкой степени тяжести, уровень экспрессии PD-L1 или статус по шкале ECOG (шкала Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака), а также регион или этническая принадлежность пациента.

Всасывание

Препарат Тецентрик вводится в/в. Другие пути введения препарата не изучались.

Распределение

Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики объем распределения в центральной камере (V₁) составляет 3.28 л, а объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) – 6.91 л у среднестатистического пациента.

Метаболизм

Исследований метаболизма атезолизумаба не проводилось. Как и другие антитела, атезолизумаб преимущественно подвергается катаболизму.

Выведение

Клиренс атезолизумаба составляет 0.200 л/сут, а среднестатистический T_{1/2} – 27 дней (согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети. Исследований фармакокинетики атезолизумаба у детей не проводилось.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста отдельных исследований фармакокинетики атезолизумаба не проводилось. Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики у пациентов в возрасте от 21 года до 89 лет возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику атезолизумаба. Клинически значимых различий фармакокинетики атезолизумаба у пациентов в возрасте до 65 лет, в возрасте 65-75 лет и пациентов старше 75 лет не наблюдалось.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек отдельных исследований фармакокинетики атезолизумаба не проводилось. Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики

не наблюдалось клинически значимых различий клиренса атезолизумаба у пациентов с нарушением функции почек легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) 60-89 мл/мин/1.73 м²) или средней (pСКФ 30-59 мл/мин/1.73 м²) степеней тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (pСКФ более 90 мл/мин/1.73 м²). Нарушение функции почек тяжелой степени (pСКФ 15-29 мл/мин/1.73 м²) отмечалось у небольшого количества пациентов в клинических исследованиях, в связи с чем не известно, оказывает ли тяжелая почечная недостаточность влияние на фармакокинетику атезолизумаба.

Пациенты с нарушением функции печени. Отдельных исследований фармакокинетики атезолизумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Не наблюдалось клинически значимых различий клиренса атезолизумаба у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (концентрация билирубина \leq ВГН) и активность АСТ $>$ ВГН или концентрация билирубина <1.0 - $1.5 \times$ ВГН и любая активность АСТ) и нормальной функцией печени (концентрация билирубина и активность АСТ \leq ВГН). Данные для пациентов с нарушением функции печени средней (концентрация билирубина >1.5 - $3.0 \times$ ВГН и любая активность АСТ) или тяжелой (концентрация билирубина $>3.0 \times$ ВГН и любая активность АСТ) степеней тяжести отсутствуют. Нарушение функции печени определялось в соответствии с критериями Национального института рака (NCI).

Показания к применению:

— монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых после предшествующей химиотерапии или при невозможности лечения цисплатином;

— монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых после предшествующей химиотерапии.

Относится к болезням:

- [Рак](#)

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе;

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик у детей и подростков <18 лет не изучались).

С осторожностью: нарушение функции печени средней (концентрация билирубина >1.5 - $3.0 \times$ ВГН и любая активность АСТ) или тяжелой (концентрация билирубина $>3.0 \times$ ВГН и любая активность АСТ) степеней тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик не изучались); аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик не изучались); нарушение функции почек тяжелой степени тяжести.

Способ применения и дозы:

Общие рекомендации

Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом.

Препарат Тецентрик необходимо вводить только в виде внутривенной (в/в) инфузии под тщательным наблюдением опытного медицинского работника.

Вводить препарат Тецентрик струйно или болюсно нельзя.

Рекомендуемая доза препарата Тецентрик составляет 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели.

Первую дозу препарата Тецентрик необходимо вводить в течение 60 мин. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 мин.

Длительность терапии

Пациенты должны получать терапию препаратом Тецентрик до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

Пропуск в плановом введении

При пропуске в плановом введении препарата Тецентрик необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе, не дожидаясь следующего запланированного введения. График введений препарата Тецентрик должен быть скорректирован с целью поддержания 3-недельного интервала между введениями.

