



ტეცენტრიკი® (ატეზოლიზუმაბი) ინექცია, ინტრავენური გამოყენებისათვის

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 (1.2)	10/2016
გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6)	10/2016

ჩვენებები და გამოყენება

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

- ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიური კარცინომა, თუ:
- აღინიშნება დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის დროს ან მის შემდეგ (1.1)
- აღინიშნება დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ნეოადიუვანტური ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის დროს 12 თვის მანძილზე (1.1) ეს ჩვენება ეფუძნება დაჩქარებული წესით მიღებულ დასტურს, სიმსივნის მკურნალობაზე პასუხის სიხშირესა და ხანგრძლივობას ამ ჩვენების დასტურის გავრცელება დამოკიდებულია დამადასტურებელ კვლევებში სარგებელის აღწერა სა და დადასტურებ აზე. (1.1)
- მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო, როდესაც ადგილი აქვს დაავადების პროგრესირებას პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის დროს ან მის შემდეგ. პაციენტებს EGFR ან ALK გენომური სიმსივნური აბერაციებით, ტეცენტრიკის მიღებამდე უნდა ჰქონდეთ დაავადების პროგრესირება FDA-ის მიერ დამტკიცებული მკურნალობის ფონზე. (1.2)

დოზირება და მიღების წესი

- 1200 მგ ინტრავენური ინფუზიარომელიც გრძელდება 60 წუთი, ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ. (2.1)
- ინტრავენური ინფუზიის დაწყებამდე უნდა მოხდეს განზავება. (2.3)

წამლის ფორმა და დოზა

1200 მგ/20 მლ (60 მგ/მლ) ხსნარი ერთი დოზის შემცველ ფლაკონში (3)

წინააღმდეგვებები

არ არის (4).

გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

- იმუნურად განპირობებული პნევმონიტი: მიღება უნდა შეჩერდეს საშუალო სიმძიმის პნევმონიტის შემთხვევაში და პერმანენტულად შეწყდეს მძიმე, სიცოცხლისათვის საშიში პნევმონიტის შემთხვევაში. (5.1)
- იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი: საჭიროა ღვიძლის ფუნქციების ცვლილებების მონიტორინგი. მიღება უნდა შეჩერდეს ტრანსამინაზების ან საერთო ბილირუბინის საშუალოდ გამოხატული მომატებისას, ხოლო პერმანენტულად შეწყდეს მათი მძიმე, ან სიცოცხლისათვის საშიში მომატების დროს. (5.2)
- იმუნურად განპირობებული კოლიტი: მიღება უნდა შეჩერდეს საშუალო სიმძიმის კოლიტისას, ხოლო პერმანენტულად შეწყდეს სიცოცხლისათვის საშიში კოლიტის დროს. (5.3)
- იმუნურად განპირობებული ენდოკრინოპათიები (5.4):
 - ჰიპოფიზიტი: შეჩერდეს საშუალო სიმძიმის ან მძიმე ჰიპოფიზიტისას, ხოლო პერმანენტულად შეწყდეს სიცოცხლისათვის საშიში ჰიპოფიზიტის დროს.
 - თიროიდული დარღვევები: საჭიროა თიროიდული ფუნქციების ცვლილებების მონიტორინგი. მიღება უნდა შეჩერდეს სიმპტომური (მანიფესტირებული) თიროიდული დარღვევების დროს.
 - თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა: მიღება შეჩერდეს თირკმელზედა ჯირკვლის სიმპტომური უკმარისობისას.
 - 1-ლი ტიპის შაქრიანი დიაბეტი: მიღება შეჩერდეს \geq მე-3 ხარისხის ჰიპერგლიკემიის დროს.
- იმუნურად განპირობებული მიასთენიური სინდრომი/მიასთენია, გინ-ბარე ან მენინგოენცეფალიტი: ნებისმიერი ხარისხის შემთხვევაში პერმანენტულად უნდა შეწყდეს. (5.5)
- ოკულური ანთებითი ტოქსიურობა: უნდა შეჩერდეს საშუალო სიმძიმის და პერმანენტულად შეწყდეს მძიმე ოკულური ანთებითი ტოქსიურობის შემთხვევაში. (5.5)
- იმუნურად განპირობებული პანკრეატიტი: უნდა შეჩერდეს საშუალო ან მძიმე პანკრეატიტის დროს, ხოლო სიცოცხლისათვის საშიში და ნებისმიერი ხარისხის მორეციდივე პანკრეატიტის დროს პერმანენტულად უნდა შეწყდეს. (5.5)
- ინფექცია: უნდა შეჩერდეს მძიმე ან სიცოცხლისათვის საშიში ინფექციის დროს. (5.6)
- ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია: ინფუზია უნდა შეჩერდეს ან შეწყდეს მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის რეაქციის დროს, ხოლო შეწყდეს მძიმე ან სიცოცხლისათვის საშიში რეაქციის შემთხვევაში. (5.7)
- ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა: ტეცენტრიკმა 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 ($\geq 20\%$) ლოკალურად გავრცელებულ იქნა ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტებში იყო დადლილობა, მადის დაქვეითება, გულისრევა, საშარდე გზების ინფექცია, ცხელება და ყაბზობა. (6.1)

ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები ($\geq 20\%$) პაციენტებში მეტასტაზური ან არანვრილუტრედოვანი ფილტვის კიბოთი იყო დადლილობა, მადის დაქვეითება, ქოშინი, ხველა, გულისრევა, ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი და ყაბზობა. (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: 10/2016

გამოყენების სრული ინსტრუქცია

სარჩევი*

1 ჩვენებები და გამოყენება

1.1 ლოკალურად გავრცელებულ იქნა ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომა

1.2 მეტასტაზური არანვრილუტრედოვანი ფილტვის კიბო

2 დოზირება და შეყვანა

2.1 რეკომენდებული დოზა

2.2 დოზის მოდიფიცირება

2.3 მომზადება და შეყვანა

3 წამლის ფორმა და დოზა

4 წინააღმდეგჩვენებები

5 გაფრთხილებები 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
- 8.6 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება
- 8.7 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება
- 10 ღოზის გადაჭარბება
- 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 უროთელიური კარცინომა
- 14.2 მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო
- 16 მომარაგება/ შენახვა და მოხმარება
- 17 ინფორმაცია პაციენტის კონსულტირებისათვის *

გამოყენების სრული ინსტრუქციიდან ამოღებული თავები და ქვეთავები ჩამოთვლილი არ არის.

1 ჩვენებები და გამოყენება

1.1 ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომა
 ტეცენტრიკი (ატემოლიზუმაბი) ნაჩვენებია ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიალური კარცინომის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ, რომელთაც:

- აღენიშნებათ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის დროს ან მის შემდეგ
- აღენიშნებათ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ადიუვანტური ან ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპიიდან 12 თვის ფარგლებში.

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

1.2 მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო

ტეცენტრიკი ნაჩვენებია პაციენტებისათვის მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი (NSCLC), რომლებსაც აქვთ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის დროს ან მის შემდეგ. პაციენტებს EGFR ან ALK გენომური სიმსივნური აბერაციებით, ტეცენტრიკის მიღებამდე უნდა ჰქონდეთ დაავადების

პროგრესირება FDA-ის მიერ დამტკიცებული მკურნალობის ფონზე [იხ. კლინიკური კვლევები (14.1)].

2 დოზირება და მიღების წესი

2.1 რეკომენდებული დოზა

ტეცენტრიკის რეკომენდებული დოზაა 1200 მგ IVი.ვ. ინფუზიის სახით ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვად ტოქსიურობამდე. თუ პირველი ინფუზია პაციენტმა კარგად აიტანა, შემდგომი ინფუზიების ხანგრძლივობა შეიძლება იყოს 30 წთ. არ შეიძლება ტეცენტრიკის შეყვანა ინტრავენური ნაკადის სახით ან ბოლუსურად.

2.2 დოზის მოდიფიცირება

ტეცენტრიკის დოზის შემცირება რეკომენდებული არ არის.

ტეცენტრიკის შეყვანა უნდა შეჩერდეს თუ ადგილი აქვს ჩამოთვლილიდან რომელიმეს:

- მე-2 ხარისხის პნევმონიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1)]
 - ასპარტატ ამინოტრანსფერაზის (AST) ან ალანინ ამინო ტრანსფერაზის (ALT) მომატება ნორმის ზედა ზღვარიდან (ULN) 3-5-ჯერ, ან საერთო ბილირუბინის მომატება 1,5-3 ჯერ ULN -დან [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.2)]
 - მე-2 ან მე-3 ხარისხის თვალრათი ან კოლიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.3)]
 - სიმპტომური ჰიპოფიზიტი, თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა, ჰიპოთირეოზი, ან მე-3-მე-4 ხარისხის ჰიპერგლიკემია [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.4)]
 - მე-2 ხარისხის თვალის ანთებითი ტოქსიურობა [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)]
 - მე-2 ან მე-3 ხარისხის პანკრეატიტი, ან ამილაზის ან ლიპაზის დონის მე-3 - მე-4 ხარისხამდე მომატება (2.0 -ჯერ მეტი ULN-ზე) [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)]
 - მე-3 ან მე-4 ხარისხის ინფექცია [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.6)]
 - მე-2 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.7)]
 - მე-3 ხარისხის გამონაყარი
- ტეცენტრიკის შეყვანა შეიძლება განახლდეს იმ პაციენტებში, რომელთა გვერდითი რეაქცია შემცირდა 0-1 ხარისხამდე.

ტეცენტრიკის შეყვანა პერმანენტულად უნდა შეწყდეს, თუ ადგილი აქვს ჩამოთვლილიდან რომელიმეს:

- მე-3 ან მე-4 ხარისხის პნევმონიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1)]
- AST ან ALT ULN-ზე 5-ჯერ მეტი, ან საერთო ბილირუბინი ULN-ზე 3-ჯერ მეტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.2)]
- მე-4 ხარისხის ფაღარათი ან კოლიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.3)]
- მე-4 ხარისხის პიპოფიზიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.4)]
- მასთენიური სინდრომი/მასთენია, გიენ -ბარე ან მენინგოენცეფალიტი (ნებისმიერი ხარისხის) [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)]
- მე-3 ან მე-4 ხარისხის თვალის ანთებითი ტოქსიურობა [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)]
- მე-4 ხარისხის პანკრეატიტი, ან ნებისმიერი ხარისხის მორეციდივე პანკრეატიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)]
- მე-3 ან მე-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.7)]
- მე-4 ხარისხის გამონაყარი

2.3 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.

