



გამოყენების ინსტრუქციის ძირითადი საკითხები
ეს საკითხები არ მოიცავს სრულად იმ ინფორმაციას, რომელიც საჭიროა
ტეცენტრიკის უსაფრთხოდ და ეფექტურად გამოყენებისათვის. იხ. სრული
გამოყენების ინსტრუქცია ტეცენტრიკისათვის.

ტეცენტრიკი® (ატეზოლიზუმაბი) ინექცია, ინტრავენური გამოყენებისათვის
საწყისი U.S. დამტკიცება: 2016

ძირითადი უახლესი ცვლილებები

ჩვენებები და გამოყენება, უროთელიალური კარცინომა (1.1) 7/2018
ჩვენებები და გამოყენება, არაწვრილუჯრედული ფილტვის კარცინომა (1.2)
12/2018
ჩვენებები და გამოყენება, სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს (1.3) 3/2019
დოზირება და შეყვანა (2.1, 2.3, 2.4, 2.6) 3/2019
გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები, (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6, 5.7) 12/2018

ჩვენებები და გამოყენება

ტეცენტრიკი არის პროგრამირებული სიკვდილის -ლიგანდის 1 (PD₁ -
L1) მახლოკირებელი ანტიბიოტიკი, რომელიც ნაჩვენებია შემდეგი
მდგომარეობების მქონე პაციენტების სამკურნალოდ:

უროთელიალური კარცინომა

- გამოიყენება ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური
უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ,
რომლებიც
 - არ ექვემდებარებიან ცისპლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიას და
რომელთა სიმსივნე არის PD-L1 ექსპრესიით, (PD-L1 საზღვრება
შეღებულ სიმსივნის მაინფილტრირებელ იმუნური უჯრედებზე (IC),
რომლებიც ფარავნ სიმსივნის მიდამოს $\geq 5\%$ -ს), რაც დადგენილია
FDA-დამტკიცებული სატესტო მეთოდით ან
 - არ ექვემდებარებიან პლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიას
მიუხედავად PD-L1 სტატუსისა, ან
 - აღნიშნებათ დაავადების პროგრესირება რომელიმე პლატინის
შემცველი ქიმიოთერაპიის განმავლობაში ან მის შემდეგ, ან 12 თვის
ფარგლებში ნეოადიუვანტური ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპიიდან
(1.1)

აღნიშნული ჩვენების დადასტურება მოხდა დაჩქარებული წესით სიმსივნის
მკურნალობაზე პასუხის სიხშირისა და პასუხის ხანგრძლივობის საფუძველზე.
განგრძობითი წესით დადასტურება შესაძლოა განხორციელდეს
დამადასტურებელ (კონფირმაციულ) კვლევებში კლინიკური სარგებლის
დადასტურებისა და აღწერის შემდეგ (1.1).

არაწვრილუჯრედული ფილტვის კიბო (NSCLC)

- კომბინაციაში ბევაციზუმაბთან, პაკლიტაქსელთან და კარბოპლატინთან,
როგორც მკურნალობის პირველი ხაზი მეტასტაზური არასქვამოზური

NSCLC -ის კიბოს მქონე იმ პაციენტებისათვის, რომელთაც არა აქვთ EGFR და ALK აბერაციები (1.2)

- NSCLC -ით დაავადებული იმ პაციენტების სამკურნალოდ, რომელთაც აღნიშნათ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის დროს ან მის შემდეგ. პაციენტებს სიმსივნის EGFR და ALK გენომური აბერაციებით უნდა ჰქონდეთ დაავადების პროგრესირება ამ აბერაციებით გამოხატული NSCLC-ის FDA-ს მიერ დადასტურებული მკურნალობის ფონზე. (1.2)

სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბო(TNBC)

პროტეინთან დაკავშირებულ პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში არაოპერაბელური ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს (TNBC) მქონე პაციენტების სამკურნალოდ, რომელთა სიმსივნური ქსოვილს აქვს PD-L1-ს ექსპრესია (PD-L1 –ით ექსპრესირებული სიმსივნის მაინფილტრირებული იმუნური უჯრედები (IC), რომლებიც ფარავენ სიმსივნის მიდამოს $\geq 1\%$), რაც დადგენილია FDA-ს მიერ დამტკიცებული სატესტო მეთოდით. ეს ჩვენება ეფუძნება დაჩქარებული წესით მიღებულ დასტურს, რაც თავის მხრივ ეყრდნობა პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მაჩვენებელს. ამ ჩვენების განგრძობითი დასტური შესაძლებელია იმ კლინიკური სარგებლის აღწერისა და დადასტურების საფუძველზე, რომელიც კონფირმაციულ კვლევაში (ების) არის დაფიქსირებული. (1.3)].

დოზირება და მიღების წესი

მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომა ან უკვე ნამკურნალები NSCLC

- ტეცენტრიკი 1200 მგ ინტრავენურად (IV) 60 წუთის მანძილზე, ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ.

პირველი ხაზის მკურნალობა არასქვამოზური NSCLC დროს

- ტეცენტრიკი 1200 მგ ინტრავენურად (IV) 60 წუთის მანძილზე, შემდეგ ბევაციზუმაბი, პაკლიტაქსელი და კარბოპლატინი, იმავე დღეს, ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ, მაქსიმუმ 4-6 ციკლი. ქიმიოთერაპიის დასრულების შემდეგ ტეცენტრიკი 1200 მგ IV, მის შემდეგ კი ბევაციზუმაბი, 3 კვირაში ერთხელ.

სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს (TNBC) მეტასტაზური ფორმის მკურნალობა

- ტეცენტრიკი 840 მგ ინტრავენურად (IV) 60 წუთის მანძილზე, რასაც მოსდევს 100 მგ/მ² პროტეინთან დაკავშირებული პაკლიტაქსელი. ტეცენტრიკის გადასხმა ხდება 28 დღიანი ციკლის ყოველ პირველ (1) და მე-15 დღეს და პროტეინთან დაკავშირებული პაკლიტაქსელი ყოველ პირველ (1), მე-8 და მე-15 დღეს. თუ პირველი ინფუზია (ტეცენტრიკის) პაციენტმა კარგად აიტანა, შემდგომი ინფუზიების ხანგრძლივობა შეიძლება იყოს 30 წთ (2.2; 2.3).

წამლის ფორმა და დოზა

ინექცია: 840მგ/14მლ (60 მგ/მლ) და 1200 მგ/20 მლ (60 მგ/მლ) ხსნარი ერთი დოზის შემცველ ფლაკონში (3)

წინააღმდეგვენები

არ არის (4).

გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

- იმუნურად განპირობებული პნევმონიტი: მიღება უნდა შეჩერდეს ან სამუდამოდ შეწყდეს პნევმონიტის სიმძიმიდან გამომდინარე. (2.5, 5.1)
- იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი: საჭიროა ღვიძლის ფუნქციების ცვლილებების მონიტორინგი. მიღება უნდა შეჩერდეს ან პერმანენტულად შეწყდეს ტრანსამინაზების ან საერთო ბილირუბინის დონის მომატებიდან გამომდინარე. (2.5, 5.2)
- იმუნურად განპირობებული კოლიტი: მიღება უნდა შეჩერდეს ან პერმანენტულად შეწყდეს კოლიტის სიმძიმიდან გამომდინარე. (2.5, 5.3)
- იმუნურად განპირობებული ენდოკრინოპათიები (2.5, 5.4):
 - ჰიპოფიზიტი: შეჩერდეს ჰიპოფიზიტის სიმძიმიდან გამომდინარე
 - თიროიდული დარღვევები: საჭიროა თიროიდული ფუნქციების ცვლილებების მონიტორინგი. მიღება უნდა შეჩერდეს ჰიპერთირეოზის სიმძიმიდან გამომდინარე.
 - თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა: შეჩერდეს თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის სიმძიმიდან გამომდინარე.
 - 1-ლი ტიპის შაქრიანი დიაბეტი: მიღება შეჩერდეს ჰიპერგლიკემიის სიმძიმიდან გამომდინარე.
- ინფექცია: უნდა შეჩერდეს მძიმე ან სიცოცხლისათვის საშიში ინფექციის დროს. (2.5, 5.6)
- ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია: ინფუზია უნდა შეჩერდეს. შენელებს ან შეწყდეს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის სიმძიმიდან გამომდინარე. (2.5, 5.7)
- ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა: შეიძლება ზიანი მიაყენოს ნაყოფს. რეპროდუქციული ასაკის ქალს უნდა განემარტოს ნაყოფისათვის არსებული პოტენციური რისკი და მიეცეს რჩევა, რომ გამოიყენოს კონტრაცეფციის ეფექტური საშუალება. (5.8, 8.1, 8.3)

გვერდითი რეაქციები

- ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები ($\geq 20\%$) პაციენტებში, რომლებიც მხოლოდ ტეცენტრიკს იღებდნენ, იყო დაღლილობა, გულისრევა, ხველა, ქოშინი, ყაზიობა და მადის დაქვეითება (6.1).
- ყველაზე ხშირი გვერდითირეაქციები ($\geq 20\%$) პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს კომბინაციაში ბევაციზუმბთან, პაკლიტაქსელთან

და კარბოპლატინთან, იყო დადლილობა/ასთენია, ალოპეცია, გულისრევა, დიარეა, ყაზობა, მადის დაქვეითება, ართრალგია, ჰიპერტენზია და პერიფერიული ნეიროპათია. (6.1)

- ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები ($\geq 20\%$) პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს პროტეინთან დაკავშირებულ პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში იყო ალოპეცია, პერიფერიული ნეიროპათიები, დადლილობა, გულისრევა, დიარეა, ანემია, ყაზობა, ხველა, თავის ტკივილი, ნეიტროპენია, ლებინება და მადის დაქვეითება(6.1).

საექვო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეატყობინეთ Genentech -ს ნომერზე 1-888-835-2555 ან FDA-ს ნომერზე 1-800-FDA-1088 ან www.fda.gov/medwatch-ზე.

გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში

ლაქტაცია: ბავშვის ძუძუთი კვება არ შეიძლება. (8.2)

იხ. 17 „ინფორმაცია პაციენტის კონსულტირებისათვის“ და „სამედიცინო გზამკვლევი“.

განახლებული: 3/2019

გამოყენების სრული ინსტრუქცია: სარჩევი*

1. ჩვენებები და გამოყენება

1.1 ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომა

1.2 მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო

1.3 ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბო (Triple-Negative Breast Cancer)

2. დოზირება და შეყვანა

2.1 უროთელიალური კარცინომის და სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტების შერჩევა მკურნალობისთვის

2.2 ტეცენტრიკის რეკომენდებული დოზა ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომის მქონე, ან უკვე ნამკურნალები NSCLC-ის მქონე პაციენტებში

2.3 ტეცენტრიკის რეკომენდებული დოზა პირველი ხაზის მკურნალობისათვის პაციენტებში მეტასტაზური არასქვამოზური NSCLC-ით

2.4 ტეცენტრიკის რეკომენდებული დოზა ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს (TNBC) მქონე პაციენტებში

2.5 დოზის მოდიფიცირება გვერდითი რეაქციებისას

2.6 მომზადება და შეყვანა

3. დოზა და დოზირების ფორმა

4. წინააღმდეგჩვენებები

5. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები

5.1 იმუნურად განპირობებული პნევმონიტი

5.2 იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი

- 5.3 იმუნურად განპირობებული კოლიტი
- 5.4 იმუნურად განპირობებული ენდოკრინოპათიები
- 5.5 სხვა იმუნურად განპირობებული გვერდითი რეაქციები
- 5.6 ინფექცია
- 5.7 ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები
- 5.8 ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა

6. გვერდითი რეაქციები

- 6.1 გამოცდილება კლინიკური კვლევებიდან
- 6.2 იმუნოგენობა

8 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში

- 8.1 ორსულობა
- 8.2 ლაქტაცია
- 8.3 რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები და მამაკაცები
- 8.4 გამოყენება ბავშვებში
- 8.5 გამოყენება ხანდაზმულებში

11 აღწერა

12 კლინიკური ფარმაკოლოგია

- 12.1 მოქმედების მექანიზმი
- 12.3 ფარმაკოკინეტიკა

13 არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია

- 13.1 კანცეროგენობა, მუტაგენობა, ფერტილობის დაქვეითება
- 13.2 ტოქსიურობის და /ან ფარმაკოლოგიის კვლევები ცხოველებზე

14 კლინიკური კვლევები

- 14.1 ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომა
- 14.2 მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო
- 14.3 ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბო

16 მომარაგება/ შენახვა და მოხმარება

17 ინფორმაცია პაციენტის კონსულტირებისათვის

*გამოყენების სრული ინსტრუქციიდან ამოღებული თავები და ქვეთავები ჩამოთვლილი არ არის.

გამოყენების სრული ინსტრუქცია

1 ჩვენებები და გამოყენება

- 1.1 ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომა

ტეცენტრიკი (ატეზოლიზუმაბი) ნაჩვენებია ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ, თუ:

- პაციენტი არ ექვემდებარება ცისპლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიას და თუ პაციენტის სიმსივნე არის PD-L1 ექსპრესიით (PD-L1 –ით მონიშნული სიმსივნის მაინფილტრირებელი იმუნური უჯრედები (IC), რომლებიც ფარავენ სიმსივნის მიდამოს $\geq 5\%$), რაც დადგენილია FDA-დამტკიცებული სატესტო მეთოდით, ან
- არშეესაბამება არცერთ პლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიას PD-L1 სტატუსის მიუხედავად, ან
- აღენიშნებათ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის დროს ან მის შემდეგ, ან ადიუვანტური ან ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპიიდან 12 თვის ფარგლებში.

ეს ჩვენება ეფუძნება დაჩქარებული წესით მიღებულ დასტურს სიმსივნის მკურნალობაზე პასუხის სიხშირისა და ხანგრძლივობის მიხედვით. ამ ჩვენების დასტურის გაგრძელება დამოკიდებულია დამადასტურებელ კვლევებში სარგებელის აღწერასა და დადასტურებაზე. [იხ. კლინიკური კვლევები (14.1)].

1.2 მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო

- ტეცენტრიკი ნაჩვენებია კომბინაციაში ბევაციზუმაბთან, პაკლიტაქსელთან და კარბოპლატინთან, როგორც პირველი ხაზის მკურნალობა მეტასტაზური არასქვამოზური NSCLC -ის კიბოს მქონე იმ პაციენტებისათვის, რომელთაც არა აქვთ EGFR და ALK აბერაციები
- ტეცენტრიკი ნაჩვენებია NSCLC -ით დაავადებული იმ პაციენტების სამკურნალოდ, რომელთაც აღენიშნათ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის დროს ან მის შემდეგ. პაციენტებს სიმსივნის EGFR და ALK გენომური აბერაციებით უნდა ჰქონდეთ დაავადების პროგრესირება ამ აბერაციებით გამოხატული NSCLC-ის სამკურნალოდ განსაზღვრული FDA-ის მიერ დადასტურებული თერაპიული კურსის ფონზე ტეცენტრიკით მკურნალობის დაწყებამდე.

1.3 ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბო

ტეცენტრიკით პროტეინთან დაკავშირებულ პაკლიტაქსელთან ერთად კომბინაციაში ნაჩვენებია ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს (TNBC) მქონე პაციენტებისთვის, რომელთა სიმსივნური ქსოვილზე გამოხატულია PD-L1-ს ექსპრესია (PD-L1 –ით მონიშნული სიმსივნის მაინფილტრირებელი იმუნური უჯრედები (IC), რომლებიც ფარავენ სიმსივნის მიდამოს $\geq 1\%$), რაც დადგენილია FDA-ს მიერ დამტკიცებული სატესტო მეთოდით.

ეს ჩვენება ეფუძნება დაჩქარებული წესით მიღებულ დასტურს, რაც თავის მხრივ ეყრდნობა პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მაჩვენებელს. ამ ჩვენების შემდგომი დასტური ეფუძნება კლინიკური სარგებლის აღწერასა და დადასტურებას, რომელიც მიიღება კონფირმატორული კლინიკური კვლევის (ების) მონაცემებით.

2 დოზირება და მიღების წესი

2.1 უროთელიალური კარცინომის და სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტების შერჩევა მკურნალობისთვის

ცისპლატინის მკურნალობაზე არადაქვემდებარებული, მანამდე არანამ-კურნალები ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტები შეარჩიეთ ტეცენტრიკით მკურნალობისათვის სიმსივნის მაინფილტრირებელ იმუნურ უჯრედებზე PD-L1 ექსპრესიის საფუძველზე. *(იხ. კლინიკური კვლევები (14.1)).*

ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტი შეარჩიეთ ტეცენტრიკის პროტეინთან დაკავშირებულ პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში მკურნალობისათვის სიმსივნის მაინფილტრირებელი იმუნურ უჯრედებზე PD-L1 ექსპრესიის საფუძველზე. *(იხ. კლინიკური კვლევები (14.3)).*

FDA-ს მიერ ლოკალურად გავრცელებულ ან მეტასტაზურ უროთელიალურ კარცინომაში ან სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს ქსოვილში PD-L1 ექსპრესიის დასადგენად დამტკიცებულ ტესტებზე ინფორმაცია შეგიძლიათ იხილოთ გვერდზე: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>

2.2 ტეცენტრიკის რეკომენდებული დოზა ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომის მქონე, ან უკვე ნამკურნალევი NSCLC -ის მქონე პაციენტებში

ტეცენტრიკის რეკომენდებული დოზაა 1200 მგ ინტრავენურად, 60 წუთის მანძილზე, ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვად ტოქსიურობამდე. თუ პირველი ინფუზია პაციენტმა კარგად აიტანა, შემდგომი ინფუზიების ხანგრძლივობა შეიძლება იყოს 30 წთ.

2.3 ტეცენტრიკის რეკომენდებული დოზა პირველი ხაზის მკურნალობისათვის პაციენტებში მეტასტაზური არასქვამოზური NSCLC-ით

ტეცენტრიკის რეკომენდებული დოზაა 1200 მგ ინტრავენურად 60 წუთის მანძილზე, რასაც მოსდევს ბევაციზუმაბი, პაკლიტაქსელი და კარბოპლატინი, ყოველი 21 დღიანი ციკლის 1-ელ დღეს, მაქსიმუმ 4 -6 ქიმიოთერაპიული ციკლის მანძილზე.

თუ ტეცენტრიკის პირველი ინფუზია პაციენტმა კარგად აიტანა, შემდგომი ინფუზიების ხანგრძლივობა შეიძლება იყოს 30 წთ.

ქიმიოთერაპიის დასრულების შემდეგ შეიყვანეთ ტეცენტრიკი 1200 მგ ინტრავენურად, ხოლო შემდეგ ბევაციზუმაბი, ყოველი 21 დღიანი ციკლის 1-ელ დღეს, დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე.

ბევაციზუმაბის, პაკლიტაქსელის და კარბოპლატინის დოზირების შესახებ ინფორმაცია იხილეთ შესაბამის გამოყენების ინსტრუქციებში.

2.4 ტეცენტრიკის რეკომენდებული დოზა ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს (TNBC) მქონე პაციენტებში

ტეცენტრიკის მიღება რეკომენდებულია შემდეგი დოზით: 840 მგ ინტრავენურად (IV) 60 წუთის მანძილზე, რასაც მოსდევს 100 მგ/მ² პროტეინთან დაკავშირებული პაკლიტაქსელი

ტეცენტრიკის გადასხმა ხდება 28 დღიანი ციკლის ყოველ პირველ (1) და მე-15 დღეს და პაკლიტაქსელის (პროტეინთან დაკავშირებული) ყოველ პირველ (1), მე-8 და მე-15 დღეს დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე.

ტეცენტრიკის და პაკლიტაქსელის ინფუზია შეიძლება შევაჩეროთ გამოხატული ტოქსიურობის გამო (იმის მიუხედავად, თუ რომელმა გამოიწვია). თუ პირველი ინფუზია (ტეცენტრიკის) პაციენტმა კარგად აიტანა, შემდგომი ინფუზიების ხანგრძლივობა შეიძლება იყოს 30 წთ. გადასხმამდე გაეცანით პროტეინთან დაკავშირებული პაკლიტაქსელის გამოყენების ინსტრუქციას.

2.5 დოზის მოდიფიკაცია გვერდითი რეაქციების დროს

ტეცენტრიკის დოზის შემცირება რეკომენდებული არ არის. დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაციები მოცემულია ცხრილში 1.

ცხრილი 1. დოზის რეკომენდებული მოდიფიკაცია გვერდითი რეაქციის დროს

გვერდითი რეაქცია	გვერდითი რეაქციის სიმძიმე ¹	დოზის მოდიფიცირება
ჰნეფონიტი [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.1)]	ხარისხი 2	შეაჩერეთ მიღება 1-ელ ხარისხამდე შემცირებამდე ან სრულ ალაგებამდე, მიეცით კორტიკოსტეროიდი დღეში 10 მგ პრედნიზონის ექვივალენტური ან ნაკლები დოზით
	ხარისხი 3 ან 4	სამუდამოდ შეწყვეტა
ჰეპატიტი [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.2)]	AST ან ALT მომატება ნორმის ზედა ზღვრიდან 3-8-ჯერ, ან საერთო ბილირუბინის მომატება 1,5-3 ჯერ ნორმის ზედა ზღვრიდან	შეაჩერეთ მიღება 1-ელ ხარისხამდე შემცირებამდე ან ალაგებამდე, მიეცით კორტიკოსტეროიდი 10 მგ პრედნიზონის ექვივალენტური დღეში ან ნაკლები დოზით
	AST ან ALT ნორმის ზედა ზღვარზე 8 ჯერზე მეტი, ან საერთო ბილირუბინი ნორმის ზედა ზღვრიდან 3-ჯერზე მეტი	სამუდამოდ შეწყვეტა
კოლიტი ან დიარეა [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის	ხარისხი 2 ან 3	შეაჩერეთ მიღება 1-ელ ხარისხამდე შემცირებამდე ან ალაგებამდე.