Коррекция дозы

Снижение дозы препарата Тецентрик не рекомендуется.

Приостановка терапии или задержка введения последующих доз

Таблица 1. Рекомендации по коррекции режима дозирования при отдельных нежелательных реакциях

Нежелательная реакция	Степень тяжести	Коррекция терапии
Пневмонит	2-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после снижения тяжести явления до 0-й или 1-й степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы ГКС (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут перорально.
	3-я или 4-я степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Гепатит	2-я степень (уровень АЛТ или АСТ в 3-5 раз превышает верхнюю границу нормы (ВГН) или билирубин в крови в 1.5-3 раза превышает ВГН)	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после снижения степени тяжести явления до 0-й или 1-й степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы ГКС (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут перорально.
	3-я или 4-я степень (уровень АЛТ или АСТ в >5 раз превышает ВГН или билирубин в крови в >3 раза превышает ВГН)	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Колит	Диарея 2-о или 3-й степени (увеличение кратности стула ≥ 4 раз/сут или клинически выраженный колит)	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после снижения тяжести явления до 0-й или 1-й степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы ГКС (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут перорально.
	Диарея 4-й степени или колит (жизнеугрожающее состояние; показано срочное медицинское вмешательство)	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Гипотиреоз и гипертиреоз	Симптоматический	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. <i>Гипотиреоз</i> Терапия может быть возобновлена после снижения уровня ТТГ с помощью соответствующей заместительной терапии. <i>Гипертиреоз</i> Терапия может быть возобновлена после улучшения функции щитовидной железы с помощью антитиреоидных препаратов.
Надпочечниковая недостаточность	Симптоматический	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после снижения тяжести явления до 0-й или 1-й степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы ГКС (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут перорально; при этом состояние

		пациента остается стабильным на заместительной терапии.
Гипофизит	2-я или 3-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после снижения тяжести явления до 0-й или 1-й степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы ГКС (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут перорально; при этом состояние пациента должно оставаться стабильным на заместительной терапии.
	4-я степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Сахарный диабет 1 типа	Гипергликемия 3-й или 4-й степени (уровень глюкозы натощак > 250 мг/дл или 13.9 ммоль/л)	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после установления контроля метаболизма при помощи заместительной терапии инсулином.
Инфузионные реакции	1-я или 2-я степень	Снизить скорость инфузии или прервать инфузию. Терапия может быть возобновлена после разрешения явления.
	3-я или 4-я степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Сыпь	3-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после разрешения сыпи и снижения дозы ГКС (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут перорально.
	4-я степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Миастенический синдром/злокачественная миастения, синдром Гийена-Барре и менингоэнцефалит	Все степени тяжести	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Панкреатит	Повышение уровня амилазы или липазы в сыворотке крови 3-й или 4-й степени (в > 2 раза превышает ВГН) или панкреатит 2-й или 3-й степени	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после снижения тяжести явления (повышение уровня амилазы и липазы) до 0-й или 1-й степени в течение 12 недель или купирования симптомов панкреатита и снижения дозы ГКС (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут перорально.
	4-я степень или любая степень рецидивирующего панкреатита	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.

Критерии токсичности указаны в соответствии с общими критериями терминологии Национального Института Рака для нежелательных явлений, в. 4.0.

Терапию препаратом Тецентрик необходимо полностью прекратить при возникновении следующих состояний:

- токсичность 4-й степени тяжести за исключением эндокринопатий, которые контролируются заместительной гормональной терапией;
- любое рецидивирующее явление ≥ 3 -й степени тяжести;
- если степень токсичности, связанной с терапией, не уменьшается до 0-й или 1-й в течение 12 недель после даты возникновения явления;
- если по прошествии 12 недель после даты возникновения явления для купирования токсичности, связанной с терапией, требуется применение дозы ГКС (преднизолона или его эквивалента) > 10 мг/сут перорально.