ტეცენტრიკი არის უფერო ან მოყვითალო ხსნარი. არ გამოიყენოთ ფლაკონი, თუ მასში არსებული ხსნარი შემღვრეული ან ფერშეცვლილია, ან მასში მოჩანს ნაწილაკები. არ შეანჯღრიოთ ფლაკონი. ხსნარი ინფუზიისათვის მოამზადეთ შემდეგნაირად:

- ამოიღეთ ფლაკონიდან 20 მლ ტეცენტრიკი.
- განზავეთ 250 მლ-იან პოლივინილქლორიდის (PVC), პოლიეთილენის (PE), ან პოლიოლფენის (PO) საინფუზიო პაკეტში, რომელიც შეიცავს 0.9% საინექციო ნატრიუმის ქლორიდს, USP.
- განზავეთ 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.

3 წამლის დოზა და ფორმა

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

4 წინააღმდეგჩვენებები

არ არის.

5 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

5.1 იმუნურად განპირობებული პნევმონიტი

ტეცენტრიკის მიმღებ პაციენტებში გამოვლინდა იმუნურად განპირობებული პნევმონიტი, ან ფილტვების ინტერსტიციული დაავადება, რომელიც განისაზღვრება, როგორც კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის საჭიროების მქონე დაავადება, რომელსაც არ აქვს სხვა ცნობილი ეტიოლოგია. საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი რადიოგრაფიულ ნიშნებსა და პნევმონიტის სიმპტომებზე. მე-2 ან უფრო მაღალი ხარისხის პნევმონიტის დროს საჭიროა სტეროიდები დოზით 1-2 მგ/კგ/დღეში პრედნიზონის ექვივალენტი, შემდგომში დოზის თანდათან შემცირებით. ტეცენტრიკის შეყვანა უნდა შეჩერდეს მე-2 ხარისხის პნევმონიტის დროს, ხოლო პერმანენტულად უნდა შეწყდეს მე-3 ან მე-4 ხარისხის პნევმონიტის შემთხვევაში [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2)]. კლინიკურ კვლევებში პაციენტთა 2.6% (51/1978) განუვითარდა პნევმონიტი. ფატალური პნევმონიტი დაფიქსირდა ორ შემთხვევაში.

უროთელიური კარცინომა

უროთელიური კარცინომის მქონე 523 პაციენტს შორის, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს, პნევმონიტი განუ ვითარდა ექვს (1.1%) პაციენტს. აპ პაციენტებს შორის ერთი იყო ფატალური პნევმონიტის შემთხვევა, ერთ პაციენტს ჰქონდა მე-3 ხარისხის, სამ პაციენტს მე-2 ხარისხის და ერთ პაციენტს 1-ლი ხარისხის პნევმონიტი. ტეცენტრიკის შეყვანა შეჩერდა ყველა შემთხვევაში და ხუთ პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობა კორტიკოსტეროიდებით. პნევმონიტი განიკურნა 3 შემთხვევაში. დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 2.6 თვე (ფარგლები: 15 დღიდან 4.2 თვემდე). საშუალო ხანგრძლივობა იყო 15 დღე (ფარგლები: 6 დღიდან 3.1+ თვემდე).

1027 პაციენტს შორის NSCLC -ით, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს, პნევმონიტი განუვითარდა 38 (3.7%) პაციენტს. მათ შორის იყო ერთი პაციენტი ფატალური პნევმონიტით, ორი პაციენტი მე-4 ხარისხის, ცამეტი პაციენტი მე-3 ხარისხის, თერთმეტი პაციენტი მე-2 ხარისხის და თერთმეტი პაციენტი 1-ლი ხარისხის პნევმონიტით. ტეცენტრიკის შეყვანა შეჩერდა 24 პაციენტში და 21 პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობა კორტიკოსტეროიდებით. პნევმონიტი ალაგდა 28 პაციენტიდან 26-ში. დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 3.3 თვე (ფარგლები: 3 დღიდან 18.7 თვემდე). საშუალო ხანგრძლივობა იყო 1.4 თვე (ფარგლები: 0 დღიდან 12.6+ თვემდე).

5.2 იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი

ტეცენტრიკის მიმღებ პაციენტებში გამოვლინდა იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი, რომელიც განისაზღვრება, როგორც კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის საჭიროების მქონე დაავადება, რომელსაც არ აქვს სხვა ცნობილი ალტერნატიული ეტიოლოგია. პაციენტებს, რომლებიც იღებენ ტეცენტრიკს, აღენიშნათ ღვიძლის ტესტების ცვლილება. საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი ჰეპატიტის ნიშნებსა და სიმპტომებზე. საჭიროა AST, ALT, და ბილირუბინის დონის მონიტორინგი ტეცენტრიკით მკურნალობის დაწყებამდე და პერიოდულად მკურნალობის პერიოდში. ტრანსამინაზების მე-2 ხარისხის ან უფრო მეტად მომატებისას, ბილირუბინის თანმხლები მომატებით ან მის გარეშე, უნდა ჩატარდეს კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა დოზით 1–2 მგ/კგ/დღეში პრედნიზონის ექვივალენტი, შემდგომში დოზის თანდათან შემცირებით. ტეცენტრიკის შეყვანა უნდა შეჩერდეს მე-2 ხარისხის, და პერმანენტულად შეწყდეს მე-3 ან მე-4 ხარისხის იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტის დროს [იხ. დოზირება და მიღების წესი (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)]. კლინიკურ კვლევებში (n=1978), აღინიშნა მე-3 ან მე-4 ხარისხის მომატება ALT (2.5%), AST (2.3%), ხოლო საერთო ბილირუბინის (1.6%).

უროთელური კარცინომა

პაციენტებს უროთელური კარცინომით (n=523) აღენიშნათ მე-3 ან მე-4 ხარისხის მომატება ALT (2.5%), AST (2.5%), ხოლო საერთო ბილირუბინისა (2.1%). იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი დაფიქსირდა პაციენტთა 1.3%-ში. მათგან 1 პაციენტი მოკვდა ჰეპატიტის გამო, ხუთ პაციენტს ჰქონდა მე-3 ხარისხის, ხოლო ერთ პაციენტს მე-2 ხარისხის ჰეპატიტი. დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 1.1 თვე (ფარგლები: 0.4 - 7.7 თვე). ტეცენტრიკის შეყვანა დროებით შეჩერდა ოთხ პაციენტში; არცერთ მათგანს ტეცენტრიკის განახლების შემდეგ ჰეპატიტის რეციდივი არ ჰქონია.

მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო NSCLC

პაციენტებში NSCLC-ით, მე-3 ან მე-4 ხარისხის ელევაცია აღინიშნა ALT (1.4%), AST (1.3%), ხოლო საერთო ბილირუბინის (0.6%). იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი აღინიშნა პაციენტთა 0.9% -ში (9/1027). ამ ცხრა პაციენტიდან ერთ პაციენტს ჰქონდა მე-4 ხარისხის, ოთხ პაციენტს მე-3 ხარისხის, სამ პაციენტს მე-2 ხარისხის და ერთ პაციენტს 1-ლი ხარისხის იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი. დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 28 დღე (ფარგლები: 15 დღიდან 4.2 თვემდე). ტეცენტრიკის შეყვანა დროებით შეუჩერდა

შვიდ პაციენტს; არცერთ მათგანს ტევცენტრიკის განახლების შემდეგ ჰეპატიტის რეციდივი არ ჰქონია.

5.3 იმუნურად განპირობებული კოლიტი

პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ ტევცენტრიკს, გამოუვლინდათ იმუნურად განპირობებული კოლიტი ან დიარეა, რომელიც განისაზღვრება, როგორც კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის საჭიროების მქონე დაავადება, რომელსაც არ აქვს სხვა ამკარა ალტერნატიული ეტიოლოგია. საჭიროა პაციენტთა მონიტორინგი დიარეისა და კოლიტის ნიშნებსა და სიმპტომებზე. ტევცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს მე-2 ხარისხის დიარეის ან კოლიტის დროს. თუ სიმპტომები გრძელდება 5 დღეზე მეტხანს, ან რეციდივირებს, საჭიროა პრედნიზონით (ან მისი ექვივალენტით) მკურნალობა დოზით 1-2 მგ/კგ დღეში. ტევცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს მე-3 ხარისხის დიარეის ან კოლიტის შემთხვევაში. საჭიროა მკურნალობა IVი.ვ. მეთილპრედნიზოლონით, დოზით 1-2 მგ/კგ დღეში, ხოლო პაციენტის მდგომარეობის გაუმჯობესებისთანავე, გადასვლა პერორალურ კორტიკოსტეროიდებზე. მე-2 და მე-3 ხარისხის დიარეის ან კოლიტის შემთხვევაში, მას შემდეგ რაც სიმპტომები გაუმჯობესდება, 0 ან 1 ხარისხამდე, საჭიროა სტეროიდების დოზის ნელი შემცირება ≥ 1 თვის განმავლობაში. ტევცენტრიკით მკურნალობა უნდა განახლდეს თუ მოვლენა გაუმჯობესდა 0 ან 1 ხარისხამდე 12 კვირის ფარგლებში, ხოლო კორტიკოსტეროიდების დოზა შემცირებულ იქნას ≤ 10 მგ/დღეში პერორალური პრედნიზონის ექვივალენტამდე. ტევცენტრიკით მკურნალობა პერმანენტულად უნდა შეწყდეს მე-4 ხარისხის დიარეის ან კოლიტის შემთხვევაში [იხ. დოზირება და მიღების წესი (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)]. კლინიკურ კვლევებში დიარეა ან კოლიტი დაფიქსირდა პაციენტთა 19.7% -ში (389/1978).

უროთელიური კარცინომა

უროთელიური კარცინომის მქონე იმ 523 პაციენტიდან, რომლებიც იღებდნენ ტევცენტრიკს, კოლიტი ან დიარეა განუვითარდა 98 (18.7%) პაციენტს. 10 პაციენტს (1.9%) ჰქონდა მე-3 ან მე-4 ხარისხის დიარეა. ოთხ პაციენტს (0.8%) ჰქონდა იმუნურად განპირობებული კოლიტი ან დიარეა, რომელთა დანყებამდე საშუალო დრო იყო 1.7 თვე (ფარგლები: 1.1 - 3.1 თვე). იმუნურად განპირობებული კოლიტი ალაგდა კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის შედეგად სამ შემთხვევაში, ხოლო ერთი პაციენტი მოკვდა დიარეასთან ასოცირებული თირკმლის უკმარისობის შედეგად.