ზომები (5.3)]		მიეცით კორტიკოსტეროიდი 10 მგ პრედნიზონის ექვივალენტური დღეში ან ნაკლები დოზით
	ხარისხი 4	სამუდამოდ შეწყვეტა
ენდოკრინოპათიები (ჰიპოფიზიტი, თირკმელზედას უკმარისობა, ჰიპერთირეოზი, 1-ლი ტიპის შაქრიანი დიაბეტი) <i>[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.4)]</i>	ხარისხი 2,3 ან 4	შეაჩერეთ მიღება 1-ელ ხარისხამდე შემცირებამდე ან ალაგებამდე, ჰორმონული ჩანაცვლებითი მკურნალობის ფონზე კლინიკურ სტაბილიზაციამდე
სხვა, იმუნურად განპირობებული გვერდითი რეაქციები, ძირითადი ორგანოების ჩართულობით <i>[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.5)]</i>	ხარისხი 3	შეაჩერეთ მიღება 1-ელ ხარისხამდე შემცირებამდე ან ალაგებამდე, მიეცით კორტიკოსტეროიდი 10 მგ პრედნიზონის ექვივალენტური დღეში ან ნაკლები დოზით
	ხარისხი 4	სამუდამოდ შეწყვეტა
ინფექციები <i>[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.6)]</i>	ხარისხი 3 ან 4	შეაჩერეთ მიღება 1-ელ ხარისხამდე შემცირებამდე ან ალაგებამდე,
ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები <i>[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.7)]</i>	ხარისხი 1 ან 2	შეაჩერეთ ინფუზია ან შეამცირეთ მისი სიჩქარე
	ხარისხი 3 ან 4	სამუდამოდ შეწყვეტა
პერსისტირებადი მე-2 ან მე-3 ხარისხის გვერდითი რეაქცია <i>(ენდოკრინოპათიების გარდა)</i>	2 ან 3 ხარისხის გვერდითი რეაქცია, რომელიც არ მცირდება 1 ან 0 ხარისხამდე ტეცენტრიკის ბოლო დოზიდან 12 კვირის შემდეგ	სამუდამოდ შეწყვეტა
კორტიკოსტეროიდის მოხსნის შეუძლებლობა	შეუძლებელია პრედნიზონის (ან ექვივალენტის) დღეში 10 მგ-მდე ან ნაკლებ დოზამდე შემცირება ტეცენტრიკის ბოლო დოზიდან 12 კვირის შემდეგ	სამუდამოდ შეწყვეტა
განმეორებითი 3 ან 4 ხარისხის გვერდითი რეაქცია	განმეორებითი 3 ან 4 ხარისხის (მძიმე ან სიცოცხლისთვის საშიში) გვერდითი რეაქცია	სამუდამოდ შეწყვეტა

¹ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCICTCAE) ვერსია 4.0

2.6 მომზადება და შეყვანა

მომზადება

როდესაც ხსნარი და კონტეინერი ამის საშუალებას იძლევა, გამოყენებამდე ვიზუალურად შეამოწმეთ წამალი, რათა დარწმუნდეთ რომ იგი არ შეიცავს ნაწილაკებს და ფერი არ აქვს შეცვლილი.

არ გამოიყენოთ ფლაკონი, თუ მასში არსებული ხსნარი შემღვრეული ან ფერშეცვლილია, ან მასში მოჩანს ნაწილაკები. არ შეანჯღრიოთ ფლაკონი.

ხსნარი ინფუზიისათვის მოამზადეთ შემდეგნაირად:

- შეარჩიეთ დანიშნული დოზის შესაბამისი ფლაკონი(ები)
- ამოიღეთ ფლაკონიდან 20 მლ ტეცენტრიკი.
- განაზავეთ 250 მლ-იან პოლივინილქლორიდის (PVC), პოლიეთილენის (PE), ან პოლიოლეფინის (PO) საინფუზიო პაკეტში, რომელიც შეიცავს 0.9% საინექციო ნატრიუმის ქლორიდს, USP.
- განაზავეთ მხოლოდ საინექციო 0.9% ნატრიუმის ქლორიდით.
- განზავებული ხსნარი აურიეთ ფრთხილი გადატრიალებით. არ შეანჯღრიოთ.
- ტეცენტრიკის ცარიელი ფლაკონი გაანადგურეთ.

საინფუზიო ხსნარის შენახვა

აღნიშნული პროდუქტი არ შეიცავს კონსერვანტებს.

მისი შეყვანა უნდა მოხდეს დამზადებისთანავე. თუ ტეცენტრიკის საინფუზიოდ მომზადებული ხსნარი მაშინვე არ იქნა გამოყენებული, მისი შენახვა შეიძლება შემდეგი წესების დაცვით:

- ოთახის ტემპერატურაზე არა უმეტეს 6 საათისა დამზადების მომენტიდან. ამ დროში შედის ოთახის ტემპერატურაზე დაყოვნება საინფუზიო პაკეტში და ინფუზიის მიმდინარეობის დრო.

- მაცივარში 2°C–8°C (36°F–46°F) ტემპერატურაზე არა უმეტეს 24 საათისა. არ გაყინოთ.

არ შეანჯღრიოთ.

შეყვანა

პირველი ინფუზიის ხანგრძლივობა უნდა იყოს 60 წუთი. ინფუზია უნდა განხორციელდეს ინტრავენური სტერილური, არაპიროგენული, ცილების შეკავშირების დაბალი უნარის მქონე, შიდა ფილტრიანი ან უფილტრო საინფუზიო სისტემის საშუალებით (ფორების ზომა 0.2–0.22 მიკრონი). თუ პირველი ინფუზია კარგად იქნა გადატანილი, შემდეგი ინფუზიების ხანგრძლივობა შეიძლება შემცირებული იქნას 30 წუთამდე.

არ შეიყვანოთ სხვა წამლები იმავე საინფუზიო სისტემის საშუალებით.

არ შეიყვანოთ ვენაში ნაკადურად ან ბოლუსურად.

3. წამლის დოზა და ფორმა

ინექცია: 840მგ/14მლ (60მგ/მლ) და 1200 მგ/20 მლ (60 მგ/მლ) უფერო ან მოყვითალო ხსნარი ერთჯერადი დოზის შემცველ ფლაკონში.

4.წინააღმდეგვენებები

არ არის.

5 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები

5.1 იმუნურად განპირობებული პნევმონიტი

ტეცენტრიკს შეუძლია გამოიწვიოს იმუნურად განპირობებული პნევმონიტი, ან ფილტვების ინტერსტიციული დაავადება, რომელიც განისაზღვრება, როგორც კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის საჭიროების მქონე დაავადება, და შესაძლოა იყოს ფატალური. მონიტორინგი გაუწიეთ პაციენტებს პნევმონიტის სიმპტომების კუთხით. პაციენტებს ეჭვით პნევმონიტზე, ჩაუტარეთ რადიოგრაფიული გამოკვლევა. მე- 2 ან უფრო მაღალი ხარისხის პნევმონიტის დროს საჭიროა კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა პრედნიზონით დოზით 1- 2 მგ/კგ/დღეში ან მისი ექვივალენტებით, შემდგომში დოზის თანდათან შემცირებით. ტეცენტრიკის შეყვანა უნდა შეჩერდეს ან სამუდამოდ შეწყდეს პნევმონიტის სიმძიმიდან გამომდინარე [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.5)].

კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც ჩართული იყო სხვადასხვა სახის კიბოს მქონე 2616 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ მონოთერაპიას ტეცენტრიკით [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.1)], პნევმონიტი აღენიშნა პაციენტთა 2,5%-ს. მათ შორის იყო 3 ხარისხის (0.6%), 4 ხარისხის (0.1%) და 5 ხარისხის (<0.1%) იმუნურად განპირობებული პნევმონიტის

შემთხვევები. პნევმონიტის დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 3.6თვე (3დღიდან 20.5 თვემდე), ხოლო პნევმონიტის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 1.4 თვე (1 დღიდან 15.1 თვემდე). პნევმონიტი ალაგდა პაციენტთა 67%-ში. პნევმონიტის გამო ტეცენტრიკის შეწყვეტა მოხდა 2616 პაციენტის 0.4%-ში. სისტემურად კორტიკოსტეროიდები დასჭირდა პაციენტთა 1,5%-ს იმ 0.8%-ის ჩათვლით, რომელთაც დასჭირდათ კორტიკოსტეროიდის მაღალი დოზა (პრედნიზონი ≥ 40 მგ დღეში, ან ექვივალენტი) საშუალოდ 4 დღის მანძილზე (1 დღიდან 45 დღემდე), რასაც მოჰყვა კორტიკოსტეროიდის თანდათან მოხსნა.

IMpower150 -კვლევაში ჩართულ ტეცენტრიკით მკურნალობაზე მყოფ 793 პაციენტში პნევმონიტის შემთხვევები იყო 4,5%, მათ შორის იყო 3-4 ხარისხის (1.8%) შემთხვევები. სისტემური კორტიკოსტეროიდები დასჭირდა პაციენტთა 4%-ს, იმ 2.8%-ის ჩათვლით, რომლებიც იღებდნენ კორტიკოსტეროიდის მაღალ დოზას (პრედნიზონი ≥ 40 მგ დღეში, ან ექვივალენტი) საშუალოდ 3 დღის მანძილზე (1-დან 43 დღემდე), რასაც მოჰყვებოდა კორტიკოსტეროიდის თანდათან მოხსნა.

5.2 იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი

ტეცენტრიკმა შეიძლება გამოიწვიოს იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი, რომელიც განისაზღვრება, როგორც კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის საჭიროების მქონე დაავადება. დაფიქსირებულია ფატალური შემთხვევებიც. საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი ჰეპატიტის ნიშნებსა და სიმპტომებზე, ლაბორატორიული გამოკვლევების ჩათვლით, ტეცენტრიკით მკურნალობისას და მკურნალობის დასრულების შემდეგ. ტრანსამინაზების კერძოდ კი ALT, AST მე-2 ხარისხის ან უფრო მეტად მომატებისას, ბილირუბინის თანმხლები მომატებით ან მის გარეშე, უნდა ჩატარდეს კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა პრედნიზონით დოზით 1–2 მგ/კგ/დღეში ან მისი ექვივალენტით, შემდგომში დოზის თანდათან შემცირებით. ტეცენტრიკის შეყვანა უნდა შეჩერდეს ან სამუდამოდ შეწყდეს ჰეპატიტის სიმძიმიდან გამომდინარე [იხ. დოზირება და მიღების წესი (2.5)]. კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც ჩართული იყო სხვადასხვა სახის კიბოს მქონე 2616 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ მონოთერაპიას ტეცენტრიკით [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.1)], ჰეპატიტი აღენიშნა პაციენტთა 9%-ს. მათ შორის იყო 3 ხარისხის (2.3%), 4 ხარისხის (0.6%) და 5 ხარისხის (<0.1%) იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტის შემთხვევები. ჰეპატიტის დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 1.4 თვე (1 დღიდან 25.8 თვემდე), ხოლო ჰეპატიტის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 24 დღე (1 დღიდან 13 თვემდე). ჰეპატიტი ალაგდა პაციენტთა 71%-ში. ჰეპატიტის გამო ტეცენტრიკის შეწყვეტა მოხდა 2616 პაციენტის 0.4%-ში. სისტემურად კორტიკოსტეროიდები დასჭირდა პაციენტთა 2%-ს იმ 1.3%-ის ჩათვლით, რომელთაც დასჭირდათ კორტიკოსტეროიდის მაღალი დოზა საშუალოდ 3 დღის მანძილზე (1 დღიდან 35 დღემდე), რასაც მოჰყვა კორტიკოსტეროიდის თანდათან მოხსნა.

IMpower150 -კვლევაში ჩართულ ტეცენტრიკით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტში ჰეპატიტის შემთხვევები იყო 12.1%, მათ შორის იყო, ასევე, 3-4 ხარისხის (4.0%) შემთხვევები. სისტემური კორტიკოსტეროიდები დასჭირდა პაციენტთა 3.8%-ს, იმ 2.6%-ის ჩათვლით, რომლებიც იღებდნენ

კორტიკოსტეროიდის მაღალ დოზასსაშუალოდ 7 დღის მანძილზე (1-დან 68 დღემდე), რასაც მოჰყვებოდა სტეროიდის თანდათან მოხსნა.

5.3 იმუნურად განპირობებული კოლიტი

ტეცენტრიკმა შეიძლება გამოიწვიოს იმუნურად განპირობებული კოლიტი ან დიარეა, რომელიც განისაზღვრება, როგორც კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის საჭიროების მქონე დაავადება. საჭიროა პაციენტთა მონიტორინგი დიარეისა და კოლიტის ნიშნებსა და სიმპტომებზე. ტეცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს მე-2 ან მე-3 ხარისხის დიარეის ან კოლიტის დროს. თუ სიმპტომები გრძელდება 5 დღეზე მეტხანს, ან რეციდივირებს, საჭიროა კორტიკოსტეროიდებით, კერძოდ კი პრედნიზონით (ან მისი ექვივალენტით) მკურნალობა დოზით 1-2 მგ/კგ დღეში, შემდეგ თანდათან მოხსნით მე-2 ხარისხის დიარეის ან კოლიტის დროს. ტეცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს ან სამუდამოდ შეწყდეს სიმძიმიდან გამომდინარე [იხ. დოზირება და მიღების წესი (2.5) და გვერდითი რეაქციები (6.1)].

კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც ჩართული იყო სხვადასხვა სახის კიბოს მქონე 2616 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ მონოთერაპიას ტეცენტრიკით [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.1)], დიარეა ან კოლიტი აღენიშნა პაციენტთა 20%-ს, მათ შორის იყო მე-3 ხარისხის მოვლენები (1.4%). დიარეის ან კოლიტის დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 1.5 თვე (1 დღიდან 41 თვემდე). დიარეა და კოლიტი ალაგდა პაციენტთა 85%-ში. დიარეის ან კოლიტის გამო ტეცენტრიკის შეწყვეტა მოხდა 2616 პაციენტთა 0.2%-ში. სისტემურად კორტიკოსტეროიდები დასჭირდა პაციენტთა 1.1%-ს, ხოლო 0.4%-ს დასჭირდათ კორტიკოსტეროიდის მაღალი დოზა საშუალოდ 3 დღის (1 დღიდან 11 დღემდე) მანძილზე, რასაც მოჰყვავდა კორტიკოსტეროიდის თანდათან მოხსნა.

IMpower150 - კვლევაში ჩართული ტეცენტრიკით მკურნალობაზე მყოფ 793 პაციენტში დიარეის ან კოლიტის შემთხვევები იყო 27%, მათ შორის იყო ასევე 3-4 ხარისხის (4.3%) შემთხვევები. სისტემური კორტიკოსტეროიდები დასჭირდა პაციენტთა 4.5%-ს, ხოლო 3.2% იღებდნენ კორტიკოსტეროიდის მაღალ დოზას საშუალოდ 5 დღის (1 დღიდან 103 დღემდე) მანძილზე, რასაც მოჰყვებოდა კორტიკოსტეროიდის თანდათან მოხსნა.

5.4 იმუნურად განპირობებული ენდოკრინოპათიები

ტეცენტრიკმა შეიძლება გამოიწვიოს იმუნურად განპირობებული ენდოკრინოპათიები, როგორცაა თიროიდული დარღვევები, თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა და შაქრიანი დიაბეტი, დიაბეტური კეტოაციდოზის ჩათვლით, ასევე, ჰიპოფიზიტი/ჰიპოპიტუიტარიზმი.

თიროიდული დარღვევები: საჭიროა თიროიდული ფუნქციის მონიტორინგი ტეცენტრიკით მკურნალობის დაწყებამდე და პერიოდულად მკურნალობის პროცესში. კლინიკური ჩვენებების არსებობისას დაიწყეთ ჰიპერთირეოზის მკურნალობა ან ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპია. განაგრძეთ ტეცენტრიკი ჰიპოთირეოზის დროს და შეაჩერეთ ჰიპერთირეოზის დროს სიმძიმიდან გამომდინარე [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.5)].

კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც ჩართული იყო 2616 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.1)], ჰიპოთირეოზი გამოუვლინდა პაციენტთა 4.6%-ს და 3.8%-ს პაციენტებისა დასჭირდა ჰორმონით ჩანაცვლებითი მკურნალობა. ჰიპერთირეოზი გამოუვლინდა პაციენტთა 1.6%-ს. ერთ პაციენტს აღენიშნა მწვავე თირეოიდიტი.

IMpower150 -კვლევაში ჩართულ ტეცენტრიკის მიმღებ 793 პაციენტში ჰიპოთირეოზის შემთხვევები იყო 11.3%, და პაციენტების 8.6%-ს სჭირდებოდა ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპია. ჰიპერთირეოზი დაფიქსირდა პაციენტთა 3.4%-ში, ხოლო 0.1% განუვითარდა თირეოიდიტი.

თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა: საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის კლინიკურ ნიშნებსა და სიმპტომებზე. თირკმელზედა ჯირკვლის მე-2 ან უფრო მაღალი ხარისხის სიმპტომური უკმარისობისას უნდა დაიწყოს მკურნალობა პრედნიზონით დოზით 1–2 მგ/კგ დღეში, ან მისი ექვივალენტით, სტეროიდის შემდგომი ეტაპობრივი მოხსნით და საჭიროებისას ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპიის დაწყებით. ტეცენტრიკის შეჩერება ან შეწყვეტა უნდა მოხდეს სიმძიმიდან გამომდინარე [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.5)].

კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც ჩართული იყო 2616 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ მონოთერაპიას ტეცენტრიკით, თირკმელზედას უკმარისობა აღენიშნა პაციენტთა 0.4%-ს, მათ შორის იყო მე-3 ხარისხის მოვლენები (<0.1%). დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 5.7 თვე (3 დღიდან 19 თვემდე). თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის ხანგრძლივობის განსასაზღვრად მონაცემები იყო არასაკმარისი. თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა ალაგდა პაციენტთა 27%-ში. სისტემური კორტიკოსტეროიდები დასჭირდა 2616 პაციენტის 0.3%-ს, მათ შორის 0.1%-ს დასჭირდა კორტიკოსტეროიდის მაღალი დოზა. თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის შემთხვევები ტეცენტრიკით მკურნალობაზე მყოფ 793 პაციენტში IMpower150 -კვლევაში იყო 0.8%.

1-ლი ტიპის შაქრიანი დიაბეტი: საჭიროა პაციენტთა მონიტორინგი ჰიპერგლიკემიაზე და დიაბეტის სხვა კლინიკურ ნიშნებსა და სიმპტომებზე. კლინიკური ჩვენების შემთხვევაში უნდა დაიწყოს მკურნალობა ინსულინით. ტეცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს სიმძიმის საფუძველზე [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.5)].

კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც ჩართული იყო 2616 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ მონოთერაპიას ტეცენტრიკით, 1-ლი ტიპის შაქრიანი დიაბეტი აღენიშნა პაციენტთა <0.1%-ს. ინსულინი დასჭირდა ერთ პაციენტს.

ახლადგამოვლენილი 1-ლი ტიპის შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევები ტეცენტრიკით მკურნალობაზე მყოფ 698 პაციენტში IMpower150 -კვლევაში იყო 0.1%.

ჰიპოფიზიტი: მე-2 ან მეტი ხარისხის ჰიპოფიზიტის დროს საჭიროა პრედნიზონის დაწყება დოზით 1-2 მგ/კგ დღეში, ან მისი ექვივალენტი, დოზის შემდგომი

ეტაპობრივი კლებით და საჭიროებისამებრ ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპიის დაწყებით. ტეცენტრიკის შეჩერება უნდა მოხდეს სიმძიმიდან გამომდინარე [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.5)].

კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც ჩართული იყო 2616 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ მონოთერაპიას ტეცენტრიკით, მე-2 ხარისხის ჰიპოფიზიტი აღენიშნა პაციენტთა < 0.1%-ს.

IMpower150 - კვლევაში ჩართულ ტეცენტრიკით მკურნალობაზე მყოფ 793 პაციენტში ჰიპოფიზიტის შემთხვევები იყო 0.4%, მათ შორის მე-2 ხარისხის (0.1%) და მე-3 ხარისხის (0.1%) მოვლენები.

5.5 სხვა იმუნური გვერდითი მოვლენები

ტეცენტრიკმა შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე ან ფატალური **იმუნური გვერდითი მოვლენები**, რომლებმაც შეიძლება მოიცვან ორგანოთა ნებისმიერი სისტემა. ჩვეულებრივ, **იმუნური გვერდითი მოვლენები**, აღმოცენდება ტეცენტრიკით მკურნალობის პერიოდში, თუმცა, შეიძლება ისინი გამოვლინდეს ტეცენტრიკის მიღების შეწყვეტის მერეც.

მე-2 ხარისხის სიმძიმის **იმუნური გვერდითი მოვლენების** შემთხვევაში, გამორიცხეთ მდგომარეობის სხვა მიზეზები და კლინიკური ჩვენების თანახმად დაიწყეთ კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა. მძიმე (3-4 ხარისხის) გვერდითი რეაქციების შემთხვევაში მიეცით პაციენტს კორტიკოსტეროიდი, კერძოდ პრედნიზონი 1-2 მგ/კგ დღეში, ან მისი ექვივალენტი, შემდგომი ეტაპობრივი მოხსნით. რეაქციის სიმძიმიდან გამომდინარე შეაჩერეთ ან სამუდამოდ შეწყვიტეთ ტეცენტრიკის გამოყენება [იხ. დოზირება და შეყვანა(2.5)].

თუ რომელიმე **იმუნურ გვერდით მოვლენასთან** ერთად გამოვლინდა უვეიტი, ჩაატარეთ გამოკვლევა ვოგტ-კოიანაგი-ჰარადას სინდრომზე, რომელიც გამოვლინდა ამ ჯგუფის სხვა მედიკამენტების გამოყენებისას და რომელიც საჭიროებს სისტემური სტეროიდებით მკურნალობას მხედველობის პერმანენტული დაკარგვის რისკის შემცირების მიზნით.

ჩამოთვლილი კლინიკურად მნიშვნელოვანი, **იმუნური გვერდითი მოვლენები** აღმოცენდა ტეცენტრიკის მიმღებ 2616 პაციენტების შემთხვევათა <1% -შიან, ასევე, ამ ჯგუფის სხვა პრეპარატების ფონზეც [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.1)], ეს გვერდითი რეაქციებია:

კარდიალური: მიოკარდიტი

დერმატოლოგიური: ბულოზური დერმატიტი, პემფიგოიდი, მულტიფორმული ერითემა, სტივენს ჯონსონის სინდრომი (SJS)/ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი (TEN).

გასტროინტესტინური: პანკრეატიტი, შრატის ამილაზის და ლიპაზის დონის მომატების ჩათვლით

ზოგადი: სისტემური ანთებითი პასუხის სინდრომი, ჰისტოციტური მანეკროზებელი ლიმფადენიტი

ჰემატოლოგიური: აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია, იმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურა

ძვალ-კუნთოვანი: მიოზიტი, რაბდომიოლიზი

ნევროლოგიური: გიენ-ბარეს სინდრომი, მიასტენიური სინდრომი/მიასტენია, დემიელინიზაცია, იმუნურად განპირობებული მენინგოენცეფალიტი, ასეპტიური მენინგიტი, ენცეფალიტი, სახის და განმზიდველი ნერვის პარეზი, რევმატული პოლიმიალგია, აუტოიმუნური ნეიროპათია, ფიგტ-კოიანაგი-ჰარადას სინდრომი.

ოფტალმოლოგიური: უვეიტი, ირიტი.

თირკმლის: ნეფროზულისინდრომი, ნეფრიტი

ვასკულური: ვასკულიტი.

5.6 ინფექციები

ტეცენტრიკმა შესაძლოა გამოიწვიოს მძიმე ინფექციები, მათ შორის ფატალური შემთხვევებიც. საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი ინფექციის სიმპტომებსა და ნიშნებზე. მე-3 ხარისხის სიმძიმის ან უფრო მძიმე ინფექციებისას შეაჩერეთ ტეცენტრიკი და განაახლეთ მისით მკურნალობა მხოლოდ კლინიკური სტაბილიზაციის შემდეგ [იხ. დოზირება და შეყვანა(2.5) და გვერდითი რეაქციები(6.1)].

კლინიკურ კვლევებში ჩართული, სხვადასხვა სახის კიბოს მქონე 2616 პაციენტში, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს (იხ. გვერდითი რეაქციები(6.1)), ინფექციები დაფიქსირდა პაციენტთა 42%, მათ შორის 3 ხარისხის (8.7%), 4 ხარისხის(1.5%), და 5 ხარისხის (1%). უროთელიალური კარცინომით დაავადებულ პაციენტებს შორის ყველაზე ხშირი 3 ხარისხის ან უფრო მძიმე ინფექცია იყო საშარდე გზების ინფექცია, რომელიც ჰქონდა პაციენტთა 6.5%. NSCLC მქონე პაციენტებში ყველაზე ხშირი 3 ხარისხის ან უფრო მძიმე ინფექცია იყო პნევმონია, რომელიც ჰქონდა პაციენტთა 3.8%.

