

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

- ▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприце

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприц-ручке

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1. Общее описание

Тезепелумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело подкласса иммуноглобулина G2 $\lambda$  (IgG2 $\lambda$ ), продуцируемое в клетках яичников китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК, действие которого направлено против тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP). Молекулярная масса тезепелумаба приблизительно равна 147 кДа.

#### 2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: тезепелумаб.

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприце

Каждый шприц объемом 1,91 мл содержит 210 мг тезепелумаба (110 мг/мл).

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприц-ручке

Каждая шприц-ручка объемом 1,91 мл содержит 210 мг тезепелумаба (110 мг/мл).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприце

От прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприц-ручке

От прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1. Показания к применению**

Препарат ТЕЗСПИРЕ показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в возрасте 12 лет и старше.

### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

#### Режим дозирования

*Взрослые и подростки (в возрасте 12 лет и старше)*

Рекомендуемая доза препарата ТЕЗСПИРЕ составляет 210 мг. Препарат необходимо вводить в виде подкожной инъекции один раз в 4 недели. Имеющиеся данные о применении препарата ТЕЗСПИРЕ у подростков в возрасте 12–17 лет представлены в разделе 5.1.

#### *Пропущенная доза*

Если доза препарата пропущена, введите ее как можно скорее. После этого пациент может возобновить применение препарата в обычный запланированный день инъекции. Если время введения следующей дозы уже подошло, введите ее, как и планировалось.

#### Особые группы пациентов

##### *Дети*

Безопасность и эффективность препарата ТЕЗСПИРЕ у детей младше 12 лет не были установлены.

##### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)*

Пожилым пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

##### *Нарушение функции почек и печени*

Пациентам с нарушением функции почек или печени коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

#### Способ применения

Препарат ТЕЗСПИРЕ вводится в виде подкожной инъекции.

После обучения технике подкожной инъекции пациент или лицо, осуществляющее уход за пациентом, может самостоятельно вводить препарат ТЕЗСПИРЕ. Следует обеспечить надлежащее обучение пациентов и/или лиц, осуществляющих уход за пациентами,

подготовке и введению препарата ТЕЗСПИРЕ перед использованием в соответствии с «Инструкцией по использованию препарата».

Препарат ТЕЗСПИРЕ следует вводить в область бедра или живота, кроме области диаметром 5 см вокруг пупка. Если инъекцию выполняет медицинский работник или лицо, осуществляющее уход за пациентом, препарат может быть введен в область плеча. Если пациент выполняет инъекцию самостоятельно, препарат не рекомендуется самостоятельно вводить в область плеча. Препарат ТЕЗСПИРЕ не следует вводить в участки с болезненной и поврежденной кожей, в область гематомы, покраснения или уплотнения. Для каждой последующей инъекции рекомендуется менять место инъекции. См. раздел 6.6.

### **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Возраст младше 12 лет.

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### Общие

Препарат ТЕЗСПИРЕ не следует применять для лечения обострения бронхиальной астмы. Следует информировать пациентов о необходимости обратиться за медицинской помощью, если после начала терапии бронхиальная астма остается неконтролируемой или отмечается ухудшение течения заболевания.

После начала терапии препаратом ТЕЗСПИРЕ не следует резко отменять глюкокортикостероиды. При необходимости, снижение дозы глюкокортикостероидов следует проводить поэтапно и под наблюдением врача.

#### Реакции гиперчувствительности

После введения препарата ТЕЗСПИРЕ могут возникать реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия, сыпь) (см. раздел 4.8). Эти реакции могут развиваться в течение нескольких часов после введения препарата, однако, в некоторых случаях реакции развиваются позже (спустя несколько дней).

В случае развития реакции гиперчувствительности следует начать соответствующее лечение согласно клиническим показаниям.

#### Паразитарные инфекции (гельминтозы)

TSLP может принимать участие в развитии иммунологической реакции организма в ответ на некоторые глистные инфекции. Пациенты с гельминтозами были исключены из

клинических исследований. Неизвестно, может ли препарат ТЕЗСПИРЕ влиять на реакцию организма на гельминтоз.

Перед началом терапии препаратом ТЕЗСПИРЕ необходимо провести лечение ранее выявленного гельминтоза. Если глистная инвазия развилась на фоне применения препарата ТЕЗСПИРЕ, и пациент не отвечает на применение противогельминтных средств, следует прекратить лечение препаратом ТЕЗСПИРЕ до разрешения инфекции.

#### Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 210 мг, то есть, по сути, не содержит натрия.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Формальные исследования лекарственных взаимодействий не проводились. См. раздел 5.2. Следует избегать применения живых аттенуированных вакцин у пациентов, получающих препарат ТЕЗСПИРЕ.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Данных о применении препарата при беременности в клинических исследованиях недостаточно для информирования о рисках, связанных с применением препарата.

В исследовании пренатального и постнатального развития, проведенном на яванских макаках, после внутривенного введения тезепелумаба в дозе до 300 мг/кг/неделю с ранних сроков гестации до родов не выявлено неблагоприятного воздействия на здоровье матери, исход беременности, развитие эмбриона и плода или неонатальное развитие (см. раздел 5.3).

Человеческие антитела IgG, такие как тезепелумаб, проникают через плацентарный барьер; поэтому препарат ТЕЗСПИРЕ может поступать от матери к развивающемуся плоду.

Рекомендуется не применять препарат ТЕЗСПИРЕ при беременности, кроме случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода.

#### Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли тезепелумаб с грудным молоком человека. Однако известно, что антитела IgG присутствуют в грудном молоке человека. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/приостановлении применения препарата ТЕЗСПИРЕ, принимая во внимание

пользу грудного вскармливания и риск продолжения грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

#### Фертильность

Данные о влиянии на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях на животных не отмечено неблагоприятного воздействия терапии тезепелумабом на фертильность (см. раздел 5.3).

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Препарат ТЕЗСПИРЕ не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой наиболее часто отмечаемыми нежелательными реакциями во время лечения были артралгия и фарингит.

#### Резюме нежелательных реакций

В трех рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях продолжительностью от 48 до 52 недель (PATHWAY, NAVIGATOR и SOURCE) 739 пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой получили, как минимум, одну дозу препарата ТЕЗСПИРЕ. Объединенная популяция для определения профиля безопасности препарата состояла из 665 взрослых и подростков, получивших, как минимум, одну дозу препарата ТЕЗСПИРЕ в ходе двух плацебо-контролируемых клинических исследований продолжительностью 52 недели (исследования PATHWAY и NAVIGATOR). Нежелательные реакции при применении тезепелумаба, наблюдавшиеся в исследовании SOURCE, были аналогичны объединенной популяции для определения профиля безопасности исследований PATHWAY и NAVIGATOR.

Нежелательные лекарственные реакции распределены по системно-органным классам Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Внутри каждого класса предпочтительные термины представлены в порядке убывания частоты, а затем в порядке убывания серьезности. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс MedDRA	Термин MedDRA	Частота
Инфекции и инвазии	Фарингит <sup>1</sup>	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь <sup>2</sup>	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакция в месте введения	Часто

<sup>1</sup> Фарингит включал в себя следующие предпочтительные термины: фарингит, бактериальный фарингит, стрептококковый фарингит и вирусный фарингит.

<sup>2</sup> Сыпь включала в себя следующие предпочтительные термины: сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, макуло-папулезная сыпь, макулезная сыпь.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Реакции в месте введения*

В объединенной популяции для определения профиля безопасности реакции в месте введения (такие как эритема в месте введения, отечность в месте введения, боль в месте введения) возникали с частотой 3,8% у пациентов, получавших тезепелумаб 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели, по сравнению с 3,1% у пациентов в группе плацебо.

#### Дети

Профиль безопасности у подростков в целом был схожим с таковым в общей популяции исследования.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### *Российская Федерация*

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

*Республика Казахстан*

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (7172) 235 135

Эл. почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

Сайт: <http://www.ndda.kz>

#### **4.9. Передозировка**

В клинических исследованиях пациенты с бронхиальной астмой получали препарат в дозах до 280 мг подкожно 1 раз в 2 недели и в дозах до 700 мг внутривенно 1 раз в 4 недели, при этом признаков дозозависимой токсичности не наблюдалось.

Специфическое лечение передозировки тезепелумаба отсутствует. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию с наблюдением за состоянием пациента при необходимости.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; другие системные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Код АТХ: R03DX11

#### Механизм действия

Тезепелумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2 $\lambda$ ) к TSLP, которое с высоким сродством связывается с TSLP человека и предотвращает его взаимодействие с гетеродимерным TSLP рецептором. TSLP, цитокин из эпителиальных клеток, занимает верхнее положение в каскаде воспалительных реакций при бронхиальной астме и играет ключевую роль в инициировании и сохранении воспаления дыхательных путей. TSLP регулирует иммунитет на барьерной поверхности дыхательных путей, воздействуя на дендритные клетки и другие клетки, отвечающие за врожденный и

приобретенный иммунитет, и индуцирует дальнейшее развитие воспалительных процессов и бронхиальную гиперреактивность. Также было показано, что TSLP оказывает косвенное влияние на структурные клетки дыхательных путей (например, фибробласты и клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей). При бронхиальной астме TSLP вырабатывается под воздействием аллергических и неаллергических триггеров. Блокирование TSLP тезепелумабом снижает уровень широкого спектра биомаркеров и цитокинов, связанных с развитием воспаления (например, эозинофилов в крови, IgE, FeNO, ИЛ-5 и ИЛ-13).