მეტასტაზური არანვრილუკრედოვანი ფილტვის კიბო NSCLC

NSCLC -ის მქონე იმ 1027 პაციენტს შორის, რომლებიც იღებდნენ ტევცენტრიკს, კოლიტი ან დიარეა განუვითარდა 198 (19.3%) პაციენტს. თორმეტ პაციენტს (1.2%) ჰქონდა მე-3 ხარისხის კოლიტი ან დიარეა. ხუთ პაციენტს (0.5%) ჰქონდა იმუნურად განპირობებული კოლიტი ან დიარეა, რომელთა დანყებამდე საშუალო დრო იყო 21 დღე (ფარგლები: 12 დღიდან 3.4 თვემდე). ამ პაციენტებიდან ერთს ჰქონდა მე-3 ხარისხის, ორს - მე-2 ხარისხის, ხოლო ორს კი 1-ლი ხარისხის იმუნურად განპირობებული კოლიტი ან დიარეა. იმუნურად განპირობებული კოლიტი ან დიარეა ალაგდა

კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის შედეგად ოთხ შემთხვევაში, ხოლო ერთი პაციენტი გარდაიცვალა დაავადების პროგრესირების გამო კოლიტის ალაგებამდე.

5.4 იმუნურად განპირობებული ენდოკრინოპათიები

პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს დაფიქსირდა იმუნურად განპირობებული თიროიდული დარღვევები, თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა და შაქრიანი დიაბეტი, დიაბეტური კეტოაციდოზის ჩათვლით. საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი ენდოკრინოპათიების კლინიკურ სიმპტომებსა და ნიშნებზე.

ჰიპოფიზიტი

ჰიპოფიზიტი დაფიქსირებულ იქნა 0.2%-ში (1/523) პაციენტებისა, რომლებიც უროთელიური კარცინომის გამო იღებდნენ ტეცენტრიკს. საჭიროა მონიტორინგი ჰიპოფიზიტის სიმპტომებსა და ნიშნებზე. კლინიკური ჩვენებების შემთხვევაში, უნდა ჩატარდეს მკურნალობა კორტიკოსტეროიდებით და ჰორმონული ჩანაცვლებითი თერაპია. ტეცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს მე-2 და მე-3 ხარისხის ჰიპოფიზიტისას, და პერმანენტულად შეწყდეს მე-4 ხარისხის ჰიპოფიზიტის შემთხვევაში [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)].

თიროიდული დარღვევები

თიროიდული ფუნქციის რუტინული შეფასება ხდებოდა მხოლოდ კვლევის საწყის და ბოლო ვიზიტებზე. საჭიროა თიროიდული ფუნქციის მონიტორინგი ტეცენტრიკით მკურნალობის დაწყებამდე და პერიოდულად მკურნალობის პროცესში. ტეცენტრიკს შესაძლოა იღებდეს ასიმპტომური თიროიდული დისფუნქციის მქონე პაციენტი. ასიმპტომური თიროიდული დისფუნქციისას უნდა მოხდეს ტეცენტრიკით მკურნალობის შეჩერება. ასიმპტომური ჰიპოთიროიდიზმის დროს ტეცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს და, თუ საჭიროა, დაიწყოს თიროიდული ჩანაცვლებითი მკურნალობა. იზოლირებული ჰიპოთიროიდიზმის მართვა უნდა მოხდეს ჩანაცვლებითი მკურნალობით, კორტიკოსტეროიდების გარეშე. ასიმპტომური ჰიპერთიროიდიზმის შემთხვევაში ტეცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს და საჭიროებისამებრ დაიწყოს ანტითიროიდული მკურნალობა. თუ ჰიპოთიროიდიზმის ან ჰიპერთიროიდიზმის სიმპტომები კონტროლის ქვეშაა და თიროიდული ფუნქცია უმჯობესდება, ტეცენტრიკით მკურნალობა უნდა განახლდეს [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)]. კლინიკურ კვლევებში ჰიპოთიროიდიზმი და ჰიპერთიროიდიზმი დაფიქსირდა პაციენტთა 3.9% (77/1978) და 1.0% (20/1978), შესაბამისად.

უროთელიური კარცინომა

უროთელიური კარცინომის მქონე იმ 523 პაციენტს შორის, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს, ჰიპოთიროიდიზმი განვითარდა 2.5% -ში (13/523). ერთ პაციენტს ჰქონდა მე-3 ხარისხის, ხოლო თორმეტ პაციენტს 1-ლი - მე-2 ხარისხის ჰიპოთიროიდიზმი. დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 5.4 თვე (ფარგლები: 21 დღიდან 11.3 თვემდე). თიროიდმასტიმულირე ბელი ჰორმონი (TSH) იყო მომატებული და საკონტროლო გამოკვლევის დროსაც პაციენტის საწყის მაჩვენებელზე მაღალი რჩებოდა პაციენტთა

16% -ში (21/131). ჰიპერთიროიდიზმი დაფიქსირდა უროთელიური კარცინომის მქონე პაციენტთა 0.6% -ში (3/523). უროთელიური კარცინომის მქონე სამი პაციენტიდან ერთს ჰქონდა მე-2 ხარისხის, ხოლო ორს 1-ლი ხარისხის ჰიპოთიროიდიზმი. დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 3.2 თვე (ფარგლები: 1.4 - 5.8 თვე). TSH დაქვეითებული იყო და რჩებოდა სანყის მაჩვენებელზე დაბალი საკონტროლო გამოკვლევებისას პაციენტთა 3.8% -ში (5/131).

მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო NSCLC

NSCLC მქონე იმ პაციენტიდან, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს, ჰიპოთიროიდიზმი განუვითარდა 4.2%-ს (43/1027). სამ პაციენტს ჰქონდა მე-3 ხარისხის, ხოლო ორმოც პაციენტს 1-ლი-მე-2 ხარისხის ჰიპოთიროიდიზმი. დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 4.8 თვე (ფარგლები: 15 დღიდან 31 თვემდე.) TSH მომატებული იყო და საკონტროლო გამოკვლევებისას რჩებოდა პაციენტის სანყის მაჩვენებელზე მაღალი პაციენტთა 17%-ში (54/315). ჰიპერთიროიდიზმი გამოვლინდა NSCLC მქონე პაციენტთა 1.1%-ში (11/1027). რვა პაციენტს ჰქონდა მე-2 ხარისხის, ხოლო ერთ პაციენტს 1-ლი ხარისხის ჰიპერთიროიდიზმი. დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 4.9 თვე (ფარგლები: 21 დღიდან 31 თვემდე). TSH დაქვეითებული იყო და საკონტროლო გამოკვლევებისას რჩებოდა სანყის მაჩვენებელზე დაბალი პაციენტთა 7.6%-ში (24/315).

თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა

კლინიკურ კვლევებში თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა გამოვლინდა პაციენტთა 0.4% -ში (7/1978), რომელთა შორის იყო ორი პაციენტი მე-3 ხარისხის, ოთხი პაციენტი მე-2 ხარისხის, და ერთი პაციენტი 1-ლი ხარისხის მოვლენით. თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა აღაგდა ორ შემთხვევაში. თირკმელზედა ჯირკვლის სიმპტომური უკმარისობისას ტეცენტრიკის მიღება უნდა შეწყდეს და დაიწყოს მკურნალობა მეთილპრედნიზოლონით დოზით 1-2 მგ/კგ დღეში ი.ვ. , ხოლო სიმპტომების გაუმჯობესებისას გაგრძელდეს ორალური პრედნიზონით დოზით 1-2 მგ/კგ დღეში, ან ექვივალენტით. სტეროიდის დოზის კლება უნდა დაიწყოს სიმპტომების გაუმჯობესებისას ≤ 1 ხარისხამდე და გაგრძელდეს ≥ 1 თვე. ტეცენტრიკით მკურნალობა შესაძლოა განახლდეს, თუ მოვლენა გაუმჯობესდა ≤ 1 ხარისხამდე 12 კვირის ფარგლებში და კორტიკოსტეროიდები შემცირებულია ორალური პრედნიზონის ≤ 10 მგ/დღეში ექვივალენტამდე და პაციენტის მდგომარეობა საჭიროების მიხედვით დანიშნულ ჩანაცვლებით თერა პიზზე სტაბილურია [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)].

შაქრიანი დიაბეტი

ტეცენტრიკით მკურნალობის ფონზე ადგილი ჰქონდა ახლად აღმოცენებული დიაბეტის განვითარებას კეტოაციდოზით. ალტერნატიული ეტიოლოგიის არმქონე შაქრიანი დიაბეტი დაფიქსირდა უროთელიური კარცინომის მქონე ერთ (0.2%) პაციენტში და NSCLC მქონე სამ (0.3%) პაციენტში. 1-ლი ტიპის შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში უნდა დაიწყოს მკურნალობა ინსულინით. ტეცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს \geq მე-3 ხარისხის ჰიპერგლიკემიის შემთხვევაში (გლუკოზა უზმომზე $>250-500$ მგ/დლ). ტეცენტრიკით მკურნალობის განახლება შეიძლება, როდესაც ინსულინით

ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე მიღწეულია მეტაბოლიზმის კონტროლი [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)].

5.5 სხვა იმუნურად განპირობებული გვერდითი რეაქციები

სხვა იმუნურად განპირობებული გვერდითი რეაქციები მენინგოენცეფალიტის, მიასთენიური სინდრომის/მიასთენიის, გიენ-ბარეს, თვალის ანთებითი ტოქსიურობის და პანკრეატიტის ჩათვლით, ასევე, შრატში ამილაზის და ლიპაზის მომატება დაფიქსირდა $\leq 1.0\%$ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს.