ინფექციების შემთხვევები ტეცენტრიკის მიმღებ 793 პაციენტში IMpower150 იყო 50.1%, 3 ხარისხის (12%), 4 ხარისხის (1.9%), და 5 ხარისხის (0.4%) ჩათვლით. ყველაზე ხშირი 3 ხარისხის ინფექცია იყო პნევმონია, რომელიც ჰქონდა პაციენტთა 4.8%.

5.7 ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

ტეცენტრიკმა შესაძლოა გამოიწვიოს მძიმე ან სიცოცხლისთვის საშიში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები. საჭიროა პაციენტთა მონიტორინგი ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის სიმპტომებსა და ნიშნებზე. შეაჩერეთ, შეანელეთ ან პერმანენტულად შეწყვიტეთ ტეცენტრიკის ინფუზია რეაქციის სიმპტომიდან გამომდინარე [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.5)]. ინფუზიასთან დაკავშირებული 1 და 2 ხარისხის რეაქციების შემთხვევაში, მომდევნო ინფუზიების წინ უნდა ჩატარდეს პრემედიკაცია.

კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც მონაწილეობდა სხვადასხვა სახის კიბოს მქონე 2616 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ მონოთერაპიას ტეცენტრიკით [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.1)], ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები აღენიშნა პაციენტთა 1.3%-ს, 3 ხარისხის რეაქციის ჩათვლით (0.2%). ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების შემთხვევები ტეცენტრიკის მიმღებ 793 პაციენტში IMpower150-ში იყო 3.8%, 3-4 ხარისხის ჩათვლით (0.8%).

5.8 ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა

მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე, ორსულ ქალებში ტეცენტრიკის შეყვანისას მან შესაძლოა ზიანი მიაყენოს ნაყოფს. არ არსებობს მონაცემები ტეცენტრიკის ორსული ქალების მიერ გამოყენების შესახებ. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ PD-L1/PD-1 გზის ინჰიბირებამ შეიძლება გამოიწვიოს განვითარებადი ნაყოფის იმუნურად განპირობებული სიკვდილი და მოცილება.

ტეცენტრიკით მკურნალობის დაწყებამდე, საჭიროა დარწმუნება, რომ რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალი არ არის ორსულად. რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალებს უნდა აეხსნათ, რომ არსებობს ნაყოფზე ზემოქმედების პოტენციური რისკი. რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალებს უნდა მიეცეთ რჩევა, რომ ტეცენტრიკით მკურნალობის პროცესში და მისი ბოლო დოზის მიღებიდან კიდევ 5 თვის მანძილზე გამოიყენონ მაღალეფექტური კონტრაცეფცია [იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.1, 8.3)].

6. გვერდითი რეაქციები

ჩამოთვლილი გვერდითი რეაქციები ინსტრუქციის მომდევნო ნაწილებში უფრო დეტალურადაა აღწერილი:

- იმუნური პნევმონიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1)]
- იმუნურიჰეპატიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.2)]
- იმუნური კოლიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.3)]
- იმუნური ენდოკრინოპათიები [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.4)]
- სხვა იმუნური გვერდითი რეაქციები [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)]
- ინფექციები [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.6)]
- ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.7)]

6.1 კლინიკური კვლევებიდან მიღებული გამოცდილება

იმის გამო, რომ კლინიკური კვლევების ჩატარების პირობები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისაგან, ერთი წამლის კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირებული გვერდითი რეაქციები არ შეიძლება პირდაპირ შედარდეს სხვა წამლის კლინიკურ კვლევაში დაფიქსირებულ გვერდით რეაქციებს და შესაძლოა არ ასახავდეს პრაქტიკაში გამოვლენილ რეაქციებს.

თავში „გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები“ აღწერილი მონაცემები მიღებულია ტეცენტრიკის შემდეგი კვლევებიდან: ორი რანდომიზებული, კონტროლირებული 2616 პაციენტის მონაწილეობით ჩატარებული კვლევა, სადაც ხდებოდა მონოთერაპია ტეცენტრიკით (POPLAR,OAK)და ოთხი ღია, ერთჯგუფიანი კვლევა (PCD4989გ,IMvigor210,BIRCH,FIR), სადაც ჩართული იყო 524 პაციენტი მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომით, 1636 პაციენტი მეტასტაზური NSCLC-ით, და 456 პაციენტი სხვა სიმსივნეებით, ან კომბინაციაში პაკლიტაქსელთან და კარბოპლატინთან ბევაციზუმაბით ან მის გარეშე მკურნალობაზე მყოფი 793პაციენტი მეტასტაზური, არასქვამოზური NSCLCერთი რანდომიზებული, ღია, აქტიურად კონტროლირებულ კვლევაში(IMpower150).ტეცენტრიკის შეყვანა ხდებოდა დოზით 1200 მგ ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში, ყველა კვლევაში PCD4989გ გარდა.2616ტეცენტრიკით მონოთერაპიის მიმღები პაციენტიდან 36% მკურნალობდა 6 თვეზე დიდხანს, ხოლო 20% 12 თვეზე დიდხანს. იმ 393 პაციენტიდან, რომლებიც ტეცენტრიკს იღებდნენ ბევაციზუმაბთან, პაკლიტაქსელთან და კარბოპლატინთან ერთად და იმ 400 პაციენტიდან, რომლებიც ირებდნენ ტეცენტრიკს კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან ერთად IMpower150-ში, 65%და 54%, შესაბამისად, იღებდა ტეცენტრიკს 6 თვეზე დიდხანს, ხოლო 36%და28%, შესაბამისად კი 12 თვეზე დიდხანს.

წინამდებარე ნაწილში მოყვანილი მონაცემები მიღებულია ერთი ღია, ერთჯგუფიანი, მრავალკოჰორტიანი კვლევიდან (IMvigor210)და ორი რანდომიზებული ღია, აქტიურად კონტროლირებადი კვლევიდან (OAKდა IMpower150) სადაც ტეცენტრიკი ეძლეოდა 429 პაციენტს ლოკალურად გავრცელებული და მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომით და 1002 პაციენტს მეტასტაზური NSCLC-ით. ამ კვლევებში ტეცენტრიკი პაციენტებს უკეთდებოდა დოზით 1200 მგ ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში. ამ თავში, ასევე, მოყვანილია მონაცემები, რომელიც მიღებულია რანდომიზებული, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევიდან (IMpassion130) ; კვლევაში ჩართული იყო მეტასტაზური TNBC -ის მქონე 452 პაციენტი, რომელთა

შემთხვევაშიც ტეცენტრიკის მიღება (დოზით: 840 მგ ინტრავენურად ყოველ 2 კვირაში ერთჯერ) ხდებოდა პროტეინთან დაკავშირებული პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში.

ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომა

ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტები, რომლებიც არ ექვემდებარებიან ცისპლატინის დანიშვნას

ტეცენტრიკის უსაფრთხოება შესწავლილი იქნა კვლევაში IMvigor210(კოჰორტა I), რომელიც იყო მულტიცენტრული, ღია, ერთჯგუფიანი კვლევა და მოიცავდა 119 პაციენტს ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომით, რომლებიც არ ექვემდებარებოდნენ ცისპლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიას და ადრე არ იყვნენ ნამკურნალევი, ან აღენიშნათ დაავადების პროგრესირება ნეოადიუვანტური ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპიიდან 12 თვის განმავლობაში [იხ. კლინიკური კვლევები (14.1)]. პაციენტები იღებდნენ ტეცენტრიკს დოზით 1200 მგ ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე.

მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 15 კვირა (0-87 კვირა). ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები ($\geq 20\%$) იყო: დაღლილობა (52%), მადის დაქვეითება (24%), დიარეა (24%) და გულისრევა (22%). ყველაზე ხშირი მე-3-მე-4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები ($\geq 2\%$) იყო დაღლილობა, საშარდე გზების ინფექცია, ანემია, დიარეა, სისხლში კრეატინინის მომატება, ნაწლავთა გაუვალობა, ALT მომატება, ჰიპონატრემია, მადის დაქვეითება, სეფსისი, ზურგის/კისრის ტკივილი, თირკმლის თუნქების დარღვევა და ჰიპოტენზია.

ტეცენტრიკით მკურნალობაზე მყოფ ხუთ (4.2%) პაციენტს აღენიშნა ერთ-ერთი ხუთი მოვლენიდან, რამაც გამოიწვია სიკვდილი: სეფსისი, მიოკარდიუმის ინფარქტი, გულის მუშაობის დარღვევა, სუნთქვის უკმარისობა ან რესპირატორული დისტრესი. კიდევ ერთ პაციენტს (0.8%) განუვითარდა ფატალური ჰერპესული მენინგოენცეფალიტი და დაავადების პროგრესირება. ტეცენტრიკის შეჩერება გვერდითი რეაქციების გამო მოხდა პაციენტთა 4.2%-ში. ტეცენტრიკის შეჩერება გამოიწვია შემდეგმა გვერდითმა რეაქციებმა: დიარეა/კოლიტი (1.7%), დაღლილობა (0.8%), მომატებული მგრძობელობა (0.8%), ქოშინი (0.8%). გვერდითი რეაქციები, რომლებმაც გამოიწვია ტეცენტრიკის შეწყვეტა აღინიშნა 35%-ში, მათ შორის ყველაზე ხშირი ($\geq 1\%$) იყო: ნაწლავთა გაუვალობა, დაღლილობა, დიარეა, საშარდე გზების ინფექცია, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია, ხველა, მუცლის ტკივილი, პერიფერიული შეშუპება, ცხელება, სასუნთქი გზების ინფექცია, ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია, კრეატინინის მომატება, მადის დაქვეითება, ჰიპონატრემია, ზურგის ტკივილი, ქავილი, ვენური თრომბოემბოლიზმი. სერიოზული გვერდითი რეაქციები ჰქონდა პაციენტთა 37%, მათ შორის ყველაზე ხშირი ($\geq 2\%$) იყო დიარეა, ნაწლავთა გაუვალობა, სეფსისი, თირკმლის მწვავე დაზიანება და თირკმლის უკმარისობა.

ცხრილში 2 შეჯამებულია ის გვერდითი რეაქციები, რომლებიც აღენიშნა პაციენტთა $\geq 10\%$ -ს, ხოლო ცხრილში 3 შეჯამებულია 3-4 ხარისხის ის ლაბორატორიული

დარღვევები, რომლებიც აღენიშნა პაციენტთა $\geq 1\%$ -ს, ტეცენტრიკით მკურნალობისას კვლევაში IMvigor210(კოჰორტა1).

ცხრილი 2. გვერდითი რეაქციები უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტთა $\geq 10\%$ -ში IMvigor210-ში (კოჰორტა1)

ტეცენტრიკი N=119		
გვერდითი რეაქციები	ყველა ხარისხი (%)	ხარისხი 3-4 (%)
ზოგადი		
დაღლილობა ¹	52	8
პერიფერიული შეშუპება ²	17	2
ცხელება	14	0.8
გასტროინტესტინური		
დიარეა ³	24	5
გულისრევა	22	2
ღებინება	16	0.8
ყაბზობა	15	2
მუცლის ტკივილი ⁴	15	0.8
მეტაბოლიზმის და ნუტრიციული დარღვევები		
მადის დაქვეითება ⁵	24	3
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები		
ზურგის/კისრის ტკივილი	18	3
ართრალგია	13	0
კანის და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები		
გამონაყარი ⁶	18	0.8
ქავილი	17	0.8
ინფექციები		
საშარდე გზების ინფექცია ⁷	17	5
სუნთქვის, თორაკალური და შუასაყრის დარღვევები		
ქოშინი ⁸	14	0
ხველა ⁹	12	0

- 1 მოიცავს: დაღლილობა, ასთენია, ძილიანობა, სისუსტე
- 2 მოიცავს: პერიფერიული შეშუპება, სკროტუმის შეშუპება, ლომფოედემა, შეშუპება
- 3 მოიცავს: დიარეა, კოლიტი, ნაწლავთა ხშირი მოქმედება, აუტოიმუნური კოლიტი
- 4 მოიცავს: მუცლის ტკივილი, ეპიგასტრალური ტკივილი, მუცლის ქვედა ნაწილის ტკივილი, გვერდის ტკივილი

- 5 მოიცავს: მადის დაქვეითება და ადრე დანაყრება
- 6 მოიცავს: გამონაყარი, დერმატიტი, აკნეფორმული დერმატიტი, მაკულურ-პაპულური გამონაყარი, ერითემული გამონაყარი, მაკულური გამონაყარი, პაპულური გამონაყარი
- 7 მოიცავს: საშარდე გზების ინფექცია, საშარდე გზების ბაქტერიული ინფექცია, ცისტიტი და უროსეფსისი
- 8 მოიცავს: ხველა და პროდუქტიული ხველა
- 9 მოიცავს: ქოშინი და დატვირთვისას ქოშინი

ცხრილი 3: მე-3-მე-4 ხარისხის ლაბორატორიული დარღვევები უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტების > 1% IMvigor210-ში (კოჰორტა1)

ლაბორატორიული ტესტი	ხარისხი 3-4 (%)
ბიოქიმია	
ჰიპონატრემია	15
ჰიპერგლიკემია	10
მაღალი ტუტე ფოსფატაზა	7
მაღალი კრეატინინი	5
ჰიპოფოსფატემია	4
მაღალი ALT	4
მაღალი AST	4
ჰიპერკალემია	3
ჰიპერმაგნემია	3
ჰიპერბილირუბინემია	3
ჰემატოლოგია	
ლიმფოპენია	9
ანემია	7

ადრე ნამკურნალები ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომა

ტეცენტრიკის უსაფრთხოება შესწავლილი იქნა კვლევაში Imvigor210(კოჰორტა 2),რომელიც არის მულტიცენტრული, ღია, ერთჯგუფიანი კვლევა, სადაც მონაწილეობდა 310 პაციენტი ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომით, რომელთაც ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება პლატინის ერთი შემცველი ქიმიოთერაპიის დროს ან მის შემდეგ მაინც, ან რომელთაც ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ნეოადიუვანტური ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპიიდან 12 თვის განმავლობაში

[იხ. კლინიკური კვლევები (14.1)].პაციენტები იღებდნენ ტეცენტრიკს დოზით 1200 მგ ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე ან დაავადების რადიოგრაფიულად დადასტურებულ ან კლინიკურ პროგრესირებამდე. მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა იყო

12.3 კვირა (0.1-46 კვირა).

ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები ($\geq 20\%$) იყო დაღლილობა (52%), მადის დაქვეითება (26%), გულისრევა (25%), საშარდე გზების ინფექცია (22%), ცხელება (21%), და ყაბზობა (21%). ყველაზე ხშირი 3-4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები ($\geq 2\%$) იყო: საშარდე გზების ინფექცია, ანემია, დაღლილობა, დეჰიდრატაცია, შარდის შეკავება, ჰემატურია, ქოშინი, თირკმლების მწვავე დაზიანება, მუცლის ტკივილი, ვენური თრომბოემბოლიზმი, სეფსისი და პნევმონია.

სამ პაციენტს(1%) აღენიშნა შემდეგი ფატალური გვერდითი ეფექტი: სეფსისი, პნევმონიტი, ნაწლავთა გაუვალობა. ტეცენტრიკის შეჩერება გვერდითი ეფექტების გამო მოხდა პაციენტთა 3.2%(10/310). სეფსისის მიზეზით შეჩერება მოხდა პაციენტთა 0.6%(2/310). ტეცენტრიკის შეჩერების განმაპირობებელი გვერდითი ეფექტები ჰქონდა პაციენტთა 27%-ს; მათ შორის ყველაზე ხშირი იყო ($>1\%$) ღვიძლის ფერმენტების მომატება, საშარდე გზების ინფექცია, დიარეა, დაღლილობა, კონფუზიური მდგომარეობა, შარდის შეკავება, ცხელება, ქოშინი, ვენური თრომბოემბოლიზმი და პნევმონიტი. სერიოზული გვერდითი რეაქციები დაფიქსირდა პაციენტთა 45%-ში. ყველაზე ხშირი სერიოზული გვერდითი მოვლენები იყო ($>2\%$) საშარდე გზების ინფექცია, ჰემატურია, თირკმლის მწვავე დაზიანება, ნაწლავთა გაუვალობა, ცხელება, ვენური თრომბოემბოლიზმი, შარდის შეკავება, პნევმონია, ქოშინი, მუცლის ტკივილი, სეფსისი და კონფუზიური მდგომარეობა.

ცხრილში 4 შეჯამებულია გვერდითი რეაქციები, რომლებიც გამოვლინდა პაციენტთა $\geq 10\%$ -ში, ხოლო ცხრილში 5 შეჯამებულია 3-4 ხარისხის ლაბორატორიული დარღვევები, რომლებიც გამოვლინდა პაციენტთა $\geq 1\%$ -ში ტეცენტრიკის ფონზე კვლევაში IMvigor210 (კოჰორტა2).

ცხრილი 4 გვერდითი რეაქციები, რომლებიც გამოვლინდა უროთელალური კარცინომის მქონე პაციენტთა $\geq 10\%$ -ში, IMvigor210(კოჰორტა2).

გვერდითი რეაქციები	ტეცენტრიკი N=310	
	ყველა ხარისხი (%)	ხარისხი 3-4 (%)
გასტროინტესტინური		
გულისრევა	25	2
ყაბზობა	21	0.3
დიარეა	18	1
მუცლის ტკივილი	17	4
გულისრევა	17	1
ზოგადი		
დაღლილობა	52	6
ცხელება	21	1
პერიფერიული შეშუპება	18	1

ინფექციები		
საშარდე გზების ინფექცია	22	9
მეტაბოლიზმის და ნუტრიციული დარღვევები		
მადის დაქვეითება	26	1
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები		
ზურგის/კისრის ტკივილი	15	2
ართრალგია	14	1
თირკმლის და საშარდე სისტემის დარღვევები		
ჰემატურია	14	3
სუნთქვის, თორაკალური და შუასაყრის დარღვევები		
ქოშინი	16	4
ხველა	14	0.3
კანის და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები		
გამონაყარი	15	0.3
ქავილი	13	0.3

ცხრილი 5: მე-3-მე-4 ხარისხის ლაბორატორიული დარღვევები უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტების > 1% IMvigor210(კოჰორტა2).

ლაბორატორიული ტესტი	ხარისხი 3-4 (%)
ბიოქიმია	
ჰიპონატრიემია	10
ჰიპერგლიკემია	5
მაღალი ტუტე ფოსფატაზა	4
მაღალი კრეატინინი	3
მაღალი ALT	2
მაღალი AST	2
ჰიპოალბუმინემია	1
ჰემატოლოგია	
ლიმფოპენია	10
ანემია	8

მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო NSCLC

მეტასტაზური არასქვამოზური NSCLC

ტეცენტრიკის უსაფრთხოება ბევაციზუმაბთან, პაკლიტაქსელთან დაკარბოპლატინთან ერთად გამოყენებისას შესწავლილი იქნა IMpower150-ში, რომელიც იყო მულტიცენტრული, საერთაშორისო, რანდომიზებული, ღია კვლევა, სადაც ქიმიოთერაპიით არანამკურნალევი 393 პაციენტი მეტასტაზური არასქვამოზური NSCLC-ით, იღებდა ტეცენტრიკს 1200 მგ, ბევაციზუმაბთან 15 მგ/კგ, პაკლიტაქსელთან 175მგ/მ² ან 200მგ/მ² და კარბოპლატინთან AUC 6 მგ/მლ/წთ ერთად, ყოველ 3 კვირაში, მაქსიმუმ 4-6 ციკლის მანძილზე, შემდეგ კი ტეცენტრიკს 1200 მგ ბევაციზუმაბთან 15 მგ/კგ ერთად, ყოველ სამ კვირაში დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე [იხ. კლინიკური კვლევები (14.2)].

ტეცენტრიკის მიღების საშუალო ხანგრძლივობა იყო 8.3 თვე იმ პაციენტებში, რომლებიც ტეცენტრიკს იღებდნენ ბევაციზუმაბთან, პაკლიტაქსელთან და კარბოპლატინთან ერთად. ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები ($\geq 20\%$) ტეცენტრიკის ბევაციზუმაბთან, პაკლიტაქსელთან და კარბოპლატინთან ერთად მიმღებ პაციენტებში იყო დაღლილობა/ასთენია (50%), ალოპეცია (48%), გულისრევა (39%), დიარეა (32%), ყაზობა (30%), მადის დაქვეითება (29%), ართრალგია (26%), ჰიპერტენზია (25%) და პერიფერიული ნეიროპათია (24%). ყველაზე ხშირი 3-4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები ($\geq 2\%$) ტეცენტრიკის მიმღებ პაციენტებში იყო დაღლილობა/ასთენია, ჰიპერტენზია, ფებრილური ნეიტროპენია, დიარეა, პნევმონია, გულისრევა, მადის დაქვეითება, დეჰიდრატაცია, ფილტვის ემბოლიზმი.

ტეცენტრიკის შეჩერება გვერდითი რეაქციების გამო მოხდა პაციენტთა 15%-ში; ამის მიზეზი ყველაზე ხშირად იყო პნევმონიტი (1.8%). ტეცენტრიკის შეწყვეტა გამოიწვია გვერდითმა რეაქციებმა 48%-ში, მათ შორის ყველაზე ხშირი ($> 1\%$) იყო ნეიტროპენია, თრომბოციტოპენია, დაღლილობა/ასთენია, დიარეა, ჰიპოთირეოზი, ანემია, პნევმონია, ცხელება, ჰიპერთირეოზი, ფებრილური ნეიტროპენია, მომატებული ALT, ქოშინი, დეჰიდრატაცია და პროტეინურია. სერიოზული გვერდითი რეაქციები აღმოცენდა 44%-ში, მათ შორის ყველაზე ხშირი იყო ($>2\%$) ფებრილური ნეიტროპენია, პნევმონია, დიარეა და ჰემოფტიზი. ფატალური გვერდითი რეაქციები აღინიშნა ტეცენტრიკის მიმღები პაციენტების 6%-ში და მათ შორის იყო ჰემოფტიზი, ფებრილური ნეიტროპენია, ფილტვის თრომბოემბოლია, ჰემორაგია ფილტვში, სიკვდილი, გულის მუშაობის დარღვევა, ცერებროვასკულური მოვლენები, პნევმონია, ასპირაციული პნევმონია, ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება, ინტრაკრანიალური ჰემორაგია, ნაწლავური ტკივილი, ნაწლავთა იშემია, ნაწლავთა გაუვალობა და აორტის დისსექცია.

ცხრილში 6 შეჯამებულია გვერდითი რეაქციები, რომლებიც აღენიშნა ტეცენტრიკის ბევაციზუმაბთან, კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან ერთად მიმღებ პაციენტთა $\geq 15\%$

ცხრილში 7 შეჯამებულია ლაბორატორიული მონაცემების გაუარესება საბაზისო დონიდან, რაც გამოვლინდა ტეცენტრიკის ბევაციზუმბთან, კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან ერთად მიმღებ პაციენტთა $\geq 20\%$. IMpower150 არ იყო გამიზნული ტეცენტრიკით მკურნალობის დროს გვერდითი მოვლენების სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შემცირების გამოსავლენად, საკონტროლო ჯგუფისგან განსხვავებით, სადაც ნაჩვენები იყო ყველა გამოვლენილი გვერდითი მოვლენა თუ ლაბორატორიული ცვლილება რომლებიც ჩამოთვლილია ცხრილებში 6 და 7 .