Особые указания по дозированию

Эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик у **детей и подростков (<18 лет)** не изучались.

Коррекции дозы препарата Тецентрик у **пациентов пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет)** не требуется.

Коррекции дозы у **пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести** не требуется. Применение препарата у **пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести** не изучалось.

Коррекции дозы у **пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести** не требуется. Применение препарата Тецентрик у **пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степеней тяжести** не изучалось.

Правила приготовления и хранения раствора для инфузий

Разведение препарата Тецентрик должно проводиться медицинским персоналом в асептических условиях. Препарат не содержит консервантов, каждый флакон предназначен только для однократного использования.

1. Отобрать 20 мл препарата Тецентрик из флакона.
2. Развести препарат в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ) или полиолефина, содержащем 250 мл 0.9% стерильного раствора натрия хлорида для инъекций. После разведения препарата 1 мл полученного раствора содержит около 4.4 мг атезолизумаба (1200 мг/270 мл). Разбавлять необходимо только 0.9% стерильным раствором хлорида натрия для инъекций.
3. Инфузионный пакет осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая при этом пенообразования. Приготовленный раствор для инфузий должен использоваться сразу после его приготовления.
4. Раствор для парентерального введения перед использованием следует визуально проверить на наличие частиц и изменение цвета. В случае обнаружения частиц или изменения цвета раствор использовать нельзя.

С точки зрения микробиологической чистоты раствор для инфузии должен быть использован сразу после приготовления. В исключительных случаях готовый раствор может храниться не более 24 ч при температуре 2-8°C или 8 ч при комнатной температуре ($\leq 30^\circ\text{C}$). Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя.

Совместимость

Препарат Тецентрик совместим с инфузионными пакетами с контактирующей поверхностью из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ) или полиолефина, а также с мембранами инфузионных фильтров из полиэфирсульфона или полисульфона, инфузионными системами и другими приспособлениями для инфузий из ПВХ, ПЭ, полибутадиена или полиэфируретана.

Побочное действие:

В Таблице 2 представлены объединенные данные о нежелательных реакциях (НР), наблюдавшихся при применении препарата Тецентрик у пациентов с МР/МУР и МР/МНРЛ, а также в клинических исследованиях у пациентов с другими типами опухолей.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 2. НР у пациентов, получавших терапию препаратом Тецентрик в ходе клинических исследований

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Со стороны системы кроветворения		Тромбоцитопения		
Со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности		
Со стороны эндокринной системы		Гипотиреоз ¹ , гипертиреоз ²	Надпочечниковая недостаточность ³ , сахарный диабет ⁴	Гипофизит
Со стороны обмена веществ	Снижение аппетита	Гипокалиемиа, гипонатриемия		
Со стороны нервной системы			Синдром Гийена-Барре ⁵ , неинфекционный менингит ⁷	Неинфекционный энцефалит ⁶ , миастенический синдром ⁸
Со стороны сердечно-сосудистой системы		Снижение АД		
Со стороны дыхательной системы	Одышка	Гипоксия, заложенность носа, пневмонит ⁹		
Со стороны ЖКТ	Диарея, тошнота, рвота	Дисфагия, колит ¹⁰ , боль в животе	Панкреатит ¹¹ , увеличение концентрации липазы	Увеличение концентрации амилазы
Со стороны печени и		Повышение активности	Гепатит ¹²	

желчевыводящих путей		АЛТ, повышение активности АСТ		
Со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ¹³ , зуд			
Со стороны костно-мышечной системы	Артралгия	Боль в мышцах и костях		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Повышенная утомляемость, астения, лихорадка	Озноб, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции		

¹ сообщения включали гипотиреоз, повышение активности тиреотропного гормона в крови, снижение активности тиреотропного гормона в крови, тиреоидит, микседему, отклонения в результатах тестов функционального состояния щитовидной железы, острый тиреоидит и снижение активности тироксина;