მენინგიტი/ენცეფალიტი

საჭიროა პაციენტის მონიტორინგი მენინგიტისა და ენცეფალიტის სიმპტომებზე. ნებისმიერი ხარისხის მე-1 მენინგიტის ან ენცეფალიტის შემთხვევაში ტეცენტრიკით მკურნალობა პერმანენტულად უნდა შეწყდეს. მკურნალობა უნდა ჩატარდეს ი.ვ. სტეროიდებით (1–2 მგ/კგ/დღეში მეთილპრედნიზოლონი ან ექვივალენტი) და პაციენტის მდგომარეობის გაუმჯობესებისას უნდა მოხდეს ორალურ სტეროიდებზე გადასვლა (პრედნიზონი 60 მგ/დღეში ან ექვივალენტი). როდესაც სიმპტომები გაუმჯობესდება ≤ 1 ხარისხამდე, სტეროიდები თანდათან უნდა შემცირდეს ≥ 1 თვის მანძილზე [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)].

მოტორული და სენსორული ნეიროპათია

საჭიროა პაციენტის მონიტორინგი მოტორული და სენსორული ნეიროპათიის სიმპტომებზე. ტეცენტრიკის მიღება პერმანენტულად უნდა შეწყდეს ნებისმიერი ხარისხის მიასთენიური სინდრომის/მიასთენიის ან გიენ-ბარეს სინდრომის შემთხვევაში. საჭიროების მიხედვით უნდა მოხდეს პაციენტის სტაციონარული მკურნალობა. საჭიროა სისტემური კორტიკოსტეროიდების დაწყება დოზით 1-2 მგ/კგ/დღეში პრედნიზონი [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)].

პანკრეატიტი

ალტერნატიული ეტიოლოგიის არმქონე სიმპტომური პანკრეატიტი კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირდა პაციენტთა 0.1% -ში(2/1978). საჭიროა პაციენტის მონიტორინგი პანკრეატიტის ნიშნებსა და სიმპტომებზე. ტეცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს თუ შრატის ამილაზის ან ლიპაზის დონე არის \geq მე-3 ხარისხის (> 2.0 ULN), ან ადგილი აქვს მე-2 ან მე-3 ხარისხის პანკრეატიტს. საჭიროა მკურნალობა 1-2 მგ/კგ/დღეში მეთილპრედნიზოლონით ი.ვ. , ან ექვივალენტით. სიმპტომების გაუმჯობესების შემდეგ უნდა მოხდეს გადასვლა 1-2 მგ/კგ/დღეში ორალურ პრედნიზონზე ან ექვივალენტზე. ტეცენტრიკით მკურნალობა შეიძლება განახლდეს, როდესაც ამილაზის და ლიპაზის დონეები გაუმჯობესებულია ≤ 1 ხარისხამდე 12 კვირის ფარგლებში, ან პანკრეატიტის სიმპტომები აღაგებულია, ან კორტიკოსტეროიდების დოზა შემცირებულია ≤ 10 მგ/დღეში ორალურ პრედნიზონამდე ან ექვივალენტამდე. ტეცენტრიკით მკურნალობა პერმანენტულად უნდა შეწყდეს მე-4 ხარისხის პანკრეატიტის და ნებისმიერი ხარისხის მორეციდივე პანკრეატიტის შემთხვევაში [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)].

5.6 ინფექცია

ტეცენტრიკით მკურნალობის ფონზე დაფიქსირდა მძიმე ინფექციები, როგორცაა სეფსისი, ჰერპესული ენცეფალიტი და რეტროპერიტონეული ჰემორაგიის გამომწვევი მიკობაქტერიული ინფექციები. საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი ინფექციის ნიშნებსა და სიმპტომებზე და ანტიბიოტიკებით მკურნალობის დაწყება თუ ინფექციაზე არსებობს ეჭვი ან ინფექცია დადგენილია. ტეცენტრიკით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს \geq მე-3 ხარისხის ინფექციისას [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)]. კლინიკურ კვლევებში ინფექცია დაფიქსირდა პაციენტთა 38.4% -ში (759/1978).

უროთელიური კარცინომა

ტეცენტრიკის მიმღებ 523 პაციენტში უროთელიური კარცინომით, ინფექცია განუვითარდა 197 (37.7%) პაციენტს. მე-3 ან მე-4 ხარისხის ინფექცია ჰქონდა სამოც პაციენტს, ხოლო სამი პაციენტი ინფექციის გამომწვევად აღიარდა. საშარდე გზების ინფექცია იყო ყველაზე ხშირი მიზეზი მე-3 ან მეტი ხარისხის ინფექციური მოვლენისა, რომელიც აღმოცენდა 37 (7.1%) პაციენტში.

მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო NSCLC

კვლევაში 3, რომელიც იყო NSCLC პაციენტების რანდომიზებული კვლევა, ინფექცია უფრო ხშირი იყო ტეცენტრიკის მიმღებ პაციენტებში (43%), დოცეტაქსელის მიმღებ პაციენტებთან შედარებით (34%). მე-3 ან მე-4 ხარისხის ინფექცია აღმოცენდა ტეცენტრიკის მიმღებ პაციენტთა 9.2% -ში, ხოლო დოცეტაქსელის მიმღებ პაციენტთა 2.2% -ში. ტეცენტრიკის ჯგუფში ორი პაციენტი (1.4%), ხოლო დოცეტაქსელის ჯგუფში სამი პაციენტი (2.2%) გარდაიცვალა ინფექციის გამო. პნევმონია იყო მე-3 ან უფრო მაღალი ხარისხის ინფექციური მოვლენის მიზეზი, რომელიც აღმოცენდა ტეცენტრიკის მიმღებ პაციენტთა 7.7% -ში.

5.7 ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

ტეცენტრიკის კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირდა ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციები. ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები ჰქონდა პაციენტთა 1.3% (25/1978) კლინიკურ კვლევებში, პაციენტთა 1.7% (9/523) უროთელიური კარცინომით და პაციენტთა 1.6% (16/1027) NSCLC-ით. მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის ინფუზიური რეაქციის დროს ინფუზია უნდა შეჩერდეს ან მისი სიჩქარე შენელდეს. მე-3 ან მე-4 ხარისხის ინფუზიური რეაქციის შემთხვევაში ტეცენტრიკით მკურნალობა პერმანენტულად უნდა შეწყდეს [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2) და გვერდითი რეაქციები (6.1)]

5.8 ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა

მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე ტეცენტრიკმა შესაძლოა ზიანი მიაყენოს ნაყოფს. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ PD-L1/PD-1 გზის

ინჰიბირებამ შეიძლება გამოიწვიოს განვითარებადი ნაყოფის იმუნურად განპირობებული სიკვდილი და მოცილება.

ორსულ ქალებს უნდა აეხსნათ, რომ არსებობს ნაყოფზე ზემოქმედების პოტენციური რისკი. შვილოსნობის 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:

- იმუნურად განპირობებული პნევმონიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1)]
- იმუნურად განპირობებული ჰეპატიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.2)]
- იმუნურად განპირობებული კოლიტი [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.3)]
- იმუნურად განპირობებული ენდოკრინოპათიები [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.4)]
- სხვ ა იმუნურად განპირობებული გ ვერდითი 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.

უროთელიური კარცინომა

ცხრილში 1 მოყვანილია ტეცენტრიკის ექსპოზიციის მონაცემები 1-ლი კვლევის მე-2 კოჰორტაში. ეს კოჰორტა მოიცავდა 310 პაციენტის ერთ ჯგუფს, ლოკალურად გავრცელებულ ან მეტასტაზური უროთელიური კარცინომით, რომელთაც ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება სულ მცირე ერთი პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიული რეჟიმის განმავლობაში ან მის შემდეგ ან ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება 12 თვის ფარგლებში პლატინის შემცველი ადიუვანტური ან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიული

რეჟიმის ფონზე [იხ. კლინიკური კვლევები (14.1)]. პაციენტები იღებდნენ 1200 მგ ტეცენტრიკს ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში ერთხელ არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე ან დაავადების რადიოგრაფიულ ან კლინიკურ პროგრესირებამდე. ექსპოზიციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 132.3 კვირა (ფარგლები: 0.1, 46 კვირა). ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები იყო: ($\geq 20\%$) დაღლილობა (52%), მადის დაქვეითება (26%), გულისრევა (25%), საშარდე გზების ინფექცია (22%), ცხელება (21%), და ყაბზობა (21%). ყველაზე ხშირი მე-3-მე-4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები ($\geq 2\%$) იყო საშარდე გზების ინფექცია, ანემია, დაღლილობა, დეჰიდრატაცია, ნაწლავთა გაუვალობა, შარდის შეკავება, ჰემატურია, ქოშინი, თირკმლების მწვავე დაზიანება, მუცლის ტკივილი, ვენური თრომბოემბოლიზმი, სეფსისი და პნევმონია. სამ შემთხვევაში (0.9%) ტეცენტრიკით მკურნალობის ფონზე განვითარებული სეფსისი, პნევმონია და ნაწლავთა გაუვალობა გახდა სიკვდილის მიზეზი. ტეცენტრიკის შეწყვეტა გვერდითი რეაქციების გამო მოხდა 3.2% (10/310) -ში 310 პაციენტიდან. გვერდითი რეაქციები, რომელთა გამო მოხდა ტეცენტრიკის შეჩერება, იყო პაციენტთა 27%-ში; ყველაზე ხშირად აღინიშნა ($> 1\%$) ღვიძლის ფერმენტების მომატება, საშარდე გზების ინფექცია, დიარეა, დაღლილობა, კონფუზია, შარდის შეკავება, ცხელება, ქოშინი, ვენური თრომბოემბოლიზმი და პნევმონიტი. სერიოზული გვერდითი რეაქციები აღინიშნა პაციენტთა 45% -ს. ყველაზე ხშირი სერიოზული გვერდითი რეაქციები ($> 2\%$) იყო საშარდე გზების ინფექცია, ჰემატურია, თირკმლების მწვავე დაზიანება, ნაწლავთა გაუვალობა, ცხელება, ვენური თრომბოემბოლიზმი, შარდის შეკავება, პნევმო ნია, ქოშინი, მუცლის ტკივილი, სეფსისი და კონფუზია. ცხრილში 1 შეჯამებულია გვერდითი რეაქციები, რომლებიც დაფიქსირდა პაციენტთა $\geq 10\%$ -ში, ხოლო ცხრილში 2 შეჯამებულია მე-3-მე-4 ხარისხის ლაბორატორიული დარღვევები, რომლებიც 1-ლი კვლევის მე-2 კოჰორტის პაციენტთა $\geq 1\%$ -ში გამოვლინდა ტეცენტრიკით მკურნალობის ფონზე.