ცხრილი 6 გვერდითი რეაქციები, რომლებიც აღენიშნა ტეცენტრიკის ბევაციზუმბთან, კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან ერთად მიმღებ პაციენტთა $\geq 15\%$ IMpower150-ში

	ტეცენტრიკი ბევაციზუმბთან, კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან ერთად (N=393)		ბევაციზუმბი, კარბოპლატინ და პაკლიტაქსელ N= 394	
გვერდითი რეაქციები	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4
პაციენტთა პროცენტი (%)				
ნერვული სისტემა				
ნეიროპათია ¹	56	3	47	3
თავის ტკივილი	16	0.8	13	0
ზოგადი				
დაღლილობა/ასთენია	50	6	46	6
ცხელება	19	0.3	9	0.5
კანი და კანქვეშა ქსოვილი				
ალოპეცია	48	0	46	0
გამონაყარი ²	23	2	10	0.3
მეტაბოლიზმის და ნუტრიციულ დარღვევები				
მადის დაქვეითება	29	4	21	0.8
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები				
მიალგია/ტკივილი ³	42	3	34	2
ართრალგია	26	1	22	1
გასტროინტესტინური				
გულისრევა	39	4	32	2
დიარეა ⁴	33	6	25	0.5
ყაბზობა	30	0.3	23	0.3
ლებინება	19	2	18	1
ვასკულური				
ჰიპერტენზია	25	9	22	8
რესპირატორული				
ხველა	20	0.8	19	0.3
ცხვირიდან	17	1	22	0.3

სისხლდენა				
თირკმლისმიერი				
პროტეინურია ⁵	16	3	15	3

•GradedperNCIcrC v4.0

1 მოიცავს: პერიფერიული ნეიროპათია, პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია, ჰიპერესთეზია, პარესთეზია, დიზესთეზია, პოლინეიროპათია

2 მოიცავს: გამონაყარი, მაკულურ-პაპულური გამონაყარი, ეგზემა, ასტეატოტური ეგზემა, დერმატიტი, კონტაქტური დერმატიტი, ერითემული გამონაყარი, მაკულური გამონაყარი, ქავანა გამონაყარი, სეზონური დერმატიტი, ფსორიაზისმაგვარი დერმატიტი

3 მოიცავს: კიდურის ტკივილი, ძვალ-კუნთოვანი გულმკერდის ტკივილი, ძვალ-კუნთოვანი დისკომფორტი, კისრის ტკივილი, ზურგის ტკივილი, მიალგია, ძვლების ტკივილი

4 მოიცავს: დიარეა, გასტროენტერიტი, კოლიტი, ენტეროკოლიტი

5 მონაცემები ემყარება Preferred Terms, რადგან ლაბორატორიული მონაცემები პროტეინურიის შესახებ სისტემატურად არ გროვდებოდა.

ცხრილი 7: ლაბორატორიული დარღვევების საბაზისო დონესთან შედარებით გაუარესება, რაც ჰქონდათ ტეცენტრიკის მიმღები პაციენტების $\geq 20\%$ -ს IMpower150-ში

	პაციენტთა პროცენტი საბაზისო დონესთან შედარებით ლაბორატორიული მაჩვენებლების გაუარესებით			
	ტეცენტრიკი		ბევაციზუმაბი, კარბოპლატინი და პაკლიტაქსელი	
	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4
ბიოქიმია				
ჰიპერგლიკემია	61	0	60	0
მომატებული BUN	52	-	44	-
ჰიპომაგნემია	42	2	36	1
ჰიპოალბუმინემია	40	3	31	2
მაღალი AST	40	4	28	0.8
ჰიპონატრიემია	38	10	36	9
მაღალი ტუტე ფოსფატაზა	37	2	32	1
მაღალი ALT	37	6	28	0.5
მაღალი TSH	30	-	20	-
ჰიპერკალემია	28	3	25	2
მაღალი კრეატინინი	28	1	19	2
ჰიპოკალცემია	26	3	21	3
ჰიპოფოსფატემია	25	4	18	4
ჰიპოკალემია	23	7	14	4
ჰიპერფოსფატემია	25	-	19	-
ჰემატოლოგია				

ანემია	83	10	83	9
ნეიტროპენია	52	31	45	26
ლიმფოპენია	48	17	38	13

NA=Notapplicable; NCIcrCAE არ იძლევა 3-4 ხარისხის განმარტებას აღნიშნული ლაბორატორიული ცვლილებებისთვის

ნამკურნალები მეტასტაზური NSCLC

ტეცენტრიკის უსაფრთხოება შეისწავლებოდა OAK-ში, რომელიც იყო მულტიცენტრული, საერთაშორისო, რანდომიზებული, ღია კვლევა პაციენტებში მეტასტაზური NSCLC-ით, რომლებსაც ჰქონდათ პროგრესირება პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის მანძილზე ან მის შემდეგ, მიუხედავად PD-L1 ექსპრესიისა [იხ. კლინიკური კვლევები (14.2)]. სულ 609 პაციენტი იღებდა ტეცენტრიკს დოზით 1200 მგ ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე, რადიოგრაფიულად დადასტურებულ ან კლინიკურ პროგრესირებამდე, ან დოცეტაქსელს (n=578) 75 მგ/მ² ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე ან დაავადების პროგრესირებამდე. კვლევიდან გამორიცხული იყვნენ პაციენტები აქტიური ან ადრე არსებული აუტოიმუნური დაავადებებით ან იმ სამედიცინო მდგომარეობებით, რომლებიც საჭიროებდნენ კორტიკოსტეროიდებს. კვლევის პოპულაციის მახასიათებლები: საშუალო ასაკი 63 წელი (25-85 წელი), 46% იყო 65 წელზე უფროსი, 62% მამაკაცი, 71% თეთრი კანის ფერით, 20% აზიელი, 68% ყოფილი მწეველი, 16% მწეველი, 63% ჰქონდა ECOG სტატუსი 1. მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 3.4 თვე (0-26 თვე) ტეცენტრიკის ჯგუფში და 2.1 თვე (0-23 თვე) დოცეტაქსელის ჯგუფში.

ტეცენტრიკის ჯგუფში ყველაზე ხშირი ($\geq 20\%$) გვერდითი რეაქციები იყო დაღლილობა (44%), მადის დაქვეითება (24%), ქოშინი (22%), ხველა (26%). ყველაზე ხშირი 3-4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები ($\geq 2\%$) იყო ქოშინი, პნევმონია, დაღლილობა, ფილტვის ემბოლიზმი.

ტეცენტრიკის შეჩერება გვერდითი რეაქციების გამო მოხდა პაციენტთა 8%-ში. ყველაზე ხშირი ამ გვერდითი რეაქციებიდან იყო დაღლილობა, ინფექცია და ქოშინი. ფატალური გვერდითი რეაქციები დაფიქსირდა პაციენტთა 1.6%-ში და მათ შორის იყო პნევმონია, სეფსისი, სეპტიური შოკი, ქოშინი, პულმონური ჰემორაგია, უეცარი სიკვდილი, მიოკარდიუმის იშემია და თირკმლის უკმარისობა. გვერდითი რეაქციები, რომელთა გამო მოხდა ტეცენტრიკის შეწყვეტა ჰქონდა პაციენტთა 25%-ს და მათ შორის ყველაზე ხშირი ($>1\%$) იყო პნევმონია, ღვიძლის ფუნქციური ტესტების დარღვევა, ქოშინი, დაღლილობა, ცხელება და ზურგის ტკივილი. სერიოზული გვერდითი რეაქციები დაფიქსირდა პაციენტთა 33.5%-ში და მათ შორის ყველაზე ხშირი ($>1\%$) იყო პნევმონია, სეფსისი, ქოშინი,

პლევრის გამონაჟონი, ფილტვის ემბოლიზმი, ცხელება და სასუნთქი გზების ინფექცია.

ცხრილში 8 შეჯამებულია გვერდითი რეაქციები, რომლებიც ტეცენტრიკის ფონზე პაციენტთა 10%-ს მაინც განუვითარდა. ცხრილში 9 შეჯამებულია ლაბორატორიული მონაცემები, რომლებიც გაუარესდა საბაზისო დონესთან შედარებით, რომლებიც აღმოცენდა ტეცენტრიკის ფონზე პაციენტთა $\geq 20\%$ -ში.

ცხრილი 8.-ში შეჯამებულია გვერდითი რეაქციები, რომლებიც ტეცენტრიკის ფონზე NSCLC პაციენტთა 10%-ს მაინც განუვითარდა კვლევაში OAK

	ტეცენტრიკი (N=609) 1200 მგ ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში		დოცეტაქსელი (N=578) 75 მგ/მ ² ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში	
გვერდითი რეაქციები ¹	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4
პაციენტთა პროცენტი (%)				
ზოგადი				
დადლილობა/ ასთენია ²	44	4	53	6
ცხელება	18	<1	13	<1
რესპირატორული				
ხველა ³	26	<1	21	<1
ქოშინი	22	2.8	21	2.6
ძვალ-კუნთოვანი				
მიალგია/ტკივილი ⁴	20	1.3	20	<1
ართრალგია	12	0.5	10	0.2
მეტაბოლიზმის და ნუტრიციული დარღვევები				
მადის დაქვეითება	23	<1	24	1.6
გასტროინტესტინური				
გულისრევა	18	<1	23	<1
ყაბზობა	18	<1	14	<1
დიარეა	16	<1	24	2
კანი				
გამონაყარი	12	<1	10	0

1 Graded per NCI CrCAE v4.0

2 მოიცავს: დადლილობა და ასთენია

3 მოიცავს: ხველა და ხველა და ტვირთვისას

4 მოიცავს: ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი, ძვალ-კუნთოვანი რიგიდობა, გულმკერდის ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი, მიალგია

5 მოიცავს: გამონაყარი, ერთეული გამონაყარი, გენერალიზებული გამონაყარი, მაკულურ-პაპულური გამონაყარი, პაპულური გამონაყარი, ქავანა გამონაყარი, პუსტულური გამონაყარი, პენფიგოიდი

ცხრილი 9. ლაბორატორიული მონაცემები, რომლებიც გაუარესდა

საბაზისო დონესთან შედარებით, რომლებიც აღმოცენდა ტეცენტრიკის ფონზე NSCLC პაციენტთა 20%-ში OAK-ში.

	ტეცენტრიკი 1200 მგ ყოველ 3 კვირაში		დოცეტაქსელი 75მგ/მ ² ყოველ 3 კვირაში	
ლაბორატორიული ცვლილებები	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4
ბიოქიმია				
ჰიპოალბუმინემია	48	4	50	3
ჰიპონატრემია	42	7	31	6
მაღალი ტუტე ფოსფატაზა	39	2	25	1
მაღალი AST	31	3	16	0.5
მაღალი ALT	27	3	14	0.5
ჰიპოფოსფატემია	27	5	23	4
ჰიპომაგნემია	26	1	21	1
მაღალი კრეატინინი	23	2	16	1
ჰემატოლოგია				
ანემია	67	3	82	7
ლიმფოციტოპენია	49	14	60	21

Graded per NCI CrCAE v4.0

²ყველა ტესტის სიხშირე ეფუძნება პაციენტების რაოდენობას რომელსაც აქვს ორივე : ბაზისური და კვლევის ლაბორატორიული მონაცემები : ტეცენტრიკი (546 – 585 ფარგლებში), და დოცეტაქსელი (532-560 ფარგლებში)

მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბო (TNBC)

ტეცენტრიკის უსაფრთხოება პაკლიტაქსელთან (პროტეინთან დაკავშირებული) კომბინაციაში გამოყენების დროს შეფასდა მულტიცენტრულ, საერთაშორისო, რანდომიზებულ, ორმაგად-ბრმა პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში (IMpassion130) ჩართულ ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბოს მქონე (TNBC) პაციენტებში, რომელთაც იქამდე არ ჩატარებიათ ქიმიოთერაპიის კურსი მეტასტაზური დაავადების სამკურნალოდ [იხილეთ კლინიკური კვლევები (14.3)]. პაციენტები დებულობდნენ ინტრავენურად 840 მგ ტეცენტრიკს (n=452) ან პლაცებოს (n=438), რასაც მოსდევდა პაკლიტაქსელის (პროტეინთან დაკავშირებული) გადასხმა (100 მგ/მ², ინტრავენურდ). ტეცენტრიკის გადასხმა ხდებოდა 28 დღიანი ციკლის ყოველ პირველ (1) და მე-15 დღეს და პაკლიტაქსელის (პროტეინთან დაკავშირებული) ყოველ პირველ (1), მე-8 და მე-15 დღეს დაავადების პროგრესირების ან არამართვადი ტოქსიურობის გამოვლენამდე. პოპულაციაში, რომელთა შესწავლა ხდებოდა ტეცენტრიკის უსაფრთხოების კუთხით, ტეცენტრიკის საშუალო ექსპოზიცია იყო 5,5 თვე (0-32 თვის ფარგლებში) და პაკლიტაქსელის (ცილის შემზოჭავი) ექსპოზიცია წარმოადგენდა 5,1 თვეს(0 – 31.5 თვეების ფარგლებში) ტეცენტრიკისა და პაკლიტაქსელის კომბინაციის ჯგუფში. პლაცებოს საშუალო ექსპოზიცია იყო 5.1 თვე(0-25.1 თვეების ფარგლებში) და პაკლიტაქსელის კი 5.0 თვე(0-23.7 თვეების ფარგლებში) პლაცებოს პლიუს პაკლიტაქსელის ჯგუფში.

ტეცენტრიკის და პაკლიტაქსელის (ცილის შემზოჭავი) კომბინაციურ ჯგუფში ყველაზე ხშირი ($\geq 20\%$) გვერდითი რეაქციები იყო ალოპეცია (56%), პერიფერიული ნეიროპათიები (47%), დაღლილობა (44%), გულისრევა (46%), დიარეა(33%), ანემია(28%), ყაზობა (25%), ხველა(25%), თავის ტკივილი(23%), ნეიტროპენია (21%), ღებინება(20%), მადის დაქვეითება (20%). 3-4 ხარისხის გვერდითი მოვლენები რომლებიც გამოვლინდა $\geq 2\%$ -ში იყო: ნეიტროპენია(8%), პერიფერიული ნეიროპათიები (9%), ნეიტროფილების შემცირება (4.6%), დაღლილობა (4%), ანემია(2.9%), ჰიპოკალემია (2.2%), პნევმონია (2.2%), და ასპარტატ ამინოტრანსფერაზას მომატება (2.0%).

გვერდითი მოვლენები, რომელთა გამოც საჭირო გახდა ტეცენტრიკით მკურნალობის შეჩერება გამოვლინდა შემთხვევათა 6% (29/452) ტეცენტრიკისა და პაკლიტაქსელის (პროტეინთან დაკავშირებული) კომბინაციის სახით მისაღებ ჯგუფში. ეს გვერდითი მოვლენები წარმოდგენილი იყო პერიფერიული ნეიროპათიების სახით(<1%). ფატალური გამოსავლის მქონე გვერდითი მოვლენები ტეცენტრიკ/პაკლიტაქსელი (პროტეინთან დაკავშირებული) ჯგუფში გამოვლინდა პაციენტების 1.3% (6/452) -ში იგივე ჯგუფში. ესენია: სეპტიური შოკი, ლორწოვანის ანთება, აუტო-იმუნური ჰეპატიტი, ასპირაცია, პნევმონია, ფილტვის ემბოლია. გვერდითმა მოვლენები, რომელთა გამოც საჭირო გახდა ტეცენტრიკის შეჩერება გამოვლინდა პაციენტთა 31%-ში; მათ შორის ყველაზე ხშირი ($\geq 2\%$) იყო: ნეიტროპენია, ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება, ჰიპერთირეოიდიზმი და პირექსია. სერიოზული გვერდითი მოვლენები გამოვლინდა პაციენტთა 23% (103/452)-ში; ყველაზე ხშირი მათ შორის იყო პნევმონია (2%), საშარდე გზების ინფექციები (1%), დისპნოე (1%), და პირექსია (1%).

იმუნური გვერდითი მოვლენები, რომელთა გამოვლენისას საჭირო იყო სისტემური კორტიკოსტეროიდების დანიშვნა, გამოვლინდა პაციენტთა 13% (59/452) -ში ტეცენტრიკ/პაკლიტაქსელის (პროტეინთან დაკავშირებული) კომბინაციურ ჯგუფში.

ცხრილში 10 შეჯამებული გვერდითი რეაქციები, რომლებიც გამოუვლინდა პაციენტთა სულ მცირე 10%-ს მაინც, რომლებიც მკურნალობდნენ ტეცენტრიკის და პაკლიტაქსელის (პროტეინთან დაკავშირებული) კომბინაციით.

ცხრილში 11 შეჯამებულია ლაბორატორიული მონაცემები, რომლებიც გაუარესდა საბაზისო დონესთან შედარებით, რომლებიც აღმოცენდა ტეცენტრიკის ფონზე პაციენტთა $\geq 20\%$ -ში.

ცხრილი 10: გვერდითი რეაქციები, როლებიც გამოვლინდა TNBC-ით დაავადებული პაციენტების $\geq 10\%$ (IMpassion130) კვლევაში

		ტეცენტრიკი პაკლიტაქსელთან (პროტეინთან დაკავშირებული) კომბინაციაში pro (n=452)		პლაცებო პაკლიტაქსელთან პროტეინთან დაკავშირებული) კომბინაციაში (n=438)	
გვერდითი რეაქციები ¹	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4(%)	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4(%)	
პაციენტების პროცენტული რაოდენობა(%)					
კანი და კანქვეშა ქსოვილის პათოლოგიები					
ალოპეცია	56	<1	58	<1	
გამონაყარი	17	<1	16	<1	
ქავილი	14	0	10	0	
ზოგადი დარღვევები და წამლის შეყვანის ადგილის დაზიანება					
დაღლილობა	47	4	45	3,4	
პირექსია	19	<1	11	0	
პერიფერიული ედემა	15	<1	16	1,4	
ასთენია	12	<1	11	<1	
გასტროინტესტინური დარღვევები					
გულისრევა	46	1,1	38	1,8	
დიარეა	33	1,3	34	2,1	
ყაბზობა	25	<1	25	<1	
გულისრევა	20	<1	17	1,1	
მუცლის ტკივილი	10	<1	12	<1	
სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები					
ანემია	28	2,9	26	3	
ნეიტროპენია	21	8	15	8	
გამოკვლევები					
ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება	13	4,6	11	3,4	

ალანინამინო ტრანსფერაზის დონის მომატება	10	1,8	9	1,1
ნერვული სისტემის დარღვევები				
თავის ტკივილი	23	<1	22	<1
პერიფერიული ნეიროპათიები ²	47	9	44	5
დისგინეზია	14	0	14	0
თვზრუსხვევა	14	0	11	0
რესპირატორული, თორაკალური და მედიასტინუმის დარღვევები				
ხველა	25	0	19	0
დისპნოე	16	<1	15	<1
მეტაბოლიზმი და ნუტრიციული დარღვევები				
მადის დაქვეითება	20	<1	18	<1
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები				
ართრალგია	18	<1	16	<1
ზურგის ტკივილი	15	1,3	13	<1
მიალგია	14	<1	15	<1
კიდურებში ტკივილი	11	<1	10	<1
ენდოკრინული დარღვევები				
ჰიპოთირეოიდიზმი	14	0	3,4	0
ინფექციები და ინვაზიები				
საშარდე გზების ინფექციები	12	<1	11	<1
აღმავალი რესპირატორული ინფექციები	11	1,1	9	0
ნაზოფარინგიტი	11	0	8	0

¹ხარისხი განსაზღვრულია NCICTCAEv4.0-ის მიხედვით

²მოიცავს პერიფერიულ ნეიროპათიას, პერიფერიულ სენსორულ ნეიროპათიას, პარესთეზიას, და პოლინეიროპათიას

Table 11: IMpassion130 კვლევიდან მიღებული ლაბორატორიული მონაცემები, რომლებიც გაუარესდა საბაზისო დონესთან შედარებით და რომლებიც აღმოცენდა ტეცენტრიკის ფონზე TNBC -ით დაავადებულ პაციენტთა $\geq 20\%$ -ში.

		პაციენტების პროცენტული წილი, რომელთაც აღენიშნათ ლაბორატორიული ტესტების
--	--	--

		გაუარესება საბაზისო მონაცემებთან შედარებით		
ლაბორატორიული დარღვევები		ტენცენტრიკი პაკლიტაქსელთან (პროტეინთან დაკავშირებული) კომბინაციაში pro (n=452)		პლაცებო პაკლიტაქსელთან (პროტეინთან დაკავშირებული) კომბინაციაში (n=438)
ლაბორატორიული კვლევა	ყველა ხარისხი ¹ (%) ²	ხარისხი 3-4(%)	ყველა ხარისხი ¹ (%) ²	ხარისხი 3-4(%)
ბიოქიმიური ტესტები				
მომატებული კრეატინინი	21	<1	16	<1
მომატებული ALT	43	6	34	2.7
მომატებული AST	42	4.9	34	3.4
შემცირებული კალციუმი	28	1.1	26	<1
შემცირებული ნატრიუმი	27	4.2	25	2.7
შემცირებული ალბუმინი	27	<1	25	<1
მომატებული ტუტე ფოსფატაზა	25	3.3	22	2.7
შემცირებული ფოსფატი	22	3.6	19	3.7
ჰემატოლოგიური ტესტები				
შემცირებული ჰემოგლობინი	79	3.8	73	3
შემცირებული ლეიკოციტები	76	14	71	9
შემცირებული ნეიტროფილები	58	13	54	13
შემცირებული ლიმფოციტები	54	13	47	8
მომატებული პროთრომბინის INR	25	<1	25	<1

6.2 იმუნოგენოზა

ისევე, როგორც სხვა სამკურნალო ცილების შემთხვევაში, არსებობს იმუნოგენოზის პოტენციალი.

ანტისხეულების ფორმირების (იმუნოგენოზის ანალიზის) შედეგები მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული მრავალ ფაქტორზე, როგორცაა ანალიზის მეთოდის სენსიტიურობა და სპეციფიურობა, მეთოდოლოგია, ნიმუშის მომზადების წესი, ნიმუშის აღების დრო, თანმხლები მედიკამენტები, და დაავადება. ამის გამო ქვემოთ აღწერილ კვლევებში შეფასებული ანტისხეულების გამომუშავების სიხშირის შედარება სხვა კვლევების ანალოგიურ მონაცემებთან ან ატეზოლიზუმაბის სხვა პროდუქტების მიმართ მათი გამომუშავების სიხშირესთან, შეცდომაში შემყვანი შეიძლება იყოს.

კვლევა OAK-ში 565NSCLC-ით დაავადებული პაციენტების 30%-ს აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი მკურნალობით გამოწვეულ (მკურნალობით ინდუცირებული, მკურნალობით გამლიერებული) ანტითერაპიულ ანტისხეულებზე (ADA) დოზირების შემდეგ ერთ ან მეტ მომენტში. ანტითერაპიულ ანტისხეულების(ADA ფორმირების დაწყების საშუალო პერიოდი წარმოადგენს 3 კვირას. არ არის ცნობილი რამდენად შეუძლია ამ შემთხვევაში ანტისხეულებს ატოზოლიზუმაბის ნეიტრალიზაცია. ADA-ზე დადებითი ტესტის მქონე პაციენტებს ასევე აღმოაჩნდათ ატოზოლიზუმაბის მოხმარების სისტემური შემცირება. *[იხ.კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)].* დიაგნოსტიკურმა ანალიზებმა აჩვენა, რომ პაციენტების ქვეჯგუფს, რომლებიც ADA- ზე პოზიტიურია მე-4 კვირისთვის (21%; 118/560) გამოუვლინდათ მედიკამენტის დაბალი ეფექტურობა (აზიანებდა საერთო გადარჩენადობას) იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც აღმოაჩნდათ ADA- ზე ნეგატიური ტესტის პასუხი მკურნალობის მე-4 კვირაზე *[იხ.კლინიკური კვლევები (14.2)].* ADAs არსებობა არ ახდენდა კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას გვერდითი მოვლენების სიხშირესა და სიმწვავეზე.