² сообщения включали гипертиреоз, повышение активности тиреотропного гормона в крови, снижение активности тиреотропного гормона в крови, тиреоидит, эндокринную офтальмопатию, экзофтальм, отклонения в результатах тестов функционального состояния щитовидной железы, острый тиреоидит и снижение активности тироксина;

³ сообщения включали надпочечниковую недостаточность, первичную надпочечниковую недостаточность и болезнь Аддисона;

⁴ сообщения включали сахарный диабет и сахарный диабет 1 типа;

⁵ сообщения включали синдром Гийена-Барре и демиелинизирующую полиневропатию;

⁶ сообщения включали энцефалит;

⁷ сообщения включали менингит;

⁸ данные исследований, не вошедших в объединенную базу данных. Частота встречаемости основана на экспозиции препарата в рамках всей программы;

⁹ сообщения включали пневмонит, инфильтрацию легких, бронхиолит, интерстициальную болезнь легких, лучевой пневмонит;

¹⁰ сообщения включали колит, аутоиммунный колит, ишемический колит, микроскопический колит;

¹¹ сообщения включали панкреатит и острый панкреатит;

¹² сообщения включали аутоиммунный гепатит, гепатит, острый гепатит;

¹³ сообщения включали макуло-папулезную сыпь, эритему, зудящую сыпь, акнеиформный дерматит, экзему, папулезную сыпь, макулезную сыпь, дерматит, эритематозную сыпь, акне, пустулезную сыпь, шелушение кожи, язву кожных покровов, себорейный дерматит, многоформную эритему, буллезный дерматит, генерализованную сыпь, токсическое поражение кожи, эксфолиативную сыпь, аллергический дерматит, лекарственный дерматит, эксфолиативный дерматит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, папулосквамозную сыпь, токсическую кожную сыпь, эритему кожи век, сыпь на коже век, фолликулит, фурункул и сыпь.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дополнительная информация по контролю перечисленных ниже состояний представлена в разделе "Особые указания".

Иммуноопосредованный пневмонит

Развитие пневмонита наблюдалось у 3.1% пациентов с метастатическим уротелиальным раком (МУР) и немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших препарат Тецентрик; у одного пациента (0.05%) данная нежелательная реакция привела к летальному исходу. Медиана времени до начала проявления признаков пневмонита составила 3.5 месяца (диапазон: 3 дня-20.5 месяца). Медиана длительности течения пневмонита составила 1.5 месяца (диапазон: от 0 дней до 15.1 месяца). У 0.5% пациентов пневмонит стал причиной постоянной отмены препарата Тецентрик. Пневмонит, требующий сопутствующего применения ГКС, был зарегистрирован у 1.6% пациентов, получавших препарат.

Иммуноопосредованный гепатит

Развитие гепатита наблюдалось у 0.3% пациентов с МУР и НМРЛ, получавших препарат Тецентрик. Медиана времени до начала проявления признаков гепатита составила 1.1 месяца (диапазон: 9 дней-7.9 месяца). Медиана длительности течения гепатита составила 1 месяц (диапазон: 9 дней-1.9 месяца). У <0.1% пациентов гепатит стал причиной отмены препарата Тецентрик. Гепатит, требующий сопутствующего применения ГКС, был зарегистрирован у 0.2% пациентов, получавших препарат.

Иммуноопосредованный колит

Развитие колита наблюдалось у 1.1% пациентов с МУР и НМРЛ, получавших препарат Тецентрик. Медиана времени до

проявления признаков колита составила 4 месяца (диапазон: 15 дней–15.2 месяца). Медиана длительности течения колита составила 1.4 месяца (диапазон: 3 дня–17.8 месяца). У 0.2% пациентов колит стал причиной отмены препарата Тецентрик. Колит, требующий сопутствующего применения ГКС, был зарегистрирован у 0.5% пациентов, получивших препарат.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Развитие гипотиреоза наблюдалось у 4.7% пациентов с МУР и НМРЛ, получавших препарат Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков гипотиреоза составила 5.5 месяца (диапазон: от 15 дней до 31.3 месяца).