ცხრილი 1: ყველა ხარისხის გვერდითი რეაქციები უროთელიური კარცინომის მქონე პაციენტთა $\geq 10\%$ -ში, 1-ელ კვლევაში

გვერდითი რეაქციები	ტეცენტრიკი N=310	
	ყველა ხარისხი (%)	ხარისხი 3-4 (%)
ყველა გვერდითი რეაქცია	96	40
გულისრევა	25	2
ყაბზობა	21	0.3
დიარეა	18	1
მუცლის ტკივილი	17	4
გულისრევა	17	1
ზოგადი რეაქციები და შეყვანა		
დაღლილობა	52	6
ცხელება	21	1
პერიფერიული შეშუპება	18	1

ინფექცია და ინვაზია		
საშარღე გზების ინფექცია	22	9
მეტაბოლიზმის და ნუ ტრიციული დარღვევები		
მადის დაქვეითება	26	1
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები		
ზურგის/კისრის ტკივილი	15	2
ართრალგია	14	1
თირკმლის და საშ არღე 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 2: მე-3-მე-4 ხარისხის ლაბორატორიული დარღვევები უროთელიური კარცინომის მქონე პაციენტების > 1% =ში, 1-ელ კვლევაში.

ლაბორატორიული ტესტი	ხარისხი 3-4 (%)
ლიმფოპენია	10
ჰიპონატრიემია	10
ანემია	8
ჰიპ ერგლიკემია	5
მაღალი ტუტე ფო სფატაზა	4
მაღალი კრეატინინი	3
მაღალი AST	2
მაღალი ALT	2
ჰიპოალბუმინემია	1

მეტასტაზური არანვრილუკრედოვანი ფილტვის კიბო NSCLC ტეცენტრიკის უსაფრთხოება შესწავლილი იყო კვლევაში 3, რომელიც არის მულტიცენტრული, რანდომიზებული, ღია კვლევა პაციენტებში მეტასტაზური NSCLC-ით, რომელთაც აღენიშნათ პროგრესირება პლატინის შემცველი რეჟიმის დროს ან მის შემდეგ, PD-L1-ის ექსპრესიისაგან დამოუკიდებლად [იხ. კლინიკური კვლევები

(14.2)]. პაციენტები იღებდნენ 1200 მგ ტეცენტრიკს (n=142) ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე ან რადიოგრაფიულ ან კლინიკურ პროგრესირებამდე; ან დოცეტაქსელს (n=135) ინტრავენურად დოზით 75მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე ან დაავადების პროგრესირებამდე. ექსპოზიციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 3.7 თვე (ფარგლები: 0–19 თვე) ტეცენტრიკის ჯგუფში და 2.1 თვე (ფარგლები: 0–17 თვე) დოცეტაქსელის ჯგუფში. ტეცენტრიკის ჯგუფში ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტები ($\geq 20\%$) იყო დაღლილობა (46%), მადის დაქვეითება (35%), ქოშინი (32%), ხველა (30%), გულისრევა (22%), ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი (22%), ყაბზობა (20%). ყველაზე ხშირი მე-3-მე-4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები ($\geq 2\%$) იყო ქოშინი, პნევმონია, ჰიპოქსია, ჰიპონატრიემია, დაღლილობა, ანემია, ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი, AST მომატება, ALT მომატება, ღისფავია და ართრალგია. ტეცენტრიკის მიმღებ ცხრა პაციენტს ჰქონდა ფილტვის ემბოლიზმი (2), პნევმონია (2), პნევმოთორაქსი, წყლულიდან სისხლდენა, ღისფავიით განპირობებული კახექსია, მიოკარდიუმის ინფარქტი ან მსხვილი ნაწლავის დიდი ზომის პერფორაცია, რომელმაც სიკვდილი გამოიწვია. ტეცენტრიკის მიღება შეწყდა გვერდითი რეაქციების გამო პაციენტთა 4% -ში (6/142). გვერდითი რეაქციები, რომელთა გამო ტეცენტრიკის მიღება შეჩერდა, აღენიშნა პაციენტთა 24% -ს; აქედან ყველაზე ხშირი ($>1\%$) იყო პნევმონია, ღვიძლის ფუნქციური ტესტების და რღვევა, ზემო სასუნთქი გზების ინფექცია, პნევმონიტი, თირკმლების მწვავე დაზიანება, ჰიპოქსია, ჰიპოთიროიდიზმი, ქოშინი, ანემია და დაღლილობა. სერიოზული გვერდითი რეაქციები აღენიშნა პაციენტთა 37%-ს. ყველაზე ხშირი სერიოზული გვერდითი რეაქციები ($> 2\%$) იყო პნევმონია, ქოშინი, პლევრის გამონაჟონი, ცხელება და ვენური თრომბოემბოლიზმი. ცხრილში 3 შეჯამებულია გვერდითი რეაქციები, რომლებიც დაფიქსირდა ტეცენტრიკით მკურნალობის ფონზე პაციენტთა 10%-ში მაინც და უფრო მაღალი სიხშირით ვიდრე დოცეტაქსელის ჯგუფში. ცხრილში 4 შეჯამებულია ლაბორატორიული დარღვევები, რომლებიც ჰქონდათ ტეცენტრიკის მიმღები პაციენტების $\geq 10\%$ -ს მაინც და უფრო მაღალი სიხშირით ვიდრე დოცეტაქსელის ჯგუფში.

ცხრილი 3, გვერდითი რეაქციები NSCLC -ის მქონე ტეცენტრიკის მიმღებ პაციენტთა $\geq 10\%$ -ში და უფრო მაღალი სიხშირით ვიდრე დოცეტაქსელის ჯგუფში (ჯგუფთა შორის განსხვავება $\geq 5\%$ [ყველა ხარისხი] და $\geq 2\%$ [ხარისხი 3–4]) (კვლევა 3)

	ტეცენტრიკი (N=142)		დოცეტაქსელი (N-135)	
	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4
პაციენტთა პროცენტი (%)				
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის რეაქციები				
ცხელება	18	0	13	0
ინფექცია და ინვაზია				
პნევმონია	18	6	4	2
მეტაბოლიზმის და ნუტრიციულ დარღვევები				

მადის დაქვეითება	35	1	22	0
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები				
ართრალგია	16	2	9	2
ზურგის ტკივილი	14	1	9	1
ფსიქიატრიული დარღვევები				
ინსომნია	14	0	8	2
რესპირატორული, თორაკალური და შუასაყრის დარღვევები				
ქოშინი	32	7	24	2
ხველა	30	1	25	0

ცხრილი 4: ლაბორატორიული დარღვევების საბაზისო დონესთან შედარებით გაუარესება, რაც ჰქონდათ მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოNSCLC -ის მქონე ტეცენტრიკის მიმღები პაციენტების $\geq 10\%$ -ს მაინც და უფრო მაღალი სიხშირით ვიდრე დოცეტაქსელის ჯგუფში (ჯგუფთაშორის განსხვავება $\geq 5\%$ [ყველა ხარისხი] და $\geq 2\%$ [ხარისხი 3-4]) (კვლევა 3)

ტესტი	პაციენტთა პროცენტი საბაზისო დონესთან შედარებით ლაბორატორიული მაჩვენებლებზე ბის გაუარესებით			
	ტეცენტრიკი		დოცეტაქსელი	
	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4	ყველა ხარისხი	ხარისხი 3-4
ჰიპონატრემია	48	13	28	8
ჰიპოალბუ მინემია	48	5	49	1
მაღალი ტუტე ფოსფატაზა	42	2	24	1
მაღალი AST	33	2	15	0
მაღალი ALT	31	2	9	1
მაღალი კრეატინინი	19	1	14	2
ჰიპოკალემია	18	2	11	14
ჰიპერკალცემია	13	0	5	0
მაღალი საერთო ბილირუბინი	11	0	5	1

6.2 იმუნოგენობა

ისევე, როგორც სხვა სამკურნალო ცილების შემთხვევაში, არსებობს იმუნოგენობის პოტენციალი. 1-ელ კვლევაში 275 პაციენტს შორის 114 პაციენტს (41.5%) აღმოაჩნდა დადებითი ტესტი მკურნალობით გამოწვეულ (მკურნალობით ინდუცირებული, მკურნალობით გაძლიერებული) ანტითერაპიულ ანტისხეულებზე (ATA) დოზირების შემდეგ ერთ ან მეტ მომენტში. 1-ელ და მე-3 კვლევებში ATAs არსებობა არ ახდენდა

კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას არც თერაპიკონეტივაზე და არც უსაფრთხოებასა და ეფექტურობაზე. იმუნოგენობის ანალიზის შედეგები მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული მრავალ ფაქტორზე, როგორცაა ანალიზის მეთოდის სენსიტიურობა და სპეციფიურობა, მეთოდოლოგია, ნიმუშის მომზადების წესი, ნიმუშის აღების დრო, თანხლები მედიკამენტები, და დაავადება. ამის გამო ტეცენტრიკის მიმართ ATAs სიხშირის შედარება სხვა პროდუქტის მიმართ მათი გამომუშავების სიხშირესთან, შეცდომაში შემყვანი შეიძლება იყოს.

8 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში

8.1 ორსულობა

რისკების შეჯამება

მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე ტეცენტრიკმა შესაძლოა ზიანი მიაყენოს ნაყოფს [იხ. კლინიკური თერაპიკოლოგია (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.

ორსულ ქალებს უნდა აეხსნათ, რომ არსებობს ნაყოფზე ზემოქმედების პოტენციური რისკი. აშშ-ის საერთო პოპულაციაში თანდაყოლილი დეფექტების და სპონტანური აბორტების რისკი ცნობილი ორსულობების დროს შეადგენს 2% - 4% და 15% - 20%, შესაბამისად.

მონაცემები

ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების მონაცემები

ტეცენტრიკის რეპროდუქციული და ტერატოგენობის შემსწავლელი კვლევები ცხოველებზე არ ჩატარებულა. PD-L1/PD-1 სასიგნალო გზა აუცილებელია დედა/ნაყოფის ტოლერანტობისა და ემბრიოფეტალური გადარჩენისათვის გესტაციის პერიოდში. ტეცენტრიკის შეყვანა სავარაუდოდ გამოიწვევს გვერდით ეფექტებს ორსულობაზე და ადამიანის ნაყოფისათვის რისკს, მათ შორის ემბრიოლეტალობის რისკს.