IMvigor210(მე- 2 საკვლევ ჯგუფში)–ში ჩართული 275NSCLC- უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტის 30%-ს აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი მკურნალობით გამოწვეულ (მკურნალობით ინდუცირებული, მკურნალობით გამლიერებული) ანტითერაპიულ ანტისხეულებზე (ADA) დოზირების შემდეგ ერთ ან მეტ მომენტში. IMvigor210(მე- 2 საკვლევ ჯგუფში)–ში ჩართული 111 პაციენტიდან 48%-ს აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი მკურნალობით გამოწვეულ (მკურნალობით ინდუცირებული, მკურნალობით გამლიერებული) ანტითერაპიულ ანტისხეულებზე (ADA) დოზირების შემდეგ ერთ ან მეტ მომენტში. ADA-ზე დადებითი ტესტის მქონე პაციენტებს ასევე აღმოაჩნდათ ატოზოლიზუმაბის მოხმარების სისტემური შემცირება. ADA-ს არსებობა არ ახდენდა კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას გვერდითი მოვლენების სიხშირესა და სიმწვავეზე. IMpower150–ში ჩართული, ტეცენტრიკით ბევაციზუმაბთან, კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან ერთად მკურნალობაზე მყოფი 364 NSCLC-ის მქონე პაციენტების 36%-ს (132პაციენტი) აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი მკურნალობით გამოწვეულ (მკურნალობით ინდუცირებული, მკურნალობით გამლიერებული) ანტითერაპიულ ანტისხეულებზე (ADA) დოზირების შემდეგ ერთ ან მეტ მომენტში და 83%-ს აღნიშნული 132პაციენტიდან აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი ანტითერაპიულ ანტისხეულებზე (ADA) ატოზოლიზუმაბის მეორე დოზის მიღების წინ. არ არის ცნობილი, რამდენად შეუძლია ამ შემთხვევაში ანტისხეულებს ატოზოლიზუმაბის ნეიტრალიზაცია. ADA-ზე დადებითი ტესტის მქონე პაციენტებს აღმოაჩნდათ ატოზოლიზუმაბის მოხმარების სისტემური შემცირება იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც აქვთ ADA-ზე ტესტის ნეგატიური პასუხი *[იხ.კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)].* ADA-ს არსებობა არ ახდენდა კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას გვერდითი მოვლენების სიხშირესა და სიმწვავეზე *[იხ.კლინიკური კვლევები (14.2)].*

IMpassion130 კვლევაში ჩართული 434 TNBC -ით დაავადებული პაციენტების 13%-ს აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი მკურნალობით გამოწვეულ (მკურნალობით ინდუცირებული, მკურნალობით გამლიერებული) ანტითერაპიულ ანტისხეულებზე (ADA) დოზირების შემდეგ ერთ ან მეტ მომენტში. IMpassion130 კვლევაში ჩართული 178 TNBC -ით დაავადებული და ამასთან ერთად PD-L1 პოზიტიურ ქვეჯგუფის პაციენტების 12% -ს აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი მკურნალობით გამოწვეულ (მკურნალობით ინდუცირებული, მკურნალობით გამლიერებული) ანტითერაპიულ ანტისხეულებზე (ADA) დოზირების შემდეგ ერთ ან მეტ მომენტში. ADA-ზე დადებითი ტესტის მქონე პაციენტებს აღმოაჩნდათ ატოზოლიზუმაბის მოხმარების სისტემური შემცირება იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც აქვთ ADA-ზე ტესტის ნეგატიური პასუხი *[იხ.კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)].* PD-L1 პოზიტიურ ქვეჯგუფში არის ADA-

ზე დადებითი ტესტის მქონე პაციენტების არასაკმარისი რაოდენობა იმისათვის, რომ შეფასდეს თუ რა გავლენას ახდენს მისი არსებობა ატეზოლიზუმაბის ეფექტურობაზე. ADA-ს არსებობა არ ახდენდა კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას გვერდითი მოვლენების სიხშირესა და სიმწვავეზე

8 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში

8.1 ორსულობა

რისკების შეჯამება

მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე, ტეცენტრიკმა შესაძლოა ზიანი მიაყენოს ნაყოფს [იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.1)]. ტეცენტრიკის ორსულ ქალებში გამოყენების შესახებ მონაცემები არ არსებობს.

ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ PD-L1/PD-1 გზის ინჰიბირებამ შეიძლება გამოიწვიოს განვითარებადი ნაყოფის იმუნურად განპირობებული სიკვდილი და მოცილება. (იხ მონაცემები). ორსულ ქალებს უნდა აეხსნათ, რომ არსებობს ნაყოფზე ზემოქმედების პოტენციური რისკი.

აშშ-ის საერთო პოპულაციაში თანდაყოლილი დეფექტების და სპონტანური აბორტების რისკი კლინიკურად აღიარებული ორსულობების დროს შეადგენს 2% - 4% და 15% - 20%, შესაბამისად.

მონაცემები

ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების მონაცემები

ტეცენტრიკის რეპროდუქციული და ტერატოგენობის შემსწავლელი კვლევები ცხოველებზე არ ჩატარებულა იმისათვის, რომ შეფასებულიყო მისი გავლენა რეპროდუქციულ უნარსა და ნაყოფის განვითარებაზე. ლიტერატურულ მიმოხილვაზე დაყრდნობით რეპროდუქციულობის შეფასებამ აჩვენა, რომ PD-L1/PD-1 სასიგნალო გზა აუცილებელია დედა/ნაყოფის ტოლერანტობისა და ემბრიოფეტალური გადარჩენისათვის გესტაციის პერიოდში. PD-L1 სასიგნალო გზის ბლოკირება გამოვლინდა ორსულ ვირთაგვების მოდელებში ნაყოფის მიმართ ტოლერანტობის დარღვევის სახით და ნაყოფის ლეტალობის გაზრდის ტენდენციით; შესაბამისად ორსულობის დროს ტეცენტრიკის მიღების პოტენციური რისკები არის აბორტის და მკვრადშობადობის მაღალი მაჩვენებელი. ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით განვითარების მანკები არ გამოვლენილა იმ ვირთაგვების შთამომავლობის ხაზში, სადაც ფიქსირდება PD-L1/PD-1 სასიგნალო გზის ბლოკირება. თუმცა, გამოვლინდა იმუნური მექანიზმით განპირობებული დარღვევები PD-L1 და PD-1 გენების ინაქტივირებულ ლაბორატორიულ თაგვებში. მოქმედების მექანიზმზე დაყრდნობით ატეზოლიზუმაბის ნაყოფზე ზემოქმედებამ შესაძლოა გაზარდოს იმუნურად განპირობებული დარღვევების რისკი ან დააზიანოს ნორმალური იმუნური პასუხი.

8.2 ლაქტაცია

რისკის შეჯამება

ატეზოლიზუმაბის ადამიანის დედის რძეში არსებობის, ძუძუთი კვებაზე მყოფ ბავშვზე გავლენის და რძის პროდუქციაზე გავლენის შესახებ ინფორმაცია არ არსებობს. იმის გამო, რომ ადამიანის რძეში ექსკრეტირდება IgG, აბსორბციის პოტენციალისა და ჩვილისათვის ზიანის მიყენების შესახებ ინფორმაცია არ არსებობს. იმის გამო, რომ ტეცენტრიკმა შესაძლოა ბავშვს სერიოზული ზიანი მიაყენოს, მეძუძურ ქალს უნდა მიეცეს რჩევა, რომ ტეცენტრიკით მკურნალობისას და ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე 5 თვის მანძილზე ბავშვი ძუძუთი არ კვებოს.

8.3 გავლენა მამაკაცის და ქალის რეპროდუქციულ პოტენციალზე

ორსულობის ტესტი

ტეცენტრიკით მკურნალობის დაწყებამდე დააზუსტეთ რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალებში ორსულობის სტატუსი *[იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.1)]*

კონტრაცეფცია

ქალები

მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე ტეცენტრიკმა შესაძლოა დააზიანოს ნაყოფი ორსულობის დროს მოხმარებისას *[იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.1)]*. ურჩიეთ რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალბატონებმა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფცია ტეცენტრიკით მკურნალობისას და ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე 5 თვის მანძილზე.

უნაყოფობა

ქალები

ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებზე დაყრდნობით, ტეცენტრიკმა შესაძლოა დააქვეითოს ქალის რეპროდუქციული პოტენციალი მკურნალობის მანძილზე *[იხ. არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია (13.1)]*.

8.4 გამოყენება ბავშვებში

ტეცენტრიკის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბავშვებში დადგენილი არ არის.

8.5 გამოყენება ხანდაზმულებში

IMvigor210(მე-2 საკვლევი ჯგუფი) და OAK კვლევებში ჩართული ტეცენტრიკის (მონოთერაპიის სახით) მკურნალობაზე მყოფი 919 პაციენტიდან, 50% იყო 65 წელზე უფროსი ასაკის. IMpower150–ში რანდომულად ჩართული, ტეცენტრიკით ბევაციზუმაბთან, კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან ერთად მკურნალობაზე მყოფი 400 პაციენტიდან 46% იყო 65 წლის და ამ ასაკზე უფროსი და 9% იყო 75 წლის და ამ ასაკზე უფროსი. საერთო უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის კუთხით განსხვავება არ გამოვლინდა 65 წლის ან უფრო ხანდაზმულ პაციენტებსა და ახალგაზრდა პაციენტებს შორის IMvigor210(მე-2 საკვლევი ჯგუფი), OAK და IMpower150 კვლევებში.

IMvigor210(1-ლი საკვლევი ჯგუფი) კვლევაში ჩართული უროთელიალური კარცინომის მქონე ტეცენტრიკით მონოთერაპიაზე მყოფი და ცისპლატინზე ნეგატიური პასუხის მქონე 119 პაციენტიდან 83% იყო 65 წლის და ამ ასაკზე უფროსი და 41% იყო 75 წლის და ამ ასაკზე უფროსი. საერთო უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის კუთხით განსხვავება არ გამოვლინდა აღნიშნულ პაციენტებსა და ახალგაზრდა პაციენტებს შორის.

IMpassion130 კვლევაში ჩართული TNBC-ის მქონე ტეცენტრიკით პაკლიტაქსელთან ერთად მკურნალობაზე მყოფი 452 პაციენტიდან 23% იყო 65 წლის და ამ ასაკზე უფროსი. საერთო უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის კუთხით განსხვავება არ გამოვლინდა 65 წლის ან უფრო ხანდაზმულ პაციენტებსა და ახალგაზრდა პაციენტებს შორის

11 დახასიათება

ატეზოლიზუმაბი წარმოადგენს უჯრედული სიკვდილის პროგრამული ლიგანდ 1-ის (PD-L1) მახლოკირებელ ანტისხეულს. ატეზოლიზუმაბი არის Fc-ინჟინერიით მიღებული, ჰუმანიზებული, არაგლიკოლიზებული IgG1 kappa -იმუნოგლობულინი, რომლის გამოთვლილი მოლეკულური მასაა 145 kDa.

ტეცენტრიკის ხსნარი ინტრავენური ინფუზიისათვის არის სტერილური, კონსერვანტების გარეშე, უფერო ან მოყვითალო ხსნარი, ერთდოზიანფლაკონში. ყოველი 20 მლ -იანი ფლაკონი შეიცავს 1200 მგ ატეზოლიზუმაბს და ფორმულირებულია შემდეგ ნივთიერებებში, როგორცაა : ცინულოვანი ძმარმჟავა (16.5 მგ), L-ჰისტიდინი (62 მგ), პოლისორბატი 20 (8 მგ), საქაროზა (821.6 მგ), pH 5.8. ყოველი 14 მლ-იანი ფლაკონი შეიცავს 840 მგ ატეზოლიზუმაბს და ფორმულირებულია შემდეგ ნივთიერებებში: ცინულოვანი ძმარმჟავა (11.5 მგ), L-ჰისტიდინი (43,4 მგ), პოლისორბატი 20 (5,6 მგ), საქაროზა (575,1 მგ), pH 5.8.

12 კლინიკური ფარმაკოლოგია

12.1 მოქმედების მექანიზმი

PD-L1 შეიძლება ექსპრესირებული იყოს სიმსივნურ უჯრედებზე, ასევე, იმუნურ უჯრედებზე, რომლებითაც სიმსივნეა ინფილტრირებული და შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს სიმსივნურ მიკროგარემოში სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის დათრგუნვაში. PD-L1-ის მიმაგრება PD-1 და B7.1 რეცეპტორებზე, რომლებიც T უჯრედებზეა განლაგებული, უზრუნველყოფს T-უჯრედების ციტოტოქსიური აქტივობის სუპრესიას T-უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვისა და ციტოკინების პროდუქციის გზით.

ატეზოლიზუმაბი არის მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც პირდაპირ ემაგრება PD-L1-ს და ბლოკავს PD-1 და B7.1 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებას. იგი განაპირობებს PD-L1 / PD-1 გზით გაშუალებულ იმუნური პასუხის ინჰიბირების, რაც მოიცავს სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს, ამავდროულად, არ ხდება ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიურობის ინდუცირება. ატეზოლიზუმაბი PD-L2/PD-1 ურთიერთქმედებაზე გავლენას არ ახდენს. იზოგენური თაგვის სიმსივნურ მოდელებში PD-L1 აქტივობის დათრგუნვა სიმსივნის ზრდის დათრგუნვას იწვევდა.

12.3 ფარმაკოკინეტიკა

ატეზოლიზუმაბის ექსპოზიცია იზრდება დოზის პროპორციულად 1 მგ/კგ - დან 20 მგ/კგ-მდე დოზების შემთხვევაში, ფიქსირებული დოზის - 1200 მგ ჩათვლით, ყოველ 3 კვირაში. კლირენსი (CV%) იყო 0.20 ლ/დღე-ში (29%), სტაბილური მდგომარეობაში გავრცელების მოცულობა იყო 6.9ლ და საბოლოო(ტერმინალური) ნახევრადდაშლის პერიოდი კი იყო 27 დღე. სტაბილური მდგომარეობა მიიღწევა 6-9 კვირის შემდეგ მრავალჯერადი დოზებით. სისტემური აკუმულაცია 2 კვირიანი ციკლების (მიღება

ყოველ 2 კვირაში ერთხელ) და 3 კვირიანი ციკლების შემთხვევაში იყო, 3 და 1.9 შესაბამისად. გარკვეული დროის შემდეგ, ატეზოლიზუმაბის კლირენსი შემცირდა მაქსიმალურად (CV%) ბაზისურ საწყის მონაცემთან შედარებით, კერძოდ, დაახლოებით 17%-ით (41%), თუმცა კლირენსის შემცირება არ ყოფილა კლინიკურად მნიშვნელოვანი.

სპეციფიური პოპულაციები: ასაკი (21-89 წელი), სხეულის წონა, სქესი, ალბუმინის დონე, სიმსივნის გავრცელების სიხშირე, რეგიონი ან რასა, თირკმლის ფუნქციის სუსტად ან საშუალოდ გამოხატული დაქვეითება, (გლომერული ფილტრაციის დონე (eGFR) 30 - 89 mL/min/1.73 მ²), ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითება (ბილირუბინი \leq ULN და AST $>$ ULN ან ბილირუბინი $<$ 1.0 - 1.5 \times ULN და ნებისმიერი AST), PD-L1 ექსპრესიის დონეს, ECOG სტატუსს ატეზოლიზუმაბის სისტემურ ექსპოზიციაზე კლინიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა არ აქვთ.

OAK და IMpower150 კვლევებში (ტეცენტრიკი, ბევაციზუმაბი, პაკლიტაქსელი და კარბოპლატინის ქვეჯგუფი) და IMpassion130 კვლევაში (ტეცენტრიკის და პაკლიტაქსელის კომბინაცია) ატეზოლიზუმაბის კლირენსი პაციენტებში, რომელთაც აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი მკურნალობით გამოწვეულ (მკურნალობით ინდუცირებული, მკურნალობით გაძლიერებული) ანტითერაპიულ ანტისხეულებზე (ADA) იყო 25% და 18%-ზე და 22%-ზე მაღალი შესაბამისად იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ADA-ს მიმართ ტესტი ჰქონდათ ნეგატიური.

თირკმლის ფუნქციის მძიმე დაქვეითების და საშუალო ან მძიმე ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითების გავლენა ატეზოლიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე ცნობილი არ არის.

წამალთა შორის ურთიერთქმედება

ატეზოლიზუმაბის სხვა წამლებთან ურთიერთქმედების პოტენციური ცნობილი არ არის.

13 არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია

13.1 კანცეროგენობა, მუტაგენობა, ფერტილობის დაქვეითება

კვლევები არარის ჩატარებული კანცეროგენობასა და გენოტოქსიურობაზე ატეზოლიზუმაბის შესაძლო გავლენის შესაფასებლად.

ატეზოლიზუმაბის ფერტილობაზე გავლენის კვლევები არ ჩატარებულა; თუმცა მდედრი და მამრი მაკაკების რეპროდუქციულ ორგანოებზე გავლენის შეფასება შეტანილ იქნა 26 კვირიანი, განმეორებითი დოზის ტოქსიურობის კვლევებში. ატეზოლიზუმაბის მაღალი დოზებით გამოყენება 1 კვირის მანძილზე გავლენას ახდენდა ყველა მდედრი მაკაკის მენსტრუალურ ციკლზე, კერძოდ იწვევდა ციკლის არარეგულარობას, რასაც თან ახლდა ახალი ყვითელი სხეულის არარსებობა საკვერცხეებში. ეს ეფექტი შექცევადი იყო და გამოვლინდა დოზირებისაგან თავისუფალ აღდგენის პერიოდში (AUC) 6-ჯერ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ რეკომენდირებულ დოზას. მამრობით რეპროდუქციულ ორგანოებზე გავლენა არ დაფიქსირებულა.

13.2 ტოქსიურობის და/ან ფარმაკოლოგიური მონაცემები ცხოველებში

ცხოველურ მოდელებში PD-L1/PD-1 სასიგნალო გზის ინჰიბირება ზრდის ზოგიერთი ინფექციის სიმძიმეს და აძლიერებს ანთებით პასუხს. M. Tuberculosis

ინფიცირებულ PD-1თაგვებში აღინიშნა მნიშვნელოვნად შემცირებული გადარჩენადობა ველური ტიპის საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, რაც კორელირებდა ბაქტერიების პროლიფერაციის მომატებასთან ამ ცხოველებში. PD-L1დაPD-1თაგვები და თაგვები, რომლებიც იღებდნენ PD-L1მაბლოკირებელ ანტისხეულს, ასევე, ავლენდნენ ნაკლებ გადარჩენადობას ლიმფოციტური ქორიომენინგიტის ვირუსით ინფიცირების შემდეგ.

14 კლინიკური კვლევები

14.1 ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომა

ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტები, რომლებიც არ ექვემდებარებიან ცისპლატინითმკურნალობას

ტეცენტრიკის ეფექტურობა შესწავლილი იქნა IMvigor210(NCT02951767),კვლევაში,(კოჰორტა 1) რომელიც არის მულტიცენტრული, ღია, ერთკოჰორტიანი კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა 119 პაციენტები ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიური კარცინომით, რომლებიც არ ექვემდებარებოდნენ ცისპლატინის დანიშვნას და წინასწარ იყვნენ ნამკურნალები ან ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება ნეოადიუვანტური ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის რეჟიმიდან 12 თვის ფარგლებში. კვლევიდან გამოირიცხებოდნენ (მიიჩნეოდა რომ არ ექვემდებარებიან ცისპლატინის დანიშვნას) პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ:თირკმლის ფუნქციის დარღვევა (კრეატინინის კლირენსი (CLcr)30 – 59 მლ/წთ; ECOG (Eastern Oncology Cooperative Group) სტატუსი (ST) იყო 2; თმის ცვენა ≥ 25 დეციბელი (db) ორი მომიჯნავე ეპიზოდის სახით ან 2-4 ხარისხის ნეიროპათია. კვლევიდან გამოირიცხებოდნენ პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ: აუტოიმუნური დაავადება ანამნეზში, აქტიური, ან კორტიკოსტეროიდებზე დამოკიდებული თავის ტვინის მეტასტაზები, ჩატარებული ჰქონდათ ვაქცინაცია ცოცხალი ან დასუსტებული ვაქცინით ჩართვამდე 28 დღის ფარგლებში, ან იღებდნენ იმუნომასტიმულირებელ წამლებს 6 კვირის მანძილზე ან სისტემურ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას კვლევაში ჩართვამდე 2 კვირით ადრე.პაციენტები იღებდნენ 1200 მგ ტეცენტრიკის ინფუზიას ყოველ 3 კვირაში არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე ან დაავადების კლინიკურ პროგრესირებამდე. სიმსივნის მკურნალობაზე პასუხის შეფასება ხდებოდა ყოველ 9 კვირაში პირველი 54 კვირის განმავლობაში, ხოლო შემდეგ ყოველ 12 კვირაში.ეფექტურობის გამოსავლის ძირითადი საზომი იყო ობიექტური პასუხის სიხშირე(ORR), რაც ფასდებოდა დამოუკიდებელი შემფასებლის მიერ (IRF) **სოლიდურ სიმსივნეებში პასუხის შეფასების კრიტერიუმების (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1))** საფუძველზე, ასევე, პასუხის ხანგრძლივობის(DOR) და საერთო გადარჩენადობის გამოყენებით(OS).

ამ კოჰორტაში საშუალო ასაკი იყო 73 წელი, 81% იყო კაცი, ხოლო 91% იყო კავკასიური რასის წარმომადგენელი. პაციენტების 35% პროცენტს ჰქონდა ბუმტგარე უროთელიალური კარცინომა და პაციენტთა 66% -ს ჰქონდა ვისცერალური მეტასტაზები. ოთხმოც პროცენტს პაციენტებისა ჰქონდა ECOG ქულა 0 ან 1.იმის მიზეზები, რომ პაციენტები არ ექვემდებარებიან ცისპლატინის დანიშვნას წარმოადგენდა შემდეგი:პაციენტების სამოცდაათ (70%)პროცენტს ჰქონდა თირკმლის ფუნქციის დარღვევა; 20%-სპაციენტებისა ჰქონდა ECOG ქულა 2; 14%-ს ჰქონდა თმის ცვენა ≥ 25 დეციბელი (db); და 6%-ს ჰქონდა 2-4 ხარისხის პერიფერიული ნეიროპათია. 20% პაციენტებისა ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება წინა პლატინის შემცველი ადიუვანტური ან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ფონზე.