Развитие гипертиреоза наблюдалось у 1.7% пациентов с МУР и НМРЛ, получавших препарат Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков гипертиреоза составила 3.5 месяца (диапазон: от 21 дня до 31.3 месяца).

Развитие надпочечниковой недостаточности наблюдалось у 0.3% пациентов с МУР и НМРЛ, получавших препарат Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков надпочечниковой недостаточности составила 5.7 месяца (диапазон: от 3 дней до 19 месяцев). Надпочечниковая недостаточность, требующая сопутствующего применения ГКС, была зарегистрирована у 0.3% пациентов, получавших препарат.

Развитие гипофизита наблюдалось у <0.1% пациентов с МУР и НМРЛ, получающих препарат Тецентрик. Время до проявления признаков гипофизита составляло 13.7 месяцев.

Развитие сахарного диабета наблюдалось у 0.3% пациентов с МУР и НМРЛ, получавших препарат Тецентрик. Время до проявления признаков сахарного диабета варьировало от 3 дней до 6.5 месяца. У 1 пациента (<0.1%) сахарный диабет стал причиной отмены препарата Тецентрик.

Иммуноопосредованный менингоэнцефалит

Развитие менингита наблюдалось у 3 пациентов (0.1%) с МУР и НМРЛ, получавших препарат Тецентрик. Время до начала проявления менингита составляло от 15 до 16 дней. Всем пациентам потребовалось применение ГКС, и терапия препаратом Тецентрик была прекращена.

Развитие энцефалита наблюдалось у 2 пациентов (<0.1%). Время до проявления признаков энцефалита составило 14 и 16 дней. Одному из пациентов потребовалось применение ГКС. У 1 пациента (<0.1%) энцефалит стал причиной отмены препарата Тецентрик.

Иммуноопосредованные невропатии

Развитие невропатии, включая синдром Гийена-Барре и демиелинизирующую полиневропатию, наблюдалось у 0.2% пациентов с МУР и НМРЛ, получавших препарат Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков невропатии составила 7 месяцев (диапазон: от 18 дней до 8.1 месяца). Медиана длительности течения невропатии составила 4.6 месяца (от 0 дней до 8.6 месяца). У 1 пациента (<0.1%) синдром Гийена-Барре стал причиной отмены препарата Тецентрик. Синдром Гийена-Барре, требующий применения ГКС, был зарегистрирован у 2 пациентов (<0.1%).

Иммуноопосредованный панкреатит

Развитие панкреатита, включая повышение активности амилазы и липазы, наблюдалось у 0.5% пациентов с МУР и НМРЛ, получавших препарат Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков панкреатита составила 5.5 месяца (диапазон: от 9 дней до 16.9 месяца). Медиана длительности течения панкреатита составила 18 дней (диапазон: от 3 дней до 11.2 месяца). Панкреатит, требующий сопутствующего применения ГКС, был зарегистрирован у 2 пациентов (<0.1%), получавших препарат.

Передозировка:

Информация о передозировке препарата Тецентрик отсутствует.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

Применение препарата Тецентрик может оказывать отрицательное воздействие на плод в силу механизма действия. Исследования на животных показали, что ингибирование пути PD-L1/PD-1 может приводить к повышенному риску иммуноопосредованного отторжения развивающегося плода и его гибели. Необходимо проинформировать беременную женщину о наличии риска для плода.

Клинические исследования препарата Тецентрик у беременных женщин не проводились.

Препарат Тецентрик не следует применять во время беременности.

Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции и

принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выводится ли атезолизумаб с грудным молоком. Влияние препарата на образование грудного молока или присутствие препарата Тецентрик в грудном молоке не исследовались. Поскольку возможность отрицательного воздействия на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Отдельных фармакокинетических исследований взаимодействия атезолизумаба с другими лекарственными средствами не проводилось.