8.2 ლაქტაცია

რისკის შეჯამება

ატეგოლიზუმაბის 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

კონტრაცეფცია

ქალები

მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე ტეცენტრიკმა შესაძლოა დააზიანოს ნაყოფი ორსულობის დროს მოხმარებისას [იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.1)]. ქალმა უნდა გამოიყენოს 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

უროთელიური კარცინომის მქონე 310 პაციენტიდან, 1-ელ კვლევაში, 59% იყო 65 წელზე უფროსი ასაკის. საერთო ეფექტურობასა და უსაფრთხოებაში ი განსხვავება ≥ 65 წლის და უმცროს პაციენტებს შორის არ დაფიქსირებულა.

8.6 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკურ ანალიზზე დაყრდნობით, თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებისას ტეცენტრიკის დოზის ცვლილება საჭირო არ არის [იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)].

8.7 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკურ ანალიზზე დაყრდნობით, ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითებისას ტეცენტრიკის დოზის ცვლილება საჭირო არ არის. ტეცენტრიკი არ ყოფილა შესწავლილი ღვიძლის ფუნქციის საშუალო და მძიმე დაქვეითებისას [იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)].

10 დოზის გადაჭარბება

ტეცენტრიკის დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში ინფორმაცია არ არის

11 დახასიათება

ატეზოლიზუმაბი არის Fc-ინჟინერიით მიღებული, ჰუმანიზებული, მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც ებმის PD-L1-ს და ბლოკავს PD-1 და B7.1 რეცეპტორების ურთიერთქმედებას. ატეზოლიზუმაბი არის არაგლიკოლიზებული IgG1 kappa - იმუნოგლობულინი, რომლის გამოთვლილი მოლეკულური მასაა 145 kDa.

ტეცენტრიკის ხსნარი ინტრავენური ინფუზიისათვის არის სტერილური, კონსერვანტების გარეშე, უფერო ან მოყვითალო ხსნარი, ერთდობიან ფლაკონში. ტეცენტრიკის ყოველი მილილიტრი შეიცავს 60 მგ ატეზოლიზუმაბს რომე ლიც ფორმულირებულია ყინულოვან ძმარმუჯავაში (16.5 მგ), L-ჰისტიდინს (62 მგ), საქაროზას (821.6 მგ), პოლისორბატს 20 (8 მგ), pH 5.8

12 კლინიკური ფარმაკოლოგია

12.1 მოქმედების მექანიზმი

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. PD-L1 შეიძლება ექსპრესირებული იყოს სიმსივნურ უჯრედებზე, ასევე იმუნურ უჯრედებზე, რომლებითაც სიმსივნეა ინფილტრირებული და შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს სიმსივნურ მიკროგარემოში სიმსივნის სანინაალმდეგო იმუნური პასუხის დათრგუნვაში.

ატეზოლიზუმაბი არის Fc-ინჟინერიით შექმნილი ჰუმანიზებული იმუნოგლობულინი G1 (IgG1) მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც პირდაპირ ემაგრება PD-L1-ს და ბლოკავს PD-1 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებას. იგი განაპირობებს PD-L1 / PD-1 გზით გაშუალებულ იმუნური პასუხის ინჰიბირების მოხსნას, რითაც ხდება სიმსივნის სანინაალმდეგო იმუნური პასუხის რეაქტივაცია. ატეზოლიზუმაბი PD-L2/PD-1 ურთიერთქმედებაზე გავლენას არ ახდენს. სინგენური თავგის სიმსივნურ მოდელებში PD-L1 აქტივობის დათრგუნვა სიმსივნის ზრდის დათრგუნვას იწვევდა.

12.3 ფარმაკოკინეტიკა

ატეზოლიზუმაბის ფარმაკო კინეტიკა დახასიათებული იქნა პაციენტებში მრავალ კლინიკურ კვლევაში, დოზებზე 0.01 მგ/კგ -დან 20 მგ/კგ-მდე, ყოველ 3 კვირაში, ფიქსირებული დოზის - 1200 მგ, ჩათვლით. ატეზოლიზუმაბის ექსპოზიცია იზრდება დოზის პროპორციულად 1 მგ/კგ - დან 20 მგ/კგ-მდე დოზების შემთხვევაში. 472 პაციენტის პოპულაციურმა ანალიზმა აჩვენა ატეზოლიზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა დოზებზე 1-20 მგ/კგ, ხაზოვანი ორგანოფილიებიანი დისპოზიციის მოდელით, პირველი რივის ელიმინაციით. პოპულაციურმა ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ სტაბილური მდგომარეობა მიიღწევა განმეორებითი დოზირების 6-9 კვირის შემდეგ (2-3 ციკლი). სისტემური აკუმულაცია მრუდის ქვემოთ არეში (AUC),

მაქსიმალური კონცენტრაცია (Cmax) და მინიმალური კონცენტრაცია (Cmin) იყო 1.91, 1.46- და 2.75-ჯერ, შესაბამისად.

სპეციფიური პოპულაციები: ასაკი (21-89 წელი), სხეულის წონა, სქესი, ანტითერაპიული ანტისხეულების (ATA) არსებობა, ალბუმინის დონე, სიმსივნის ტვირთი, ეთნიკური წარმომავლობა, თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება, (გლომერული ფილტრაციის დონე (eGFR) 30 - 89 mL/min/1.73 m²), 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 ატეზოლიზუმების სისტემურ ექსპოზიციაზე მნიშვნელოვანი გავლენა არ აქვთ. თირკმლის ფუნქციის მძიმე დაქვეითების (eGFR 15 - 29 mL/min/1.73 m²) და საშუალო ან მძიმე ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითების (ბილირუბინი $>$ ULN და AST $>$ ULN ან ბილირუბინი \geq 1.0 - 1.5 \times ULN და ნებისმიერი AST) გავლენა ატეზოლიზუმების ფარმაკოკინეტიკაზე ცნობილი არ არის.

წამალთა შორის ურთიერთქმედება

ატეზოლიზუმების სხვა წამლებთან ურთიერთქმედების პოტენციური ცნობილი არ არის.

13 არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია

13.1 კანცეროგენობა, მუტაგენობა, ფერტილობის დაქვეითება

ტეცენტრიკის ფერტილობაზე გავლენის კვლევები არ ჩატარებულა; თუმცა მდებარი და მამრი მაკაკების რეპროდუქციულ ორგანოებზე გავლენა ჩართული იქნა ქრონიკული ტოქსიურობის კვლევებში. ტეცენტრიკი გავლენას ახდენდა ყველა მდებარი მაკაკის მენსტრუალურ ციკლზე 50 მგ/კგ დოზირების ჯგუფში და დოზირების ფაზაში იწვევდა ციკლის არარეგულარობას, რასაც თან ახლდა ახალი ყვითელი სხეულის არარსებობა საკვერცხეებში და ტერმინალური ნეკროფისია. ეს ეფექტი შექცევადი იყო დოზირებისაგან თავისუფალ აღდგენის პერიოდში. მამრობით რეპროდუქციულ ორგანოებზე გავლენა არ დაფიქსირებულა.

13.2 ტოქსიურობის და/ან ფარმაკოლოგიური მონაცემები ცხოველებში

ცხოველურ მოდელებში PD-L1/PD-1სასიგნალო 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 კორელ ელ ირებდა ბაქტერიების პროლიფერაციის მომატებასთან ამ ცხოველებში. PD-L1დაPD-1თაგვები და თაგვები, რომლებიც იღებდნენ PD-L1მაბლოკირებელ ანტისხეულს, ასევე ავლენდნენ ნაკლებ

გადარჩენადობას ლიმფოციტური ქორიომენინგეტის ვირუსით ინფიცირების შემდეგ.

14 კლინიკური კვლევები

14.1 უროთელიური კარცინომა

ტეცენტრიკი შესწავლილი იქნა 1-ელ კვლევაში. რომელიც არის მულტიცენტრული, ღია, ორკოჰორტიანი კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდნენ პაციენტები ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიური კარცინომით. ამ კვლევის მე-2 კოჰორტაში ჩართული იყო 310 პაციენტი ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური უროთელიური კარცინომით, რომელთაც ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის დროს ან მის შემდეგ, ან რომელთაც ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება პლატინის შემცველი ნეოადიუვანტური ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის რეჟიმიდან 12 თვის ფარგლებში, რომლებიც იღებდნენ ტეცენტრიკს. 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 ან სისტემურ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას. პაციენტები იღებდნენ 1200 მგ ტეცენტრიკის ინფუზიას ყოველ 3 კვირაში არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე ან რადიოგრაფიულ ან კლინიკურ პროგრესირებამდე. სიმსივნის პასუხის შეფასება ხდებოდა ყოველ 9 კვირაში პირველი 45 კვირის განმავლობაში, ხოლო შემდეგ ყოველ 12 კვირაში. ეფექტურობის გამოსავლის ძირითადი საზომი იყო ობიექტური პასუხის სიხშირე (ORR), რაც ფასდებოდა დამოუკიდებელი შეფასებლის მიერ (IRF) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) გამოყენებით, და პასუხის ხანგრძლივობა (DOR).

ამ კოჰორტაში საშუალო ასაკი იყო 66 წელი, 78% იყო კაცი, ხოლო 91% იყო კავკასიური რასის წარმომადგენელი. ოცდაექვს პროცენტს ჰქონდა ბუშტგარე უროთელიური კარცინომა და პაციენტთა 78% -ს ჰქონდა ვისცერალური მეტასტაზები.

სამოცდაორ პროცენტს პაციენტებისა ჰქონდა

ECOG ქულა 1, ხოლო 35%-ს ჰქონდათ საბაზისო კრეატინინის კლირენსი < 60 mL/min. ცხრამეტ პროცენტს პაციენტებისა ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება წინა პლატინის შემცველი ადიუვანტური ან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ფონზე. პაციენტთა ორმოცდაერთი პროცენტი ადრე იღებდა ≥ 2 სისტემურ რეჟიმს მეტასტაზების გამო. სამოცდაცამეტი პროცენტი პაციენტების ადრე იღებდა ცისპლატინს, 26% კარბოპლატინს, ხოლო 1% იღებდა პლატინის შემცველ რეჟიმს.

სიმსივნის სინჯების 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 $\geq 5\%$ (განისაზღვრა როგორც PD-L1 შედეგილი სიმსივნის

მაინფილტრირებელი იმუნური უჯრედები

[IC] რომლებიც ფარავდნენ სიმსივნის ზედაპირის $\geq 5\%$). დანარჩენი, 68% პაციენტებისა, კლასიფიცირდა როგორც PD-L1 ექსპრესიის მქონე $<5\%$ (PD-L1 შეღებილი სიმსივნის მაინტილტრირებელი IC, რაც ფარავს სიმსივნის ზედაპირის $< 5\%$).