სიმსივნის ნიმუშების (ანათლები) შეფასება ხდებოდა პროსპექტულად VENTANA PD-L1 (SP142) მეთოდით ცენტრალურ ლაბორატორიაში, ხოლო შედეგები გამოიყენებოდა პრესპეციფიური ანალიზის ქვეჯგუფების განსასაზღვრად. 119 პაციენტიდან 27% კლასიფიცირებული იყო როგორც PD-L1 ექსპრესიის მქონე $\geq 5\%$ (განისაზღვრა როგორც PD-L1 შეღებილი სიმსივნის მაინფილტრირებელი იმუნური უჯრედები [IC] რომლებიც ფარავდნენ სიმსივნის ზედაპირის $\geq 5\%$). დანარჩენი, 73% პაციენტებისა, კლასიფიცირდა როგორც PD-L1 ექსპრესიის მქონე $<5\%$ (PD-L1 შეღებილი სიმსივნის მაინფილტრირებელი IC, რაც ფარავს სიმსივნის ზედაპირის $< 5\%$).

PD-L1 ექსპრესიის მქონე $\geq 5\%$ 32 პაციენტებში საშუალო ასაკი იყო 67 წელი; 81% იყო მამაკაცი, 19% - ქალი და 88% კავკასიური რასის წარმომადგენელი. პაციენტების 28%-ს ჰქონდა ბუმტარე უროთელიალური კარცინომა და 56% ვისცერული მეტასტაზი. სამოცდათორმეტ (72%) პროცენტს პაციენტებისა ჰქონდა ECOG ქულა 0 ან 1. იმის მიზეზები, რომ პაციენტები არ ექვემდებარებოდნენ ცისპლატინის დანიშვნას წარმოადგენდა შემდეგი: სამოცდაექვსი (66%) პროცენტს პაციენტების ჰქონდა თირკმლის ფუნქციის დარღვევა; ოცდარვა პროცენტს (28%) პაციენტებისა ჰქონდა ECOG ქულა 2; 16% ჰქონდა თმის ცვენა ≥ 25 დეციბელი (db); და 9%-ს ჰქონდა 2-4 ხარისხის პერიფერიული ნეიროპათია. ოცდათერთმეტ პროცენტს (31%) პროცენტს პაციენტებისა ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება წინა პლატინის შემცველი ადიუვანტური ან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ფონზე.

დადასტურებული ORR ყველა პაციენტში და ორ PD-L1 ქვეჯგუფში შეჯამებულია ცხრილში 12. ამ კვლევაზე დაკვირვების საშუალო დრო იყო 14.4 თვე. 24 პაციენტში დაავადების პროგრესირებით ადიუვანტური ან ნეოადიუვანტური თერაპიის შემდეგ, ORR იყო 33.0% (95% CI: 16%, 55%).

ცხრილი 12: კვლევა IMvigor210-ის 1-ლი კოჰორტის ეფექტურობის შეჯამება

	ყველა პაციენტი N=119	PD-L1 ექსპრესიის ქვეჯგუფი PD-L1 ექსპრესია $< 5\%$ in IC ¹ N=87	PD-L1 ექსპრესია $\geq 5\%$ in IC ¹ N=32
რიცხვი IRF-შეფასების თანახმად დადასტურებული რესპონდერების	28	19	9
ORR % (95% CI)	23.5% (16.2, 32.2)	21.8% (13.7, 32)	28.1% (13.8, 48.8)
სრული პასუხი (CR) (%)	6.7%	6.9%	6.3%
ნაწილობრივი პასუხი (PR) (%)	16.8%	14.9%	21.9%

საშუალო DOR, თვეები (ფარგლები)	NR (3.7+, 16.6+)	NR (3.7+, 16.6+)	NR (8.1, 15.6+)
NR = არ იქნა მიღწეული + არნიშნავს გადამოწმებულ მნიშვნელობას 1 PD-L1 ექსპრესია სიმსივნის მაინფილტრირებელ იმუნურ უჯრედებზე(IC)			

IMvigor130(NCT02807636) არის მიმდინე მულტიცენტრული რანდომიზებული კვლევა, რომელშიც ჩართულია წინასწარ არანამკურნალები მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტები, რომლებიც არ ექვემდებარებიან ცისპლატინის დანიშვნას. კვლევა აერთიანებს სამ ქვეჯგუფს: 1. ტეცენტრიკი მონოთერაპიის სახით, 2 ტეცენტრიკი პლატინაზე დაფუძნებულ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში (მაგ.:ცისპლატინი ან კარბოპლატინი გემციტაბინთან ერთად) და 3. მხოლოდ პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის კურსი (შედარების ჯგუფი). კვლევაში ჩართულია ორივე კატეგორიის პაციენტები: პაციენტები, რომლებიც არ ექვემდებარებიან ცისპლატინის დანიშვნას და პაციენტები, რომლებიც ექვემდებარებიან ცისპლატინის დანიშვნას. სიმსივნის ნიმუშების (ანათლები) შეფასება ხდებოდა პროსპექტულად VENTANA PD-L1(SP142) მეთოდით ცენტრალურ ლაბორატორიაში. მონაცემთა მონიტორინგის დამოუკიდებელმა კომიტეტმა (iDMC) მონაცემთა მიმოხილვის ადრეულ საფუძველზე დააგინა, რომ PD-L1 ექსპრესიის ≥ 5 მაჩვენებლის მქონე პაციენტებს, ტეცენტრიკით მონოთერაპიის კურსით მკურნალობისას აღენიშნებოდათ გადარჩენადობის უფრო დაბალი მაჩვენებლი იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ პლატინაზე დაფუძნებულ ქიმიოთერაპიას. კომიტეტმა (iDMC) გასცა ტეცენტრიკით მონოთერაპიაზე მყოფი ქვეჯგუფის დახურვის რეკომენდაცია და კვლევის მეტად გაფართოვება და უპირატესობის მინიჭება იმ პაციენტებზე, რომელთაც გამოუვლინდათ დაბალი PD-L1 ექსპრესია ; სხვა რეკომენდაციები კვლევის ირგვლივ არ გაცემულა- არც იმ პაციენტების მკურნალობის შესახებ, რომლებიც რანდომულად იყვნენ შერჩეული და მკურნალობას იტარებდნენ მონოთერაპიის ქვეჯგუფში.

ადრე ნამკურნალები ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომა

ტეცენტრიკის ეფექტურობა ფასდებოდა Imvigor210(კოჰორტა 2) (NCT02108652) მულტიცენტრულ, ღია, ერთ ქვეჯგუფიან კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყო ადრე ნამკურნალები ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომის მქონე 310 პაციენტი, რომელთაც აღენიშნებოდათ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის დროს ან მისი დამთავრების შემდეგ, ან, ასევე, უვლინდებოდათ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ნეოადიუვანტური ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის რეჟიმიდან 12 თვის ფარგლებში. კვლევიდან გამოირიცხებოდნენ პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ: აუტოიმუნური დაავადება ანამნეზში, აქტიური, ან კორტიკოსტეროიდებზე დამოკიდებული თავის ტვინის მეტასტაზები, ჩატარებული ჰქონდათ ვაქცინაცია ცოცხალი ან დასუსტებული ვაქცინით ჩართვამდე 28 დღის ფარგლებში, ან იღებდნენ იმუნომასტიმულირებელ წამლებს 6 კვირის მანძილზე ან სისტემურ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას კვლევაში ჩართვამდე 2 კვირით ადრე. პაციენტები იღებდნენ 1200 მგ ტეცენტრიკის ინფუზიას ყოველ 3 კვირაში არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე ან დაავადების რადიოგრაფიულ ან კლინიკურ პროგრესირებამდე. სიმსივნის მკურნალობაზე პასუხის შეფასება ხდებოდა ყოველ 9 კვირაში პირველი 54 კვირის განმავლობაში, ხოლო შემდეგ ყოველ 12 კვირაში. ეფექტურობის გამოსავლის ძირითადი საზომი იყო ობიექტური პასუხის სიხშირე (ORR), რაც ფასდებოდა დამოუკიდებელი შემფასებლის მიერ (IRF) Response

Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) საფუძველზე პასუხის ხანგრძლივობის(DOR)გამოყენებით.

აღნიშნულ კვლევაში საშუალო ასაკი იყო 66 წელი; 78% იყო მამაკაცი, და 91% თეთრი ფერის კანის მქონე რასის წარმომადგენელი. პაციენტების 26% -ს ჰქონდა ბუშტგარე უროთელიალური კარცინომა და 78%-ს ვისცერული მეტასტაზი. სამოცდაორ პროცენტს პაციენტებისა ჰქონდა ECOG ქულა, პაციენტების 35% -ს ჰქონდა ბაზისური CLcr <60%მლ/წთ. 19%-ს პაციენტებისა ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება წინა პლატინის შემცველი ადიუვანტური ან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ფონზე. პაციენტების 41%-ს ჰქონდა 2 ან მეტი სისტემური რეჟიმი მიღებული მეტასტაზურ ჯგუფში. პაციენტების 73%-ს მიღებული ჰქონდა ცისპლატინი, 26%-ს კარბოპლატინი, და 1% ნამკურნალები იყო სხვა პლატინაზე დაფუძნებული რეჟიმით. სიმსივნის ნიმუშების (ანათლები) შეფასება ხდებოდა პროსპექტულად VENTANA PD-L1 (SP142) მეთოდით ცენტრალურ ლაბორატორიაში, ხოლო შედეგები გამოიყენებოდა პრესპეციფიური ანალიზის ქვეჯგუფების განსასაზღვრად. 310 პაციენტიდან 32% კლასიფიცირებული იყო როგორც PD-L1 ექსპრესიის მქონე $\geq 5\%$. დანარჩენი, 68% პაციენტებისა, კლასიფიცირდა როგორც PD-L1 ექსპრესიის მქონე <5% .

დადასტურებული ORR და საშუალო DOR ყველა პაციენტში და ორ PD-L1 ქვეჯგუფში შეჯამებულია ცხრილში 11. ამ კვლევაზე დაკვირვების საშუალო დრო იყო 32.9 თვე. 59 პაციენტში, დაავადების პროგრესირებით, ადიუვანტური ან ნეოადიუვანტური თერაპიის შემდეგ, ORR იყო 22.0% (95% CI: 12.3%, 34.7%).

ცხრილი 13: კვლევა IMvigor210 -ის მე- 2 კოჰორტის ეფექტურობის შეჯამება

	ყველა პაციენტი	PD-L1 ექსპრესიის ქვეჯგუფი	
	N=310	PD-L1 ექსპრესია < 5% in IC ¹ N=210	PD-L1 ექსპრესია $\geq 5\%$ in IC ¹ N=100
რიცხვი IRF-შეფასების თანახმად დადასტურებული რესპონდერების	46	20	26
ORR % (95% CI)	14.8% (11.2, 19.3)	9.5% (5.9, 14.3)	26% (17.3, 35.7)
სრული პასუხი (CR) (%)	5.5%	2.4%	12.0%
ნაწილობრივი პასუხი (PR) (%)	9.4%	7.1%	14.0%
საშუალო DOR, თვეები (ფარგლები)	27,7 (2.1+, 33.4+)	20,9 (2.1+, 33.4+)	29,7 (4.2, 31.2+)

+ აღნიშნავს გადამოწმებულ მნიშვნელობას

¹ PD-L1 ექსპრესია სიმსივნის მაინფილტრირებელ იმუნურ უჯრედებზე(IC)

14.2 მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო ადრე ნამკურნალები მეტასტაზური NSCLC

ტეცენტრიკის ეფექტურობა ბევაციზუმაბთან, პაკლიტაქსელთან და კარბოპლატინთან ერთად შესწავლილი იქნა IMpower150(NCT02366143) მულტიცენტრულ. საერთაშორისო, რანდომიზებულ(1:1:1) , ღია კვლევაში, პაციენტებში მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი (NSCLC)-. IMpower150 -ში ჩართული იყვნენ პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ IV სტადიის არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო(NSCLC), რომელთაც არ ჰქონდათ მიღებული ქიმიოთერაპიის კუსი მეტასტაზური კიბოს სამკურნალოდ , მაგრამ შეიძლება მიღებული ჰქონოდათ EGFR და ALKკინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიული კურსი საჭიროების შემთხვევაში PD-L1 ან T-ეფექტორი გენების (tGE)სტატუსისდა ECOG სტატუსი 0 ან 1-ის არსებობის მიუხედავად. კვლევიდან გამოირიცხებოდნენ პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ: აუტოიმუნური დაავადება ანამნეზში, ჩატარებული ჰქონდათ ვაქცინაცია ცოცხალი ან დასუსტებული ვაქცინით ჩართვამდე 28 დღის ფარგლებში, აქტიური, ან არანამკურნალები თავის ტვინის მეტასტაზები, ან იღებდნენ იმუნომასტიმულირებელ წამლებს 4 კვირის მანძილზე ან სისტემურ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას კვლევაში ჩართვამდე 2 კვირით ადრე, ან ჰქონდათ სიმსივნის ინფილტრაცია დიდი კალიბრის თორაკალურ სისხლძარღვებში ან აღენიშნებოდათ ფილტვის პათოლოგიური უბნების წყლულოვანი დაზიანება. რანდომიზაცია ეფუძნებოდა სქესს, ღვიძლის მეტასტაზების არსებობასა, და სიმსივნურ უჯრედებსა (TC) და სიმსივნეში ინფილტრირებულ იმუნურ უჯრედებზე (IC) ექსპრესირებული PD-L1 სტატუსს, კერძოდ: TC3 და ნებისმიერი ICvs TC 0 /1/2 და IC 2/3 vs. TC 0 /1/2 და IC 0/1. პაციენტების რანდომიზაცია ხდებოდა სამ ძირითად სამკურნალო ჯგუფში.

- ქვეჯგუფი A: ტეცენტრიკი 1200მგ; პაკლიტაქსელი 175მგ/მ² ან 200მგ/მ² და კარბოპლატინი AUC 6 ყოველი 21 დღიანი ციკლის პირველ დღეს მაქსიმუმ 4 ან 6 ციკლი
- ქვეჯგუფი B: ტეცენტრიკი 1200 მგ, ბევაციზუმაბი 15 მგ/კგ, პაკლიტაქსელი 175მგ/მ² ან 200მგ/მ² და კარბოპლატინი AUC 6 ყოველი 21 დღიანი ციკლის პირველ დღეს მაქსიმუმ 4 ან 6 ციკლი
- ქვეჯგუფი C: ბევაციზუმაბი 15 მგ/კგ, პაკლიტაქსელი 175მგ/მ² ან 200მგ/მ² და კარბოპლატინი AUC 6 ყოველი 21 დღიანი ციკლის პირველ დღეს მაქსიმუმ 4 ან 6 ციკლი

პაციენტებს, რომლებსაც არ აღენიშნებოდათ დაავადების პროგრესირება პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის დასრულების ან შეწყვეტის შემდეგ ენიშნებოდათ:

- ქვეჯგუფი A: ტეცენტრიკი 1200მგ ინტრავენურად ყოველი 21 დღიანი ციკლის პირველ დღეს დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსიურობის გამოვლენამდე
- ქვეჯგუფი B: ტეცენტრიკი 1200 მგ და ბევაციზუმაბი 15 მგ/კგ, ყოველი 21 დღიანი ციკლის პირველ დღეს დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსიურობის გამოვლენამდე
- ქვეჯგუფი C: ბევაციზუმაბი 15 მგ/კგ ინტრავენურად ყოველი 21 დღიანი ციკლის პირველ დღეს დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსიურობის გამოვლენამდე

სიმსივნის შეფასება ხდებოდა ყოველ 6 კვირაში პირველი 48 კვირის მანძილზე პირველი ციკლის, პირველი დღის შემდეგ და მომდევნო ყოველ 9 კვირაში. სიმსივნის ნიმუშების შესწავლა ხდებოდა რანდომიზაციამდე PD-L1 ექსპრესიის გამოსავლენად VENTANA PD-L1 (SP142) მეთოდის გამოყენებით ცენტრალურ ლაბორატორიაში. სიმსივნური ქსოვილის აღება ხდებოდა T-ეფექტორი გენების (tGE) ექსპრესიის გამოსავლენად და ფასდებოდა კლინიკური კვლევების შეფასების კრიტერიუმით ცენტრალურ ლაბორატორიაში ეფექტური გამოსავლის ანალიზის ჩატარებამდე.

ეფექტური გამოსავლის ძირითადი საზომი კრიტერიუმი B და C ჯგუფებში იყო პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (PFS) RECIST v1.1-ის მიხედვით, tGE-WT პაციენტებში (პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებათ T-ეფექტორი გენების მაღალი ექსპრესია [tGE], მხოლოდ EGFR და ALK -პოზიტიური NSCLC [WT] პაციენტების გამოკლებით) და ITT-WT სუბპოპულაციებში და, ასევე, საერთო გადარჩენადობის (OS) განსაზღვრა ITT-WT სუბპოპულაციებში. ეფექტური გამოსავლის დამატებითი საზომი კრიტერიუმი B და C ჯგუფების შესადარებლად ან A და C ჯგუფების შესადარებლად იყო PFS (პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა) და OS (საერთო გადარჩენადობა) -ის განსაზღვრა ITT პოპულაციაში ; OS -ის შეფასება tGE-WT სუბპოპულაციაში და ORR/DOR შეფასება tGE-WT-სა და ITT-WT სუბპოპულაციებში.

მთლიანად სამივე ქვეჯგუფში ჩართული იყო 1202 პაციენტი, რომელთაგან 1045 იყო ITT-WT სუბპოპულაციებში და 447 კი tGE-WT სუბპოპულაციაში. დემოგრაფიული მონაცემები არის ძალზედ მწირი B და C ჯგუფების 800 პაციენტისთვის, სადაც გამოვლინდა ეფექტურობა. საშუალო ასაკი იყო 63წელი (ფარგლები: 31-90), და 60% იყო მამაკაცი. პაციენტთა უმრავლესობა იყო თეთრკანიანი (82%), 13% იყო აზიური წარმოშობის, 10% ესპანელი, და 2% იყო შავკანიანი. აზიური კლინიკური საიტი (მთლიანი კვლევის პოპულაციის 13 % არის ამ საიტში ჩართული) ღებულობდა პაკლიტაქსელს 175 მგ/მ² დოზით მაშინ, როცა დანარჩენი 87 % პაკლიტაქსელს იღებდა 200 მგ/მ² დოზით.

პაციენტების დაახლოვებით 14%-ს ჰქონდა საწყისი ეტაპიდან ღვიძლის მეტასტაზი და პაციენტების უმრავლესობა იყო ამჟამინდელი მონაცემით ან წარსულში მწვეელი(80%). საბაზისო ECOG სტატუსი იყო 0 (43%) ან 1 (57%).)

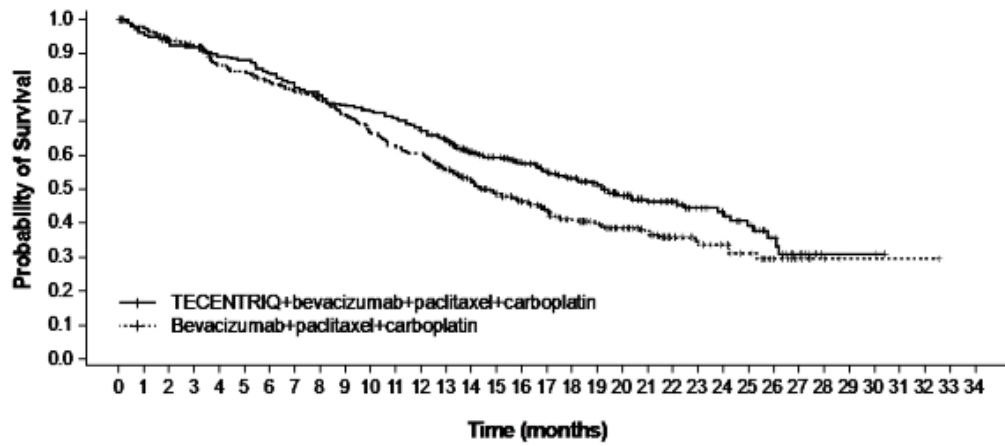
PD-L1 იყო TC3 და ნებისმიერი IC ექსპრესირებული იყო 12%-ში, TC 0 /1/2 და IC 2/3 გამოვლინდა 13%-ში და TC 0 /1/2 და IC 0/1 გამოვლინდა 75%-ში. დემოგრაფიული მონაცემები 696 პაციენტისთვის ITT-WT სუბპოპულაციებში იყო ისეთივე, როგორც ITT ქვეჯგუფში მხოლოდ EGFR და ALK -პოზიტიური NSCLC პაციენტების გამოკლებით.