Поскольку атезолизумаб выводится посредством катаболизма, метаболического лекарственного взаимодействия не ожидается.

Перед применением атезолизумаба следует избегать использования системных ГКС или иммунодепрессантов из-за их потенциального влияния на фармакодинамическую активность и эффективность атезолизумаба. Тем не менее, после начала терапии атезолизумабом системные ГКС или другие иммунодепрессанты могут использоваться для лечения нежелательных реакций со стороны иммунной системы.

Особые указания и меры предосторожности:

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование (Тецентрик) и номер серии введенного препарата.

Иммуноопосредованный пневмонит

В ходе клинических исследований препарата Тецентрик наблюдались случаи пневмонита, в т.ч. с летальным исходом. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения признаков и симптомов пневмонита.

В случае развития пневмонита 2-й (умеренной) степени тяжести следует приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию преднизолоном (или его эквивалентом) в дозе 1-2 мг/кг/сут перорально. После того, как выраженность симптомов пневмонита уменьшилась до ≤ 1 -й (легкой) степени тяжести, следует постепенно снижать дозу ГКС на протяжении ≥ 1 месяца.

Терапию препаратом Тецентрик можно возобновить, если выраженность пневмонита уменьшится до ≤ 1 -й (легкой) степени тяжести в течение 12 недель, а доза ГКС (преднизолона или его эквивалента перорально) будет снижена до ≤ 10 мг/сут. При развитии пневмонита 3-й (тяжелой) или 4-й (жизнеугрожающей) степени тяжести терапию препаратом Тецентрик следует отменить и не возобновлять в дальнейшем.

Иммуноопосредованный гепатит

В клинических исследованиях препарата Тецентрик наблюдались случаи гепатита, в т.ч. с летальным исходом. Необходимо тщательно отслеживать возникновение признаков и симптомов гепатита. Следует мониторировать активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровень билирубина до начала терапии препаратом Тецентрик и периодически в ходе лечения. У пациентов с отклонениями функциональных показателей печени (ФПП), выявленными на исходном уровне, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего лечения.

Если отклонения ФПП 2-й степени тяжести (АЛТ или АСТ $> 3-5 \times$ ВГН или уровень билирубина $> 1.5-3 \times$ ВГН) сохраняются более 5-7 дней, следует приостановить лечение препаратом Тецентрик и начать лечение преднизолоном или его эквивалентом в дозе 1-2 мг/кг/сут перорально. После того, как результаты ФПП улучшатся до ≤ 1 -й степени, необходимо снизить дозу ГКС на протяжении ≥ 1 месяца. Терапию препаратом Тецентрик можно возобновить, если выраженность явления уменьшится до ≤ 1 -й степени тяжести в течение 12 недель, а доза ГКС (преднизолона или его эквивалента перорально) будет снижена до ≤ 10 мг/сут.

В случае развития гепатита 3-й или 4-й степени тяжести (АЛТ или АСТ $> 5.0 \times$ ВГН или уровень билирубина в крови $> 3 \times$ ВГН), терапию препаратом Тецентрик следует отменить и не возобновлять в дальнейшем.

Иммуноопосредованный колит

В клинических исследованиях препарата Тецентрик наблюдались случаи диареи, колита. За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков/симптомов колита.

Следует приостановить терапию препаратом Тецентрик в случае развития диареи 2-й (умеренной) или 3-й (тяжелой)