დადასტურებული ORR ყველა პაციენტში და ორ PD-L1 ქვეჯგუფში შეჯამებ ულია ცხრილში 5. ამ კოჰორტაზე დაკვირვების საშუალო დრო იყო 14.4 თვე. 59 პაციენტში პროგრესირებით აღიუვანტური ან ნეოაღიუვანტური თერაპიის შემდეგ, ORR იყო 22.0% (95% CI: 12.3%, 34.7%).

ცხრილი 5: კვლევა 1-ის მე-2 კოჰორტის ეფექტურობის შეჯამება

	ყველა პაციენტი N=310	PD-L1 ექსპრესიის ქვეჯგუფი	
		PD-L1 ექსპრესია $< 5\%$ in IC1 (N=210)	PD-L1 ექსპრესია $\geq 5\%$ in IC1 (N=100)
რიცხვი IRF-შეფასების თანახმად დადასტურებული რეს პონდერების	46	20	26
ORR % (95% CI)	14.8% (11.1, 19.3)	9.5% (5.9, 14.3)	26.0% (17.7, 35.7)
სრული პასუხი (CR) (%)	5.5%	2.4%	12.0%
ნანილობრივი პასუხი (PR) (%)	9.4%	7.1%	14.0%
საშ უალო DOR, თვეები (ფარგლები)	NR (2.1+, 13.8+)	12.7 (2.1+, 12.7)	NR (4.2, 13.8+)
NR = არ იქნა მიღწეული + არ ნიშნავს გადამონმებულ მნიშვნელობას 1 PD-L1 ექსპრესია სიმსივნის მაინტილტრირებელ იმუნურ უჯრედებში (IC)			

14.2 მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო აღრე ნამკურნალევი მეტასტაზური NSCLC

ტეცენტრიკის ეფექტურობა შესწავლილი იქნა ორ მულტიცენტრულ. საერთაშორისო, რანდომიზებულ, ღია კვლევაში, პაციენტებში მეტასტაზური NSCLC -ით, რომლებსაც აღენიშნებოდათ პროგრესირება პლატინის შემცველი რეჟიმის დროს ან მის შემდეგ. კვლევა 2-ში მონაწილეობდა

1225 პაციენტი, ხოლო პირველადი ანალიზის პოპულაცია შედგებოდა პირველი 850 რანდომიზებული პაციენტისაგან; კვლევაში 3 მონაწილეობდა 287 პაციენტი. ორივე კვლევაში შესაფერისი პაციენტები სტრატეგიული იყვნენ PD-L1 ექსპრესიის სტატუსით სიმსივნის მაინფილტრირებული იმუნური უჯრედებისა (IC), ადრე ჩ ატარებული ქიმიოთერაპიული რეჟიმების რიცხვის და ჰისტოლოგიის მიხედვით.

პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ

(1:1) ტეცენტრიკის მისაღებად 1200 მგ ინფუზიის სახით ყოველ 3 კვირაში არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე ან რადიოლოგიურ ან კლინიკურ პროგრესირებამდე, ან დოცეტაქსელის მისაღებად ინტრავენურად დოზით 75 mg/m² ყოველ 3 კვირაში არამართვად ტოქსიურობამდე ან დაავადების პროგრესირებამდე. ამ კვლევებიდან 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, იღებდნენ იმუნომასტიმულირებელ წამლებს ჩართვამდე 4 კვირის ფარგლებში ან სისტემურ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას ჩართვამდე 2 კვირის ფარგლებში. სიმსივნის შეფასება ხდებოდა ყოველ 6 კვირაში პირველი 36 კვირის მანძილზე და შემდეგ ყოველ 9 კვირაში. კვლევაში 2, სიმსივნის ნიმუშების შესწავლა ხდებოდა პროსპექტულად PD-L1 ექსპრესიის სიმსივნური უჯრედებისათვის (TC) და IC გამოყენებით VENTANA PD-L1 (SP142) მეთოდით, ხოლო შედეგები გამოიყენებოდა

PD-L1 ექსპრესიის ქვეჯგუფის ანალიზისათვის, რაც აღწერილია ქვემოთ.

კვლევაში 2, პირველადი ანალიზის პოპულაციაში, საშუალო ასაკი იყო 64 წელი (ფარგლები: 33 - 85), და 61% იყო მამაკაცი. პაციენტთა უმრავლესობა იყო თეთრკანიანი (70%). პაციენტთა დაახლოებით სამ მეოთხედს ჰქონდა არასქვამობური დაავადება (74%), 10% ჰქონდა ცნობილი EGFR მუტაცია, 0.2% ჰქონდა ALK რეარანჯემენტი, და პაციენტების უმრავლესობა იყო მწველი ან ენეოდა წარსულში (82%). საბაზისო ECOG სტატუსი იყო 0 (37%) ან 1 (63%). პაციენტთა სამოცდათხუთმეტ პროცენტს მიღებული ჰქონდა მხოლოდ ერთი პლატინის შემცველი რეჟიმი. კვლევაში 3 საშუალო ასაკი იყო 62 წელი (ფარგლები: 36 - 84), და 59% იყო მამაკაცი. პაციენტთა უმრავლესობა იყო თეთრკანიანი (79%). პაციენტთა დაახლოებით ორ მესამედს ჰქონდა არასქვამობური დაავადება (66%), 7% ჰქონდა ცნობილი EGFR მუტაცია, 1% ჰქონდა ALK რეარანჯემენტი, და უმრავლესობა იყო მწველი ან ენეოდა წარსულში (80%).

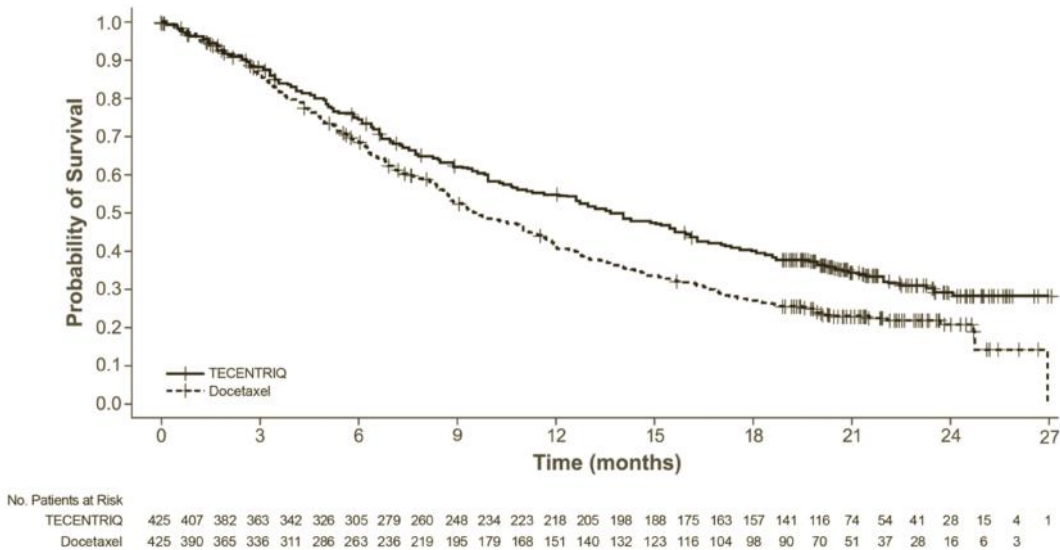
საბაზისო ECOG იყო 0 (33%) ან 1 (67%). პაციენტთა დაახლოებით ორ მესამედს ჰქონდა მიღებული მხოლოდ ერთი პლატინაზე დამყარებული თერაპიული რეჟიმი. კვლევა 2-ის ძირითადი ეფექტურობის გამოსავლის საზომი იყო საერთო გადარჩენადობა (OS) პირველადი ანალიზის პოპულაციაში (პირველი 850 რანდომიზებული პაციენტი). კვლევა 3-ის ძირითადი ეფექტურობის გამოსავლის საზომი იყო საერთო გადარჩენადობა (OS). კვლევა 3-ის სხვა ეფექტურობის გამოსავლის საზომები იყო მკვლევარის მიერ შეფასებული ობიექტური პასუხის სიხშირე და პასუხის ხანგრძლივობა.

RECIST v1.1 მიხედვით. კვლევა 2-ის შედეგები 21 თვიანი დაკვირვების საშუალო დროის შემდეგ მოცემულია ცხრილში 6 და სურათზე 1.

ცხრილი 6: კვლევა 2-ის ეფექტურობის შედეგები პირველადი ანალიზის პოპულაციაში

	ტეცენტრიკი (n=425)	დოცეტაქსელი (n=425)
საერთო გადარჩენადობა		
სიკვდილი	271 (64%)	298 (70%)
საშ უალო, თვეები	13.8	9.6
(95% CI)	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)
Hazard ratio ¹ (95% CI)	0.74 (0.63, 0.87)	
p-value ²	0.0004	
<p>1 სტრატეფიცირებული PD-L1 ექსპრესიით სიმსივნის მაინფილტრირებელ იმუნურ უჯრედებში, ჩატარებული ქიმიოთერაპიის რეჟიმების რიცხვით და პისტოლოგით.</p> <p>2 დამყარებულია სტრატეფიცირებულ log-rank ტესტზე</p> <p>CI=confidence interval</p>		

სურათი 1: კვლევაში ი 2 პირველადი ანალიზის პოპულაციაში საერთო გადარჩენადობის კაპლან-მაიერის მრუდი