კვლევაში გამოვლინდა PFS მაჩვენებლის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება B და C ჯგუფებს შორის ორივე tGE-WT და ITT-WT სუბპოპულაციებში, მაგრამ არ გამოვლინდა მნიშვნელოვანი განსხვავება A და C ჯგუფებთან მიმართებაში საბოლოო PFS ანალიზის საფუძველზე დაყრდნობით . OS (საერთო გადარჩენადობა)-ის შუალედური მონაცემებით სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება დაფიქსირდა B ჯგუფში C ჯგუფთან შედარებით, მაგრამ ანალოგიური მონაცემი არ გამოვლინდა A ჯგუფში C ჯგუფთან მიმართებაში. ITT-WT სუბპოპულაციებში ეფექტურობის შედეგები მოყვანილია ცხრილში 14 და სურ. 1

ცხრილი 14 : IMpower150 კვლევაში ჩართულ ITT-WT პოპულაციის ეფექტურობის შედეგები

	C ჯგუფი: ბევაციზუმაბი, პაკლიტაქსელი და კარბოპლატინი N = 337	B ჯგუფი: ტეცენტრიკი ბევაციზუმაბთან ერთად, პაკლიტაქსელი და კარბოპლატინი N = 359	A ჯგუფი: ტეცენტრიკი პაკლიტაქსელთან და კარბოპლატინთან ერთად N = 349
საერთო გადარჩენადობა	197 (59%) 14.7 (13.3, 16.9)	179 (50%) 19.2 (17.0, 23.8)	179 (51%) 19.4 (15.7, 21.3)
სიკვდილობა(%) მედიანა, თვეები (95% CI) Hazardratio ² (95% CI) p-value ³	--- ---	0.78 (0.64, 0.96) 0.016 ⁴	0.84 (0.72, 1.08) 0.204 ⁵
პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა	247 (73%) 7.0 (6.3, 7.9)	247 (69%) 8.5 (7.3, 9.7)	245 (70%) 6.7 (5.6, 6.9)
მოვლენების რაოდენობა (%) მედიანა, თვეები (95% CI) Hazardratio ² (95% CI) p-value ³	--- ---	0.71 (0.59, 0.85) 0.0002 ⁷	0.94 (0.79, 1.13) 0.5219
ობიექტური პასუხის სიხშირე	142 (42%) (37, 48)	196 (55%) (49, 60)	150 (43%) (38, 48)
მოპასუხეების რაოდენობა (%) (95% CI) სრული პასუხი არასრული პასუხი	3 (1%) 139 (41%)	14 (4%) 182 (51%)	9 (3%) 141 (40%)
პასუხის ხანგრძლივობა	n = 142 6.5 (5.6, 7.6)	n = 196 10.8 (8.4, 13.9)	n = 150 9.5 (7.0, 13.0)
<p>შუალედური ანალიზის OS-ზე შედეგები</p> <p>ICსტრატეგიკაცია სქესის, ღვიძლში მეტასტაზები და PD-L1 ექსპრესიის მიხედვით TC და IC უჯრედებზე. n the stratified log-rank test compared to Arm C</p>			
	C ჯგუფი: ბევაციზუმაბი, პაკლიტაქსელი და კარბოპლატინი N = 337	B ჯგუფი: ტეცენტრიკი ბევაციზუმაბთან ერთად, პაკლიტაქსელი და კარბოპლატინი N = 359	A ჯგუფი: ტეცენტრიკი პაკლიტაქსელთან და კარბოპლატინთან ერთად N = 349
<p>⁴დარდება განთავსება $a=0.0174$ (twosided) შუალედური ანალიზისთვის.</p> <p>⁵დარდება განთავსება $a=0.0128$ (ორ მხრივი)</p> <p>⁶როგორც განსაზღვრულია დამოუკიდებელი შემფასებლის მიერ (IRF) per RECIST v1.1 (სოლიდურ სიმსივნეებში მკურნალობაზე პასუხის შეფასების კრიტერიუმები v1.1)</p> <p>⁷დარდება განთავსება $a=0.006$ (ორმხრივი) საბოლოო PFS ანალიზისთვის.</p> <p>CI=სანდოობის ინტერვალი</p>			

სურათი 1:კაპლან მეიერის (Kaplan-Meier) მრუდი საერთო გადარჩენადობისთვის ITT-WT პოპულაციაში ჩართულ IMpower150 კვლევაში



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
No. at Risk																																					
TECENTRIQ+bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	359	339	328	323	314	310	296	284	273	264	256	250	235	218	188	167	147	133	119	103	84	66	57	41	34	28	16	9	2	2	2						
Bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	337	326	315	308	297	288	280	265	247	233	216	203	186	174	152	129	115	101	87	77	66	56	40	32	29	22	13	6	3	1	1	1	1				

კვლევის ანალიზმა აჩვენა, რომ პაციენტების დიდი ნაწილი ოთხი მედიკამენტისგან შემდგარ ქვეჯგუფში (რომელთაც ამავდროულად ჰქონდათ ADA (ანტითერაპიულ ანტისხეულებზე) პოზიტიური ტესტი მე-4 კვირის თავზე)(30%) გამოუვლინდა ისეთივე ეფექტურობა, როგორც იმ პაციენტებს რომელთაც აღენიშნებოდათ ADA ნეგატიური ტესტის შედეგები მე-4 კვირის ბოლოს (70%) [იხ. გვერდითი მოვლენები (6.2);იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)]კვლევის ანალიზში ჩატარდა ძლიერი მიდრეკილების შეფასება ტეცენტრიკით, ბევაციზუმაბით, პაკლიტაქსელით და კარბოპლატინით მკურნალობაზე მყოფი ADA პოზიტიური პაციენტების მეორე ქვეჯგუფთან შედარების მიზნით, რომელშიც მკურნალობა ტარდებოდა ბევაციზუმაბით, პაკლიტაქსელით და კარბოპლატინით. ანალოგიურად ADA ნეგატიური პაციენტები ტეცენტრიკით, ბევაციზუმაბით, პაკლიტაქსელით და კარბოპლატინით მკურნალობაზე მყოფი ქვეჯგუფიდან შედარდა მონიშნულ პოპულაციას ბევაციზუმაბით, პაკლიტაქსელით და კარბოპლატინით მკურნალობის ჯგუფში.ძლიერი მიდრეკილების შეფასების მონიშვნის კრიტერიუმები იყო: საბაზისო ყველაზე გრძელი სიმსივნური წარმონაწმნის ზომა (BSLD) , საბაზისო ECOG სტატუსი, საბაზისო ალბუმინი, საბაზისო LDH, სქესი, მწვეველობა, მეტასტაზის ზომა, TC და IC დონეები. რისკის კოეფიციენტი ADA პოზიტიური ქვეჯგუფის მისივე მონიშნულ საკონტროლო ჯგუფთან იყო 0,69% (95%, CI: 0.44, 1,07). რისკის კოეფიციენტი ADA ნეგატიური ქვეჯგუფის მისივე მონიშნულ საკონტროლო ჯგუფთან იყო 0,64% (95%, CI: 0.46, 0,90).

წინასწარ ნამკურნალები მეტასტაზური NSCLC

ტეცენტრიკის ეფექტურობა შესწავლილი იქნა OAK (NCT02008227) მულტიცენტრულ. საერთაშორისო, რანდომიზებულ(1:1) , ღია კვლევაში, პაციენტებში ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი (NSCLC)-, რომელთა დაავადება პროგრესირდა პლატინის შემცველი კურსის დროს ან მისი დამთავრების შემდეგ. კვლევის პირობებს არ შეესაბამებოდნენ პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ: აუტომუნური დაავადება ანამნეზში, სიმპტომური ანკორტიკოსტეროიდებით მკურნალობაზე დამოკიდებული თავის ტვინის მეტასტაზები, ან საჭიროებდნენ სისტემურ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას კვლევაში ჩართვამდე 2 კვირით ადრე. რანდომიზაციას განსაზღვრავდა სიმსივნეში ინფილტრირებულ იმუნურ უჯრედებზე (IC) PDL-1 -ის ექსპრესია, იქამდე ჩატრებული ქიმიოთერაპიის კურსის რაოდენობა (1vs. 2) და ჰისტოლოგია.

პაციენტები რანდომულად შეირჩა რომ მიეღოთ 1200მგ ტეცენტრიკი ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ არამართვადი ტოქსიურობის, რადიოგრაფიული და კლინიკური პროგრესირების გამოვლენამდე ან რომ მიეღოთ დოცეტაქსელი 75 მგ/მ² ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ არამართვადი ტოქსიურობის და

დაავადების პროგრესირების გამოვლენამდე. სიმსივნის შეფასება ხდებოდა ყოველ 6 კვირაში პირველი 36 კვირის მანძილზე და მომდევნო ყოველ 9 კვირაში. ეფექტური გამოსავლის ძირითადი საზომი კრიტერიუმი იყო საერთო გადარჩენადობის (OS) მაჩვენებელი პირველ 850 რანდომულად შერჩეულ პაციენტში და ასევე OS სიმსივნურ უჯრედებზე PDL-1 -ის (განსაზღვრულია როგორც $\geq 1\%$ PDL-1 ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედებზე [TC] ან იმუნურ უჯრედებზე [IC]) ექსპრესის მქონე პაციენტების ქვეჯგუფში. ეფექტური გამოსავლის დამატებითი საზომი კრიტერიუმები იყო OS (საერთო გადარჩენადობა) -ის განსაზღვრა მთლიან რანდომულ პაციენტთა ჯგუფში (1225) და OS -ის შეფასება ქვეჯგუფებში, რაც ეფუძნებოდა PDL-1 ექსპრესიას, ORR -საერთო პასუხის მაჩვენებელს და პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მაჩვენებელს, რაც ფასდებოდა მკვლევარის მიერ RECIST v1.1-ის მიხედვით.

თავდაპირველად რანდომულად შერჩეული 850 პაციენტიდან საშუალო ასაკი იყო 64 წელი (ფარგლები: 33-85), 47% იყო ≥ 65 წელზე ზემოთ ასაკის. 61% იყო მამაკაცი. პაციენტთა 70% იყო თეთრკანიანი, 21% იყო აზიური წარმოშობის. 15% იყო ამჟამინდელი მწეველი და 67% მწეველი წარსულში. 37%-ს ჰქონდა საბაზისო ECOG სტატუსი იყო 0, ხოლო 63% -ის საბაზისო ECOG სტატუსი იყო 1. თითქმის ყველას (94%) ჰქონდა მეტასტაზი; 74% ჰისტოლოგია იყო არაბრტყელუჯრედული სურათი; პაციენტთა 75% მიღებული ჰქონდა მხოლოდ ერთი პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის კურსი და 55% დაუდასტურდა სიმსივნური უჯრედების PD-L1 ექსპრესია.

ეფექტურობის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 15 და სურათზე 2

ცხრილი 15: ეფექტურობის შედეგები OAK-ში

	ტეცენტრიკი		დოცეტაქსელი
საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელი პირველ 850 პაციენტში პაციენტების რაოდენობა ლეტალური გამოსავალი (%) მედიანა, თვეები (95% CI) რისკის მაჩვენებელი ¹ (95% CI) p-მაჩვენებელი ²	N=425 271 (64%) 13.8 (11.8, 15.7)	0.74 (0.63, 0.87) 0.0004 ³	N=425 298 (70%) 9.6 (8.6, 11.2)
პროგრესირების -გარეშე გადარჩენადობა პაციენტების რაოდენობა მოვლენები (%) პროგრესირება (%) ლეტალური გამოსავალი (%) მედიანა, თვეები (95% CI)	N=425 380 (89%) 332 (78%) 48 (11%) 2.8 (2.6, 3.0)	0.95 (0.82, 1.10)	N=425 375 (88%) 290 (68%) 85 (20%) 4.0 (3.3, 4.2)

რისკის მაჩვენებელი ¹ (95% CI)			
საერთო პასუხის მაჩვენებელი ⁴	N=425 58 (14%) (11%, 17%)		N=425 57 (13%) (10%, 17%)
პაციენტების რაოდენობა ORR, n (%) (95% CI)	6 (1%) 52 (12%)		1 (0.2%) 56 (13%)
დასრულებული პასუხი ნაწილობრივი პასუხი			
პასუხის ხანგრძლივობა ³	N=58 16.3 (10.0, NE)		N=57 6.2 (4.9, 7.6)
მედიანა (თვეები) (95% CI)			
საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელი პირველ 1225 პაციენტში	N=613 384 (63%) 13.3 (11.3, 14.9)	0.79 (0.69, 0.91) 0.0013 ⁵	N=612 409 (67%) 9.8 (8.9, 11.3)
პაციენტების რაოდენობა ლეტალური გამოსავალი (%)			
მედიანა, თვეები (95% CI)			
რისკის მაჩვენებელი ¹ (95% CI)			
p-მაჩვენებელი ²			

1 სტრატეგიცირებასიმსივნის მაინფილტრირებელი იმუნური უჯრედების მიერ PD-L1 ექსპრესიის მიხედვით, ასევე წინასწარ ჩატარებული ქიმიოთერაპიული კურსის რაოდენობის და ჰისტოლოგიური სურათის საფუძველზე

2 სტრატეგიცირება „log-rank“ ტესტის მიხედვით

ტეცენტრიკი დოცეტაქსელი

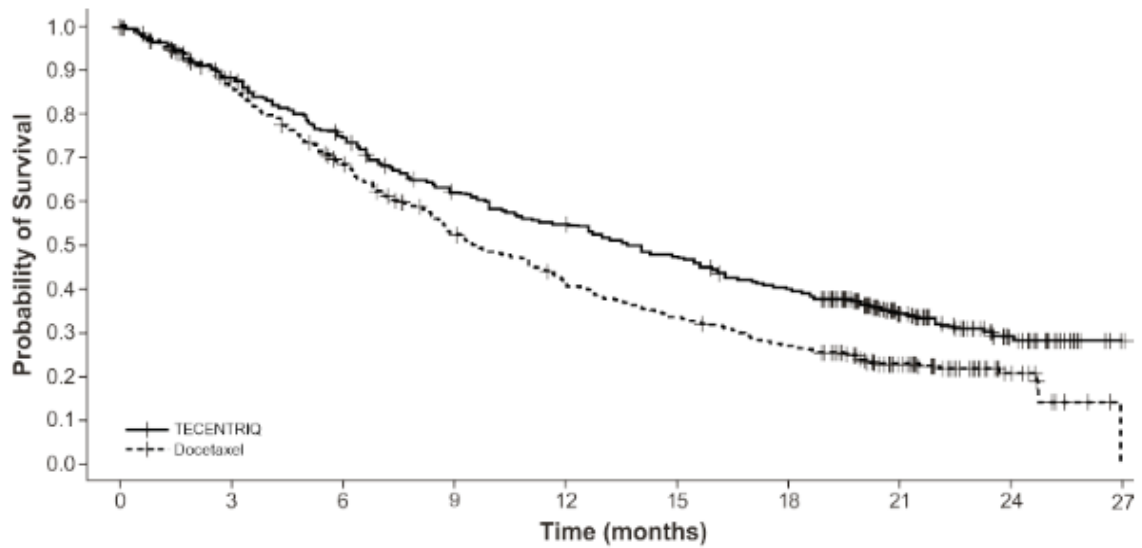
3 შედარებულია წინასწარ განსაზღვრული a-დან 0.03 ანალიზისთვის

4RECIST v1.1 -ის მიხედვით (სოლიდურ სიმსივნეებში მკურნალობაზე პასუხის შეფასების კრიტერიუმები v1.1)

5დარდება a-ს 0.0177 შუალედური ანალიზებიდან რასაც საფუძველად უდევს ინფორმაციის 86% O'Brien-Fleming ზღვარიდან

CI=სარწმუნოების ინტერვალი; NE=არ არის შეფასებული

სურათი 2:საერთო გადარჩენადობის გამომხატველი კაპლან-მეიერის (Kaplan-Meier) მრუდი რანდომულად შერჩეულ პირველ 850 პაციენტში, რომლებიც ჩართული იყვნენ OAK კვლევაში



No. Patients at Risk	
TECENTRIQ	425 407 382 363 342 326 305 279 260 248 234 223 218 205 198 188 175 163 157 141 116 74 54 41 28 15 4 1
Docetaxel	425 390 365 336 311 286 263 236 219 196 179 168 151 140 132 123 116 104 98 90 70 51 37 28 16 6 3

სიმსივნის ნიმუშების შესწავლა ხდებოდა პროსპექტულად PD-L1 ექსპრესიის გამოსავლენად VENTANA PD-L1 (SP142) მეთოდის გამოყენებით ცენტრალურ ლაბორატორიაში ხოლო შედეგები გამოიყენებოდა პრესპეციფიური ანალიზის PD-L1 ექსპრესიის ქვეჯგუფების განსასაზღვრად. 850 პაციენტიდან 16%-ს დაუდგინდა PD-L1 ექსპრესიის მაღალი მაჩვენებელი, რაც ნიშნავს PD-L1 ექსპრესიას სიმსივნური უჯრედების (TC) $\geq 50\%$ ან იმუნური უჯრედების(IC) $\geq 10\%$ -ზე. კვლევის ეფექტურობის ქვეჯგუფის ანალიზის დროს PD-L1 ექსპრესიის მიხედვით განისაზღვრება საერთო გადარჩენადობა - OS; რისკის მაჩვენებელი წარმოადგენდა 0,41 (95% CI: 0,27, 0,64) PD-L1 მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში და იგივე მაჩვენებელი შეადგენდა 0,82 (95% CI: 0,68, 0,98) PD-L1 დაბალი ექსპრესიის ჯგუფში.

დიაგნოსტიკურმა ანალიზებმა აჩვენა, რომ პაციენტების ქვეჯგუფს, რომლებიც ADA-ზე პოზიტიური იყო მე-4 კვირისთვის (21%) გამოუვლინდათ მედიკამენტის დაბალი ეფექტურობა (აზიანებდა საერთო გადარჩენადობას) იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც აღმოაჩნდათ ADA-ზე ნეგატიური ტესტის პასუხი მკურნალობის მე-4 კვირაზე (79%) [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.2), კლინიკური ფარმაკოლოგია(12.3)]. ADAs არსებობა არ ახდენდა კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას გვერდითი მოვლენების სიხშირესა და სიმწვავეზე. ADA-ზე პოზიტიურ პაციენტებს მე-4 კვირისთვის გამოუვლინდათ მსგავსი საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელი OS როგორც ჰქონდათ დოცეტაქსელით ნამკურნალებ პაციენტებს.

დიაგნოსტიკურ კვლევებში განწყობის (მიდრეკილების) მაჩვენებლის შეფასებით ერთმანეთს დარდებოდა ADA პოზიტიური პაციენტები ატეზოლიზუმაბისა და დოცეტაქსელის ქვეჯგუფებში, ასევე, ერთმანეთს ადარებდნენ ADA ნეგატიურ პაციენტებს ატეზოლიზუმაბისა და დოცეტაქსელის ჯგუფებში. მიდრეკილების მაჩვენებლის განმსაზღვრელი კრიტერიუმებია: სიმსივნური წარმონაქმნის უგრძესი საბაზისო ხაზი (baseline sum of longest tumor size (BSLD)), საბაზისო ECOG,

ჰისტოლოგიური სურათი (სქვამოზური ან არა-სქვამოზური), ალბუმინისსაბაზისო მაჩვენებელი, LDH -ის საბაზისო მაჩვენებელი, სქესი, მწვევლობა, მეტასტაზის სტატუსი (გავრცელებული ან ლოკალური), მეტასტაზის ლოკალიზაცია, TC დონე, და IC დონე. საფრთხის მაჩვენებელი (The hazard ratio) ADA პოზიტიური და მისი მონიშნული საკონტროლო ჯგუფის შედარებისას იყო 0.89 (95% CI: 0.61, 1.3). საფრთხის მაჩვენებელი (The hazard ratio) ADA ნეგატიური და მისი მონიშნული საკონტროლო ჯგუფის შედარებისას იყო 0.68 (95% CI: 0.55, 0.83).

14.3 ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბო

ტეცენტრიკის უსაფრთხოება პაკლიტაქსელთან ((პროტეინთან დაკავშირებული)კომბინაციაში გამოყენების დროს შეფასდა მულტიცენტრულ, საერთაშორისო, რანდომიზებულ, ორმაგად-ბრმა პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში (IMpassion130) ჩართულ ძუძუს კიბოს მქონეპაციენტებში,რომელთაც იქამდე არ ჩატარებიათ ქიმიოთერაპიის კურსი მეტასტაზური დაავადების სამკურნალოდ.

პაციენტების შერჩევა ხდებოდა ღვიძლში მეტასტაზის არსებობის, ტაქსანებით იქამდე ჩატარებული მკურნალობის, და სიმსივნური ქსოვილში ინფილტრირებულ იმუნურ უჯრედებზე (IC) PD-L1 -ის (PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] <1% of tumor area vs. \geq 1% of the tumor area) ექსპრესიის სტატუსის VENTANA PD-L1 (SP142)მეთოდის გამოყენებით.

საერთო პოპულაციის(intent to treat population (ITT)) 902 პაციენტიდან 41%-ს (369 პაციენტი) გამოუვლინდა PD-L1-ის ექსპრესია \geq 1%. პაციენტების შერჩევა ხდებოდა რანდომულად (1:1), რომ მიეღოთ ან ტეცენტრიკი(840 მგ) ან პლაცებო ინტრავენურად 28 დღიანი ციკლის პირველ(1) და მე-15 დღეს, რასაც ემატებოდა პაკლიტაქსელი (პროტეინთან დაკავშირებული) (100 მგ/მ²) ასევე ინტრავენურად ინფუზიის სახით 28 დღიანი ციკლის პირველ(1,), მე- 8 და მე- 15 დღეებში. პაციენტები ღებულობდნენ მკურნალობას დაავადების რადიოლოგიურად გამოხატულ პროგრესირებამდე RECISTv1.1-ის მიხედვით, ან არამართვადი ტოქსიურობის გამოვლენამდე.

კვლევიდან გამოირიცხებოდნენ პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ ანამნეზში აუტოიმუნური დაავადება, ჩატარებული ჰქონდათ ვაქცინაცია ცოცხალი ანდასუსტებული ვაქცინით ჩართვამდე 4 კვირით ადრე, იღებდნენ იმუნომასტიმულირებელ წამლებს 4 კვირის მანძილზე ან სისტემურ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას კვლევაში ჩართვამდე 2 კვირით ადრე; იყვნენ არანამკურნალები ან ჰქონდათ კორტიკოსტეროიდებზე დამოკიდებული თავის ტვინის მეტასტაზები. სიმსივნის მკურნალობაზე პასუხის შეფასება ხდებოდა ყოველ 8 კვირაში (\pm 1 week) პირველი 12 თვის განმავლობაში პირველი ციკლის პირველ (1) დღეს, ხოლო შემდეგ ყოველ 12 კვირაში(\pm 1 week).

In IMpassion130, -ში ჩართული პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 55 წელი (20-დან 86 ფარგლებში). პაციენტთა უმეტესობას წარმოადგენდა ქალები (99.6%), ასევე დიდი ნაწილი იყო თეთრი კანის ფერის (68%), აზიელები (18%), შავი კანით ან აფრო-ამერიკული წარმოშობის (7%), ასევე ამერიკელი ინდიელები ან ალიასკის წარმომადგენლები (Alaskan Native) (4.4%). დაავადების დემოგრაფიული და საბაზისო მახასიათებლები კვლევაში მონაწილე პოპულაციაში კარგად იყო დაბალანსებული კვლევის სხვადასხვა ჯგუფებს შორის. საბაზისო ECOG სტატუსი იყო 0 (58%) ან 1 (41%). საერთო ჯამში, ჩართული პაციენტების 41%-ს ჰქონდა PD-L1 ექსპრესია $\geq 1\%$, 27%-ს ჰქონდა ღვიძლის მეტასტაზი და 7%-ს კი მეტასტაზი თავის ტვინში საბაზისო მონაცემთან მიმართებაში. დაახლოებით, პაციენტების ნახევარი იღებდა ტაქსანებს (51%) ან ანტრაციკლინებს (54%) (ნეო)ადიუვანტურად. დემოგრაფიული და საბაზისო მახასიათებლები PD-L1 ექსპრესიის მქონე პოპულაციაში მოიცავდა პაციენტთა ძირითად ნაწილს.

სიმსივნის ნიმუშების (არქივში არსებული ან ახალი) შესწავლა ხდებოდა შემდგომში PD-L1 ექსპრესიის გამოსავლენად VENTANA PD-L1 (SP142) მეთოდის გამოყენებით ცენტრალურ ლაბორატორიაში და შედეგებს იყენებდნენ როგორც კვლევაში ჩართვის ფაქტორებს რანდომიზაციის მიზნით და, ასევე, სხვადასხვა ქვეჯგუფებში PD-L1 ექსპრესიის განსასაზღვრელად პრესპეციფიური ანალიზის მიზნით.

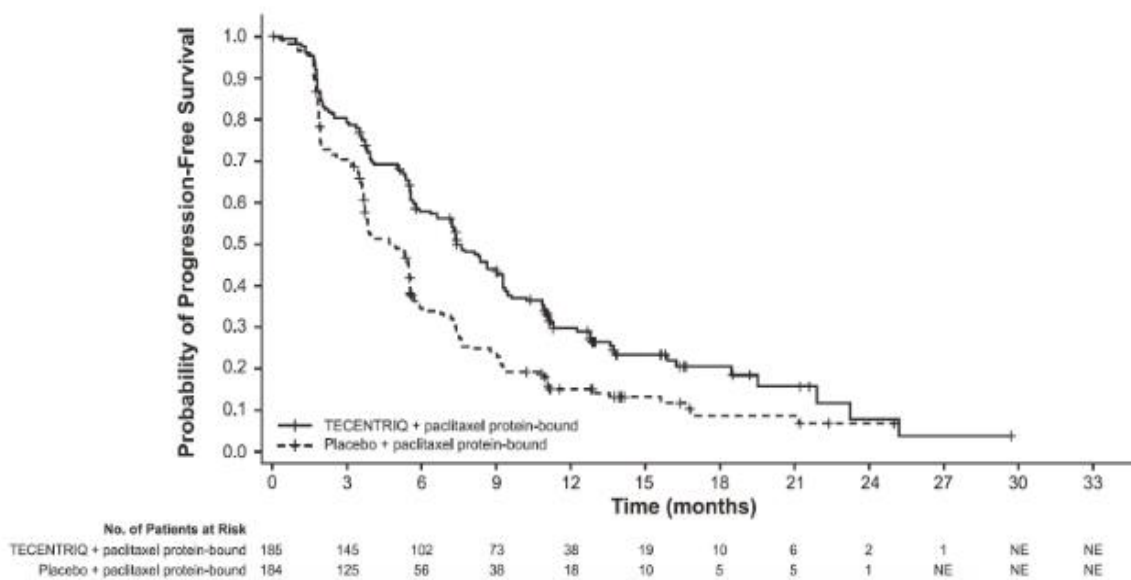
ძირითადი ეფექტურობის გამოსავალი იყო მკვლევარის მიერ შეფასებული პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (PFS) ITT პოპულაციასა და PD-L1 -ის ექსპრესიის მქონე პაციენტებში RECIST v1.1-ის მიხედვით; ასევე საერთო გადარჩენადობა (OS) ITT პოპულაციაში. საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელი ლეტალური გამოსავლის მქონე შემთხვევებში, რაც შეადგენდა ITT პოპულაციის 43%-ს, იყო დაუსრულებელი. IMpassion130 კვლევის ეფექტურობის განმსაზღვრელი შედეგები პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ PD-L1 ექსპრესია $\geq 1\%$ მოცემულია ცხრილში 16 და სურათი 3.