степени тяжести (увеличение кратности стула ≥ 4 раз/сут) или клинически выраженного колита. Если развились диарея или колит 2-й степени тяжести, и симптомы сохраняются или проявляются волнообразно в течение >5 дней, необходимо начать терапию преднизолоном перорально или его эквивалентом в дозе 1-2 мг/кг/сут. Диарею или колит 3-й (тяжелой) степени тяжести следует купировать применением ГКС в/в (метилпреднизолон или его эквивалент в дозе 1-2 мг/кг/сут). После улучшения состояния следует применять пероральные ГКС (преднизолон или его эквивалент 1-2 мг/кг/сут). При уменьшении выраженности симптомов до ≤ 1 -й степени, следует постепенно снижать дозу ГКС на протяжении ≥ 1 месяца. Терапию препаратом Тецентрик можно возобновить, если выраженность явления уменьшится до ≤ 1 -й степени в течение 12 недель, а доза ГКС (преднизолона или его эквивалента) перорально будет снижена до ≤ 10 мг/сут. При развитии диареи или колита 4-й степени тяжести (жизнеугрожающей), следует оказать неотложную помощь, а терапию препаратом Тецентрик отменить и не возобновлять в дальнейшем.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

В ходе клинических исследований препарата Тецентрик наблюдались случаи гипотиреоза, гипертиреоза, гипофизита, надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета 1-го типа, включая диабетический кетоацидоз. За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов эндокринопатий. Требуется наблюдение за изменениями функции щитовидной железы до начала терапии препаратом Тецентрик и периодически в ходе лечения. У пациентов с отклонениями функциональных показателей щитовидной железы на исходном уровне следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего лечения.

Пациенты с бессимптомными отклонениями функциональных показателей щитовидной железы могут получать терапию препаратом Тецентрик.

При клинически выраженном гипотиреозе следует приостановить терапию препаратом Тецентрик и при необходимости начать заместительную терапию тиреоидным гормоном. Изолированный гипотиреоз можно контролировать с помощью заместительной терапии без применения ГКС.

В случае клинически выраженного гипертиреоза следует приостановить терапию препаратом Тецентрик и при необходимости начать лечение тиреостатическим препаратом (например, метимазолом). Терапию препаратом Тецентрик можно возобновить после установления контроля над симптомами и улучшения функции щитовидной железы.

При клинически выраженной надпочечниковой недостаточности следует приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать лечение метилпреднизолоном в/в или его эквивалентом в дозе 1-2 мг/кг/сут. После снижения выраженности симптомов необходимо продолжить терапию преднизолоном или его эквивалентом перорально в дозе 1-2 мг/кг/сут. После того, как выраженность симптомов уменьшится до ≤ 1 -й степени, следует постепенно снижать дозу ГКС на протяжении ≥ 1 месяца. Терапию препаратом Тецентрик можно возобновить, если выраженность явления уменьшится до ≤ 1 -й степени в течение 12 недель, а доза ГКС (преднизолона или его эквивалента) будет снижена до ≤ 10 мг/сут перорально и (в случае необходимости проведения заместительной терапии) будет достигнуто стабильное состояние пациента на фоне заместительной терапии.

При развитии гипофизита 2-й или 3-й степени тяжести терапию атезолизумабом необходимо прервать и начать лечение ГКС (1-2 мг/кг/сут метилпреднизолона или его аналога, в/в). При необходимости также следует начать заместительную гормональную терапию. После улучшения клинических симптомов следует продолжить терапию преднизолоном или его аналогами в дозе 1-2 мг/кг/сут. При снижении тяжести симптомов до ≤ 1 -й степени дозу ГКС необходимо постепенно уменьшать на протяжении ≥ 1 месяца.

Терапия атезолизумабом может быть возобновлена после снижения тяжести явления до ≤ 1 -й степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы ГКС (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут перорально; при этом состояние пациента должно оставаться стабильным на заместительной терапии (если она была необходима).

При возникновении гипофизита 4-й степени тяжести терапию атезолизумабом следует полностью прекратить.

При развитии сахарного диабета 1 типа следует начать лечение инсулином. При гипергликемии ≥ 3 -й степени тяжести (уровень глюкозы натощак >250 мг/дл) следует приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена при достижении метаболического контроля на фоне заместительной терапии инсулином.