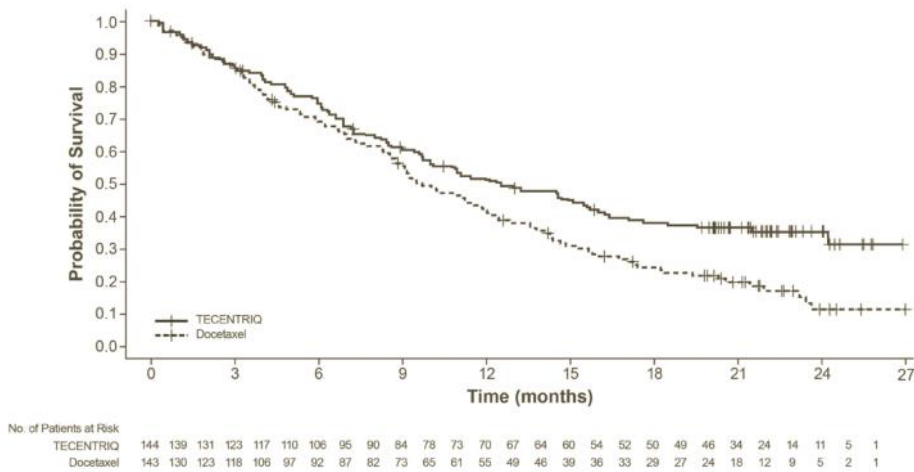
სიმსივნის ნიმუშები შესწავლილი იყო პროსპექტულად VENTANA PD-L1 (SP142) მეთოდის გამოყენებით ცენტრალურ ლაბორატორიაში და შედეგები გამოიყენებოდა PD-L1 ექსპრესიის ქვეჯგუფების გამოსაყოფად პრესპეციფიური ანალიზისათვის. 850 პაციენტიდან 16% კლასიფიცირებული იყო როგორც PD-L1 ექსპრესიის მქონე, რაც განისაზღვრებოდა როგორც PD-L1 ექსპრესია $\geq 50\%$ -ზე TC-ის, ან $\geq 10\%$ -ზე IC-ის. ექსპლორაციული ეფექტურობის ანალიზის OS-ის, PD-L1 ექსპრესიაზე დაყრდნობით, hazard ratio იყო 0.41 (95% CI: 0.27, 0.64) მაღალი PD-L1 ექსპრესიის ქვეჯგუფში და

0.82 (95% CI: 0.68, 0.98) პაციენტებში, რომლებსაც არ ჰქონდათ მაღალი PD-L1 ექსპრესია. გადარჩენადობის ანალიზის შ ედეგები კვლევაში 3 საშუალო დაკვირვების 22 თვის შ ემდეგ ნაჩვენებია ცხრილშ ი 7 და სურათზე 2.

ცხრილი 7: კვლევა 3-ის ეფექტურობის შ ედეგები

	ტეცენტრიკი (N=144)	დოცეტაქსელი (N= 143)
საერთო გადარჩენადობა		
სიკვდილი (%)	90 (63%)	110 (77%)
საშუალო, თვეები	12.6	9.7
(95% CI)	(9.7, 16.0)	(8.6, 12.0)
Hazard ratio1 (95% CI)	0.92	0.69 (0.52,
ობიექტური პასუხის სიხშირე2 n (%)	22 (15%)	21 (15%)
(95% CI)	(10%, 22%)	(9%, 22%)
სრული პასუხი	1 (0.7%)	0
ნაწილობრივი პასუხი	21 (15%)	21 (15%)
პასუხის ხანგრძლივობა 2	n=22	n=21
საშუალო, თვეები	18.6	7.2
(95% CI)	(11.6, NE)	(5.6, 12.5)

სურათი 2: კვლევა 3-ის საერთო გადარჩენადობის კაპლან-მაიერის მრუდი



16. მომარაგება/შენახვა და მოხმარება

ტეცენტრიკი არის სტერილური, კონსერვანტების გარეშე, უფერო ან მოყვითალო ხსნარი ინტრავენური ინფუზიისათვის,

რომლის მინოღება ხდება მუყაოს კონტეინერით, რომელიც შეიცავს ერთ 1200მგ/20 მლ 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-დამტკიცებული ინსტრუქცია პაციენტებისათვის (მედიკამენტის გზამკვლევი). აუხსენით პაციენტს იმუნურად განპირობებული გვერდითი რეაქციების 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, სისხლნაჟღერების 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 ჰიპოთირეოიზმის ნიშნების ან სიმპტომების გაჩენისას, ჰიპერთირეოიდიზმის, ჰიპოთირეოიდიზმის, თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის და 1 -ლი ტიპის შაქრიანი დიაბეტის, კეტოაციდოზის ჩათვლით, შემთხვევაში [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.4)]
- **მენინგოენცეფალიტი, მიასთენიური სინდრომი/მისათენია, გინ-ბარეს სინდრომი:** ურჩიეთ პაციენტს დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს მენინგიტის, მიასთენიური სინდრომის/მისათენიის, გინ-ბარეს სინდრომის სიმპტომების

ან ნიშნების შემთხვევაში [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)].

- თვალის ანთებითი ტოქსიურობა: ურჩიეთ პაციენტს დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს თვალის ანთებითი ტოქსიურობის სიმპტომების ან ნიშნების შემთხვევაში [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)].
- პანკრეატიტი: ურჩიეთ პაციენტს დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს პანკრეატიტის სიმპტომების ან ნიშნების შემთხვევაში [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)].
- ინფექცია: 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)].
- გამონაყარი: ურჩიეთ პაციენტს დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს გამონაყარის სიმპტომების ან ნიშნების შემთხვევაში [იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (2.2)].

ემბრიოფეტალური ტოქსიურობა

აუხსენით ქალ პაციენტებს, რომ ტეცენტრიკმა შეიძლება ნაყოფს ზიანი მიაყენოს. 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 (8.1, 8.3)].

ლაქტაცია

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

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

მედიკამენტის გზამკვლევი

ტეცენტრიკი® (ტე-ცენ-ტრი-კი)

ატემოლიზუმაბი

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 შეუტეოს 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:

- თავის ტკივილი, რომელიც არ რჩება, ან უჩვეულო თავის ტკივილი
- სისცივის შეგრძნება
- ძლიერი დაღლილობა
- ყაბზობა
- წონაში დაკლება ან წონის მომატება
- თქვენი ხმის დაბობნება
- 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, გულმაკინცობა

ნერვული სისტემის პრობლემები (ნეიროპათია, მენინგიტი, ენცეფალიტი).

ნერვული სისტემის პრობლემების ნიშნები და სიმპტომები შეიძლება

- მოიცავდეს:
- კუნთების ძლიერი სისუსტე
 - გუნება-განწყობის ან ქცევის ცვლილება
 - მტევნების ან ტერფების დაბუჟება
 - სინათლისადმი ჭარბი მგრძობიანობა
 - ცხელება
 - კისრის რიგიდობა
 - კონფუზია.

თვალების ანთება. ნიშნები და სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს:

- მხედველობის სიმკვეთრის დაკარგვას, გაორებას, ან მხედველობის სხვა პრობლემებს
- თვალის ტკივილს ან სინითლეს.

მძიმე ინფექციები. ინფექციის ნიშნები და სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს:

- ცხელებას
- გრიპისმაგვარ სიმპტომებს
- ხველას
- ტკივილს შარდვისას
- ხშირ შარდვას

მძიმე ინფუზიური 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 დაგინიშნოთ მკურნალობა კორტიკოსტეროიდებით ან ჰორმონ ჩანაცვლებითი თერაპია. ექიმმა შეიძლება შეაჩეროს ან შეწყვიტოს თქვენი მკურნალობა ტეცენტრიკით, თუ თქვენ გაქვთ სერიოზული გვერდითი რეაქციები.

რა არის ტეცენტრიკი?

ტუცენტრიკი არის მედიკამენტი, რომელიც გამოიყენება შემდეგი მდგომარეობების სამკურნალოდ:

- შარდის ბუშტის კიბოს ერთ-ერთი ტიპის დროს, რომელსაც ეწოდება უროთელიური კარცინომა. ტუცენტრიკით მკურნალობა შესაძლოა ჩატარდეს თუ თქვენი შარდის ბუშტის კიბო

გავრცელდა ან მისი ამოკვეთა ქირურგიული გზით შეუძლებელია (გავრცელებული უროთელიური კარცინომა), და

თქვენ სცადეთ პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპია, და იგი არ იყო, ან აღარ არის ეფექტური

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

ტუცენტრიკით მკურნალობა შესაძლოა ჩატარდეს თუ თქვენი ფილტვის კიბო

გავრცელდა ან გაიზარდა, და

თქვენ სცადეთ პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპია, და იგი არ იყო, ან აღარ არის ეფექტური.

თუ თქვენი სიმსივნე შეიცავს ანომალურ EGFR ან ALK გენს, თქვენ შესაძლოა, ასევე, ნაცადი გაქვთ FDA-დამტკიცებული თერაპია ამ ანომალური გენების მქონე სიმსივნეებისათვის, მაგრამ იგი იყო უეფექტო ან აღარ არის ეფექტური.

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

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

- გაქვთ იმუნური სისტემის პრობლემები, როგორცაა კრონის დაავადება, ნყლულოვანი 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

- ორსულად ხართ ან გეგმავთ ორსულობას. ტეცენტრიკმა შესაძლოა ბავშვს მუცლად ყოფნისას ზიანი მიაყენოს. 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 (ჯანმრთელობის მუშაკი) შეიყვანს ტეცენტრიკს თქვენს ვენაში ინტრავენური გადასხმის სისტემის მეშვეობით (ი.ვ.) 30-60 წუთის განმავლობაში.

- ტეცენტრიკის შეყვანა ჩვეულებრივ ხდება 3 კვირაში ერთჯერ.

- თქვენი ექიმი გადანყვეტს 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 უროთელიური კარცინომის მქონე ადამიანებში მოიცავს შემდეგს:

- დაღლილობის გრძნობა
- საშარდე გზების ინფექცია
- მადის დაქვეითება
- ცხელება
- გულისრევა
- ყაბზობა

ტეცენტრიკის ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტები ფილტვის არანვრილუჭრედოვანი კიბოს მქონე ადამიანებში მოიცავს შემდეგს:

- დაღლილობის გრძნობა
- ხველა
- მადის დაქვეითება
- გულისრევა
- ქოშინი
- ყაბზობა

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 მოგანოლონ უფრო დანვრილებითი ინფორმაცია. დაუკავშირდით ექიმს გვერდითი ეფექტების მკურნალობისათვის.

თქვენ შეგიძლიათ გვერდითი ეფექტების შესახებ ინფორმაცია მიანოლოთ 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 (ჯანმრთელობის მუშაკს). თქვენ შეგიძლიათ თხოვოთ თქვენს ექიმს, რომ მან მოგანოლოთ ტეცენტრიკზე ჯანმრთელობის პროფესიონალებისთვის განკუთვნილი ინფორმაცია.

რას შეიცავს ტეცენტრიკი?

აქტიური ინგრედიენტი: ატემოლიზუმაბი

არააქტიური ინგრედიენტები: ცინულოვანი ძმარმუავა, 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: 10/2016