ცხრილი 16: ეფექტურობის შედეგები IMpassion130 კვლევაში ჩართულ PD-L1 ექსპრესიის = 1% მქონე პაციენტებში

	PD-L1 ექსპრესია = 1% ¹	
	ტეცენტრიკი პაკლიტაქსელთან (პროტეინთან დაკავშირებული) კომბინაციაში	პლაცებო პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში
პროგრესირები გარეშე გადარჩენადობის მაჩვენებელი ^{2,3}	(n=185)	
მოვლენები (%)	136 (74)	
მედიან, თეები	7.4 (6.6, 9.2)	
სტრატეფიცირებული რისკის	0.60 (0.48, 0.77)	

მაჩვენებელი (95% CI) ⁴		
p-მაჩვენებელი	<0.0001	
ობიექტური პასუხის მაჩვენებელი ^{2,3,5,6}	n=185	n=183
პაციენტების რაოდენობა (%) (95% CI)	98 (53) (45.5, 60.3)	60 (33) (26.0, 40.1)
სრული პასუხი(%)	17 (9)	1 (<1)
ნაწილობრივი პასუხი (%)	81 (44)	59 (32)
პასუხის ხანგრძლივობა ^{2,3,6}	n=98	n=60
მედიანა (თეები) (95% CI)	9.2 (7.5, 11.9)	6.2 (5.5, 8.8)
<p>1 PD-L1 ექსპრესია სიმსივნის მაინფილტრირებელი იმუნური უჯრედები (IC) 2 მკვლევარის შეფასებით განსაზღვრული 3 RECISTv1.1-ის მიხედვით (სოლიდურ სიმსივნეებში მკურნალობაზე პასუხის შეფასების კრიტერიუმები v1.1) 4 სტრატეგიცირება ღვიძლის მეტასტაზის არსებობის სფუძველზე, და წინასწარ ტაქსანებით მკურნალობის მიხედვით 5 პაციენტები გაზომვადი დაავადებით საბაზისო მონაცემთან მიმართებაში 6 დადასტურებული პასუხები PFS=პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა; CI=სარწმუნოობის ინტერვალი; ORR=ობიექტური პასუხი; DOR=პასუხის ხანგრძლივობა; NE=არ არის შეფასებული</p>		

Figure 3: პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მაჩვენებელი კაპლან-მაიერის მრუდის მიხედვით, პაციენტებში რომლებიც ჩართული იყვნენ IMpassion130 კვლევაში და აღენიშნებოდათ PD-L1 ექსპრესია =1%



16. მომარაგება/შენახვა და მოხმარება

ტეცენტრიკი არის სტერილური, კონსერვანტების გარეშე, უფეროან მოყვითალო ხსნარი ინტრავენური ინფუზიისათვის, რომლის მიწოდება ხდება მუყაოს კონტეინერით, რომელიც შეიცავს ერთ 840მგ/14 მლ ან 1200მგ/20მლ ერთჯერადი დოზის შემცველ ფლაკონს (NDC 50242-917-01).

შენახვა: შეინახეთ ფლაკონები მაცივარში 2°C - 8°C (36°F to 46°F) ტემპერატურაზე თავისივე კოლოფით, რათა იგი დაცული იყოს სინათლისაგან. არ გაყინოთ. არ შეანჯღრიოთ.

17 ინფორმაცია პაციენტთა საკონსულტაციოდ

ურჩიეთ პაციენტს წაიკითხოს FDA-ს მიერ დამტკიცებული ინსტრუქცია პაციენტებისათვის (მედიკამენტის გზამკვლევი).

იმუნური გვერდითი მოვლენები

აუხსენით პაციენტს იმუნური გვერდითი მოვლენების

რისკის არსებობა, რომელთა გამო შესაძლოა საჭირო გახდეს კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა და ტეცენტრიკით მკურნალობის შეჩერება ან შეწყვეტა. მათ შორისაა:

- **პნევმონიტი:** ურჩიეთ პაციენტს დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს ნებისმიერი ახალი ხველის ან არსებული ხველის გაუარესების, გულმკერდში ტკივილის, ქოშინის შემთხვევაში *[იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1)].*
- **ჰეპატიტი:** ურჩიეთ პაციენტს დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს სიყვითლის, ძლიერი გულისრევის ან ღებინების, მუცლის მარჯვენა ნახევრის ტკივილის, ძილიანობის, სისხლნაჟღენტების ადვილად გაჩენის ან სისხლდენის შემთხვევაში *[იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.2)].*
- **კოლიტი:** ურჩიეთ დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს დიარეის ან მუცლის ძლიერი ტკივილის შემთხვევაში *[იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.3)].*
- **ენდოკრინოპათიები:** ურჩიეთ დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს ჰიპოფიზიტის ნიშნების ან სიმპტომების გაჩენისას, ჰიპერთიროიდიზმის, ჰიპოთიროიდიზმის, თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის და 1 -ლი

ტიპის შაქრიანი დიაბეტის, კეტოაციდოზის ჩათვლით, შემთხვევაში *[იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.4)]*

- იმუნური პასუხით განპირობებული სხვა გვერდითი რეაქციები: ურჩიეთ პაციენტებს დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს იმუნური პასუხით განპირობებული სხვა გვერდითი რეაქციების ნიშნებისა და სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში *[იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)]*.

ურჩიეთ რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალ პაციენტებს ტეცენტრიკით მკურნალობის პროცესში და ბოლო დოზიდან სულ მცირე 5 თვის მანძილზე გამოიყენონ მაღალეფექტური კონტრაცეპტული საშუალებები *(8.3)*.

ინფექციები:

ურჩიეთ პაციენტს დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს ინფექციის სიმპტომების ან ნიშნების შემთხვევაში *[იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.6)]*.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები:

ურჩიეთ პაციენტს დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის სიმპტომების ან ნიშნების შემთხვევაში *[იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.7)]*.

ემბრიოფეტალური ტოქსიურობა

აუხსენით რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალ პაციენტებს, რომ ტეცენტრიკმა შეიძლება ნაყოფს ზიანი მიაყენოს და შეატყობინონ მკურნალ ექიმს უკვე დადასტურებული ან სავარაუდო ორსულობის შესახებ. *[იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.8), იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.1, 8.3)]*.

მიეცით ინსტრუქცია რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალებს, რომ გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის საშუალებები ტეცენტრიკით მკურნალობის დროს და ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე 5 თვის მანძილზე მაინც *[იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.3)]*.

ლაქტაცია

ურჩიეთ რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალ პაციენტებს ტეცენტრიკით მკურნალობის პროცესში და ბოლო დოზიდან სულ მცირე 5 თვის მანძილზე არ კვებონ ბავშვი ძუძუთი [იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.2)].

წარმოებულა:

Genentech, Inc.

A Member of the Roche Group

1 DNA Way South San Francisco, CA 94080-4990 U.S.

ლიცენზიის No. 1048

TECENTRIQ არის Genentech, Inc. რეგისტრირებული სავაჭრო ნიშანი ©2019\ Genentech, Inc.

მედიკამენტის გზამკვლევი
ტეცენტრიკი® (ტე-ცენ-ტრი-კი)
ატეზოლიზუმაბი
ინექცია

რა მნიშვნელოვანი ინფორმაცია უნდა ვიცოდეთ ტეცენტრიკის შესახებ?

ტეცენტრიკი არის წამალი, რომელიც მკურნალობს თქვენი შარდის ბუშტის ან ფილტვის კიბოს, თქვენს იმუნურ სისტემაზე მოქმედების გზით. ტეცენტრიკს შეუძლია გამოიწვიოს ის, რომ თქვენმა იმუნურმა სისტემამ შეუტიოს თქვენი ორგანიზმის ჯანმრთელ ორგანოებს და ქსოვილებს და გავლენა იქონიოს მათ მუშაობაზე. ზოგჯერ ეს პრობლემები სერიოზულ ან სიცოცხლისათვის საშიშ სახეს იღებს და შეიძლება გახდეს სიკვდილის მიზეზი.

დაუკავშირდით ექიმს მაშინვე, როგორც კი აღგენიშნათ რომელიმე ჩამოთვლილი სიმპტომთაგანი ან უკვე არსებული ეს სიმპტომები გაუარესდა:

ფილტვების პრობლემები (პნევმონიტი): პნევმონიტის ნიშნები და სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს:

- ახალი ან გაუარესებული ხველა
- ქოშინი
- ტკივილი გულმკერდში

ღვიძლის პრობლემები (ჰეპატიტი): ჰეპატიტის ნიშნები და სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს:

- თქვენი კანის ან თვალის თეთრი ნაწილის გაყვითლება • მუქი შარდი (ჩაის ფერი) • მძიმე გულისრევა ან ღებინება • სისხლდენა ან სისხლნაჟღერების გაჩენა ჩვეულზე უფრო ადვილად • ტკივილი მუცლის მარჯვენა ნახევარში • შიმშილის გრძნობის დაქვეითება • ძილიანობა

ნაწლავური პრობლემები (კოლიტი): კოლიტის ნიშნები და სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს:

- დიარეა (თხელი განავალი) ან უფრო ხშირი ნაწლავთა მოქმედება, ვიდრე ადრე • სისხლი განავალში ან მუქი, კუპრისფერი ან წებოვანი განავალი • ძლიერი ტკივილი ან მგრძნობიარობა მუცლის არეში

ჰორმონული ჯირკვლების პრობლემები (განსაკუთრებით ჰიპოფიზის, ფარისებრი ჯირკვლის, თირკმელზედა ჯირკვლის, პანკრეასის). ნიშნები და სიმპტომები იმისა, რომ თქვენი ჰორმონული ჯირკვლები კარგად არ მუშაობს, შეიძლება იყოს შემდეგი:

- თავისტკივილი, რომელიც არ რჩება, ან უჩვეულო თავის ტკივილი • სიცივის შეგრძნება • ძლიერი დაღლილობა • ყაზობა • წონაში დაკლება ან წონის მომატება • თქვენი ხმის დაბოხება • თავბრუ ან გულისწასვლის შეგრძნება • ჩვეულებრივზე ხშირი შარდვა • ჩვეულებრივზე მეტი შიმშილის ან წყურვილის შეგრძნება • გულისრევა ან ღებინება • თმის ცვენა • კუჭის მიდამოს (მუცლის) ტკივილი • გუნება განწყობის ან ქცევის ცვლილება, როგორცაა სექსუალური ლტოლვის დაქვეითება, გაღიზიანება, გულმავიწყობა

სხვა ორგანოების პრობლემები (სიმპტომები და ნიშნები შეიძლება იყოს შემდეგი):

- კუნთების ძლიერი სისუსტე • გუნება-განწყობის ან ქცევის ცვლილება • მტევნების ან ტერფების დაბუჟება • სინათლისადმი ჭარბი მგრძნობელობა • ცხელება • კისრის რიგილობა
- კონფუზია
 - მხედველობის ბუნდოვანება, გაორება ან სხვა პრობლემა
 - თვალის ტკივილი ან გაწითლება
 - კანზე გამონაყარი ან გაღიზიანება
 - გულმკერდში ტკივილი, არარითმული სუნთქვა, ქოშინი, ფეხების შეშუპება.

მწვავე ინფექციები. ინფექციის ნიშნები და სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს:

- ცხელებას • გრიპისმაგვარ სიმპტომებს • ხველას • ტკივილს შარდვისას ან ზურგის ტკივილს • ხშირ შარდვას

მძიმედ გამოხატული ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები. ინფუზიის რეაქციის ნიშნები და სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს:

- შემცივნება ან კანკალი
- თავბრუ
- ქავილი ან გამონაყარი
- ცხელება
- წამოხურება
- გულისწასვლის შეგრძნება
- ქოშინი ან მსტვინავი სუნთქვა
- ზურგის და კისრის ტკივილი
- სახის და ტუჩების შეშუპება

დაუყოვნებელმა სამედიცინო დახმარებამ შეიძლება თავიდან აგაცილოთ აღნიშნული პრობლემების კიდევ უფრო გართულება.

თქვენი ექიმი შეამოწმებს ხოლმე თქვენს ჯანმრთელობას თქვენი ტეცენტრიკით მკურნალობის განმავლობაში. ექიმმა შესაძლოა დაგინიშნოს მკურნალობა კორტიკოსტეროიდებით ან ჰორმონ ჩანაცვლებითი თერაპია. ექიმმა შეიძლება შეაჩეროს ან შეწყვიტოს თქვენი მკურნალობა ტეცენტრიკით, თუ თქვენ გაქვთ სერიოზული გვერდითი რეაქციები.

რა არის ტეცენტრიკი?

ტეცენტრიკი არის მედიკამენტი, რომელიც გამოიყენება შემდეგი მდგომარეობების სამკურნალოდ:

- შარდის ბუშტის კიბოს ერთ-ერთი ტიპის დროს, რომელსაც ეწოდება უროთელიალური კარცინომა. ტეცენტრიკით მკურნალობა შესაძლოა ჩატარდეს თუ თქვენი შარდის ბუშტის კიბო:

- გავრცელდა ან მისი ამოკვეთა ქირურგიული გზით შეუძლებელია (გავრცელებული უროთელიალური კარცინომა), და თუ თქვენ გაქვთ ქვემოთ ჩამოთვლილი რომელიმე მდგომარეობა:

- თქვენ ვეღარ იღებთ ცისპლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიას, თქვენმა ექიმმა ტესტი ჩაატარა და აღმოაჩინა იმ სპეციფიური ცილის მაღალი დონე, რომელსაც ეწოდება უჯრედული პროგრამირებული სიკვდილისლიგანდი 1 (PDL-1) ან
- თქვენ აღარ შეგიძლიათ იმ ქიმიოთერაპიის კურსის მიღება, რომელიც შეიცავს პლატინის ნებისმიერ სახეობას გარდა სიმსივნეზე გამოვლენილი PDL-1 ან
- თქვენ უკვე სცადეთ პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპია და იგი აღარ არის შედეგიანი თქვენს შემთხვევაში

- ფილტვის კიბოს ტიპი, რომელსაც ეწოდება არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (NSCLC)

- ტეცენტრიკით პირველი რიგის მკურნალობა ბევაციზუმაბთან და ქიმიოთერაპიულ მედიკამენტებთან: კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან ერთად შესაძლოა ჩატარდეს, თუ თქვენი ფილტვის კიბო

- გავრცელდა ან გაიზარდა, და
- არის ფილტვის კიბოს ტიპი, რომელსაც ეწოდება არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (NSCLC)

- თუ თქვენი სიმსივნე არ შეიცავს არანორმალურ(პათოლოგიურ)EGFR ან ALK გენს,

○**ტეცენტრიკით მკურნალობა დასაშვებია, როდესაც ფილტვის კიბო**

- გავრცელდა ან გაიზარდა, და
- თქვენ უკვე სცადეთ პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპია და იგი აღარ არის შედეგიანი თქვენს შემთხვევაში
- თუ თქვენი სიმსივნე შეიცავს არანორმალურ EGFR ან ALK გენებს, და თქვენ შესაძლოა, ასევე, ნაცადი გაქვთ FDA-ს მიერ დამტკიცებული თერაპია ამ არანორმალური გენების მქონე სიმსივნეებისათვის, მაგრამ იგი იყო უეფექტო ან აღარ არის ეფექტური.

- **ძუძუს კიბოს ტიპი რომელსაც ეწოდება სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბო(TNBC).ტეცენტრიკით მკურნალობა დასაშვებია პაკლიტაქსელთან (პროტეინთან დაკავშირებული) ერთად, როდესაც თქვენი ძუძუს კიბო :**
 •გავრცელდა ან შეუძლებელია ქირურგიული ოპერაციის გზით მისი მოცილება,და
 •სიმსივნის ქსოვილი პოზიტიურია “PD-L1”-ის ტესტზე.

არ არის ცნობილი არის თუ არა ტეცენტრიკი უსაფრთხო და ეფექტური ბავშვებში.

სანამ ტეცენტრიკით მკურნალობას დაიწყებთ, მოუყევით თქვენს ექიმს თქვენი ყველა სამედიცინო მდგომარეობის შესახებ, მათ შორის თუ თქვენ:

- გაქვთ იმუნური სისტემის პრობლემები, როგორცაა კრონის დაავადება, წყლულოვანი კოლიტი, ან მგლურა
- გაქვთ გადანერგილი ორგანო
- გაქვთ ფილტვების ან სუნთქვის პრობლემები
- გაქვთ ღვიძლის პრობლემები
- გაქვთ ნერვული სისტემის მხრივ დარღვევები, როგორცაა მიასთენია ან გიენ-ბარეს სინდრომი
- გიტარდებათ მკურნალობა ინფექციის გამო
- ორსულადხართ ან გეგმავთ ორსულობას. ტეცენტრიკმა შესაძლოა ბავშვს მუცლად ყოფნისას ზიანი მიაყენოს. ტეცენტრიკით მკურნალობის პერიოდში აცნობეთ თქვენს მკურნალ ექიმს დაორსულების შესახებ ან ფიქრობთ რომ შესაძლოა იყოთ ორსულად

ქალბატონები ორსულობის პოტენციური ალბათობით:

- თქვენმა მკურნალმა ექიმმა უნდა ჩაატაროს ორსულობის ტესტი სანამ დაიწყებთ ტეცენტრიკის მიღებას

- თუ თქვენ გაქვთ შვილოსნობის უნარი, უნდა გამოიყენოთ ეფექტური კონტრაცეფცია მკურნალობის განმავლობაში და ტეცენტრიკის ბოლო დოზის მიღებიდან კიდევ სულ მცირე 5 თვის მანძილზე.

● ხართ მეძუძური დედა ან აპირებთ ბავშვის ძუძუთი კვებას. არ არის ცნობილი გადადის თუ არა ტეცენტრიკი დედის რძეში. არ კვებოთ ბავშვი ძუძუთი, მკურნალობის განმავლობაში და ტეცენტრიკის ბოლო დოზის მიღებიდან კიდევ სულ მცირე 5 თვის მანძილზე.

უთხარით ექიმს ყველა იმ მედიკამენტის შესახებ, რომელსაც იღებთ, სარეცეპტო და თავისუფალ გაყიდვაში არსებული წამლების, ვიტამინების და მცენარეული დანამატების ჩათვლით.

როგორ მივიღებ ტეცენტრიკს?

- თქვენი ექიმი (ჯანდაცვის მუშაკი) შეიყვანს ტეცენტრიკს თქვენს ვენაში ინტრავენური გადასხმის სისტემის მეშვეობით (ი.ვ.) 30-60 წუთის განმავლობაში.
- ტეცენტრიკის შეყვანა ჩვეულებრივ ხდება 3 კვირაში ერთჯერ.
- თქვენი მკურნალი ექიმი გადაწყვეტს რამდენი ინფუზია გჭირდებათ.
- თქვენი ექიმი გაგიკეთებთ სისხლის ანალიზს გარკვეულ გვერდით ეფექტებზე შემოწმების მიზნით.
- თუ ექიმთან ვიზიტი გამოტოვებთ, დაუკავშირდით მას რაც შეიძლება მალე, რათა ხელახალი ვიზიტი დაგეგმოთ.

რა არის ტეცენტრიკის შესაძლო გვერდითი ეფექტები?

ტეცენტრიკმა შესაძლოა გამოიწვიოს სერიოზული გვერდითი ეფექტები, მათ შორის:

- **იხ. „რა მნიშვნელოვანი ინფორმაცია უნდა ვიცოდეთ ტეცენტრიკის შესახებ?“**

ტეცენტრიკის ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტები მისი იზოლირებული გამოყენებისას მოიცავს შემდეგს:

- დაღლილობის გრძნობა
- მადის დაქვეითება
- გულისრევა
- სუნთქვის უკმარისობის შეგრძნება
- ყაზობა
- ხველა

ტეცენტრიკის ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტები მისი ბევაციზუმაბთან კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან ერთად გამოყენებისას მოიცავს შემდეგს:

- დადლილობის გრძობა და სისუსტე
- ყაბზობა
- თმის ცვენა
- მადის დაქვეითება
- გულისრევა
- სახსრების ტკივილი
- დიარეა
- მაღალი სისხლის წნევა
- დაბუჟება ხელებსა და ფეხებში

ტეცენტრიკმა შესაძლოა გავლენა იქონიოს ქალის შვილოსნობის (ბავშვის ყოლის) უნარზე. გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს, თუ შვილოსნობასთან დაკავშირებული საკითხი თქვენთვის მნიშვნელოვანია.

აქ ჩამოთვლილი ეფექტების გარდა ტეცენტრიკს შეუძლია სხვა გვერდითი ეფექტებიც გამოიწვიოს. თხოვეთ თქვენს ექიმს ან ფარმაცევტს მოგაწოდონ უფრო დაწვრილებითი ინფორმაცია. დაუკავშირდით ექიმს გვერდითი ეფექტების მკურნალობისათვის.

თქვენ შეგიძლიათ გვერდითი ეფექტების შესახებ ინფორმაცია მიაწოდოთ FDA-ს ნომერზე 1-800-FDA-1088.

ზოგადი ინფორმაცია ტეცენტრიკის უსაფრთხო და ეფექტური გამოყენების შესახებ

წამლები ზოგჯერ ინიშნება სხვა მიზნით, არა მხოლოდ იმ ჩვენებებით, რომლებიც ჩამოთვლილია მედიკამენტის გზამკვლევაში. თუ თქვენ გსურთ ტეცენტრიკთან დაკავშირებით მეტი ინფორმაციის მიღება, გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს (ჯანდაცვის მუშაკს). თქვენ შეგიძლიათ თხოვოთ თქვენს ექიმს, რომ მან მოგაწოდოთ ტეცენტრიკზე ჯანმრთელობის პროფესიონალებისთვის განკუთვნილი ინფორმაცია.

რას შეიცავს ტეცენტრიკი?

აქტიური ინგრედიენტი: ატეზოლიზუმაბი

არააქტიური ინგრედიენტები: ცინულოვანი ძმარმჟავა, L-ჰისტიდინი, საქაროზა, პოლისორბატ 20.

მწარმოებელი: Genentech, Inc., A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 USA U.S.

ლიცენზიის No. 1048 TECENTRIQ არის Genentech, Inc. რეგისტრირებული სავაჭრო ნიშანი

დამატებითი ინფორმაციისათვის დარეკეთ 1-844-832-3687 ან ეწვიეთ
www.TECENTRIQ.com-ს

ეს მედიკამენტის გზამკვლევი დამტკიცებულია U.S. Food and Drug
Administration მიერ.

განახლებულია: 3/2019