Иммуноопосредованный менингоэнцефалит

В ходе клинических исследований препарата Тецентрик наблюдались случаи (менингита/энцефалита). За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов менингита или энцефалита.

Применение препарата Тецентрик следует прекратить и не возобновлять в дальнейшем при развитии менингита или энцефалита любой степени тяжести. Следует начать лечение метилпреднизолоном в/в или его эквивалентом в дозе 1-2 мг/кг/сут. После улучшения состояния пациента следует перейти на пероральный прием преднизолона или его эквивалента в дозе 1-2 мг/кг/сут. Если выраженность симптомов уменьшается до ≤ 1 -й степени, следует постепенно снижать дозу ГКС на протяжении ≥ 1 месяца.

Иммуноопосредованные невропатии

В ходе клинических исследований препарата Тецентрик наблюдались случаи миастенического синдрома/злокачественной миастении или синдрома Гийена-Барре, которые могли иметь угрожающий жизни характер. За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения симптомов моторной и

сенсорной невропатии.

Терапию препаратом Тецентрик следует прекратить и не возобновлять в дальнейшем при развитии миастенического синдрома/злокачественной миастении или синдрома Гийена-Барре любой степени тяжести. Следует рассмотреть возможность терапии системными ГКС (преднизолоном перорально или его эквивалентом) в дозе 1-2 мг/кг/сут.

Иммуноопосредованный панкреатит

В клинических исследованиях препарата Тецентрик отмечались случаи панкреатита, включая повышение активности амилазы и липазы сыворотки. За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов развития острого панкреатита.

При повышении активности сывороточной амилазы или липазы ≥ 3 -й степени тяжести ($>2.0 \times \text{ВГН}$) или развитии панкреатита 2-й или 3-й степени тяжести следует приостановить лечение препаратом Тецентрик и начать лечение метилпреднизолоном в/в или его эквивалентом в дозе 1-2 мг/кг/сут. После уменьшения выраженности симптомов необходимо продолжать лечение преднизолоном или его эквивалентом перорально в дозе 1-2 мг/кг/сут. Терапию препаратом Тецентрик можно возобновить, если активность сывороточной амилазы и липазы снизится до ≤ 1 -й степени в течение 12 недель или после разрешения симптомов панкреатита, а доза ГКС (преднизолона или его эквивалента перорально) будет снижена до ≤ 10 мг/сут. При развитии панкреатита 4-й степени или рецидива панкреатита любой степени тяжести терапию препаратом Тецентрик следует прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

Инфузионные реакции

В ходе клинических исследований препарата Тецентрик наблюдались случаи инфузионных реакций (ИР).

У пациентов с ИР 1-й или 2-й степени тяжести следует уменьшить скорость инфузии или прервать введение препарата. Пациентам с ИР 3-й или 4-й степени тяжести терапию препаратом Тецентрик следует прекратить и не возобновлять в дальнейшем. Пациенты с ИР 1-й или 2-й степени тяжести могут продолжать терапию препаратом Тецентрик под тщательным наблюдением. Следует рассмотреть целесообразность проведения премедикации с помощью антипиретиков и антигистаминных препаратов.

Особые популяции пациентов

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями не подлежали включению в программу клинических исследований препарата Тецентрик, данные изучения эффективности и безопасности препарата у таких пациентов отсутствуют. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями препарат Тецентрик необходимо применять с осторожностью после оценки потенциального риска и пользы.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата Тецентрик в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с требованиями лечебного учреждения.

Следует строго соблюдать следующие пункты в отношении использования и утилизации шприцев и других острых медицинских предметов:

- никогда не использовать повторно иглы и шприцы;
- все использованные иглы и шприцы следует поместить в контейнер для острых отходов (одноразовый контейнер, устойчивый к прокалыванию).

Влияние на способность к управлению автотранспортом и механизмами

Влияние препарата Тецентрик на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в картонной пачке для защиты от света, в недоступном для детей месте при температуре 2-8°C. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

Тецентрик

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Tecentrik>