#### Фармакодинамические эффекты

В исследовании I фазы с провокацией ингаляцией аллергена у пациентов с легкой аллергической бронхиальной астмой внутривенное введение тезепелумаба 700 мг 1 раз в 4 недели (всего 3 дозы) (n=16) подавляло вызванное ингаляцией аллергена повышение количества эозинофилов в крови и мокроте, а также FeNO по сравнению с плацебо (n=15), и снижало как поздний, так и ранний астматический ответ после провокации аллергеном.

В исследовании NAVIGATOR подкожное введение тезепелумаба 210 мг 1 раз в 4 недели (n=528) снижало уровень биомаркеров воспаления и цитокинов относительно исходного уровня по сравнению с плацебо (n=531) с началом эффекта через 2 недели и устойчивым снижением количества эозинофилов в крови, FeNO, концентрации ИЛ-5 и ИЛ-13 в сыворотке крови до 52 недель. Тезепелумаб вызывал нарастающее снижение концентрации общего IgE в сыворотке крови, при этом его концентрация продолжала снижаться в течение 52 недель лечения. Аналогичные эффекты наблюдались в исследовании PATHWAY.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом механистическом исследовании II фазы в параллельных группах продолжительностью 28 недель оценивали влияние тезепелумаба 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели на воспаление дыхательных путей у взрослых пациентов (n=116) с неадекватно контролируемой бронхиальной астмой средней и тяжелой степени. Тезепелумаб снижал количество эозинофилов в подслизистом слое на 89% (отношение рисков в конце лечения к исходному уровню: 0,11 [90% ДИ 0,06, 0,21]) по сравнению со снижением на 25% при применении плацебо (0,75 [90% ДИ 0,41, 1,38]). Снижение отмечалось независимо от исходного уровня эозинофилов в крови, FeNO, ИЛ-5 в сыворотке крови, ИЛ-13 в сыворотке крови и аллергического статуса (определяемого по круглогодичному аэроаллерген-специфическому IgE).

#### Иммуногенность

В исследовании NAVIGATOR антитела к препарату были обнаружены в любой момент времени у 26 (4,9%) из 527 пациентов, получавших тезепелумаб по рекомендованной схеме



в течение 52-недельного периода исследования. Среди этих 26 пациентов у 10 пациентов (1,9% пациентов, получавших тезепелумаб) были выявлены антитела к препарату, появившиеся на фоне терапии, и у 1 пациента (0,2% пациентов, получавших тезепелумаб) были выявлены нейтрализующие антитела. Титры антител в целом были низкими и часто преходящими. Не было получено доказательств влияния образования антител к препарату на фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность или безопасность препарата.

#### Клиническая эффективность при бронхиальной астме

Эффективность препарата ТЕЗСПИРЕ оценивали в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях в параллельных группах (PATHWAY, NAVIGATOR и SOURCE) продолжительностью от 48 до 52 недель у пациентов в возрасте 12 лет и старше. Во всех трех исследованиях пациенты были включены без требования относительно минимального исходного уровня эозинофилов в крови или других биомаркеров воспаления (таких как FeNO или IgE).

Исследование PATHWAY представляло собой исследование по определению частоты обострений бронхиальной астмы продолжительностью 52 недели, в котором было рандомизировано 550 пациентов (в возрасте 18 лет и старше) с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой для терапии тезепелумабом 70 мг подкожно 1 раз в 4 недели, тезепелумабом 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели, тезепелумабом 280 мг подкожно 1 раз в 2 недели или плацебо. Пациенты должны были иметь в анамнезе 2 или более обострений бронхиальной астмы, потребовавших лечения пероральными или системными глюкокортикостероидами, или 1 обострение бронхиальной астмы, приведшее к госпитализации за последние 12 месяцев.

Исследование NAVIGATOR представляло собой исследование по определению частоты обострений бронхиальной астмы продолжительностью 52 недели, в котором было рандомизировано 1061 пациент (взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше) с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой для терапии тезепелумабом 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели или плацебо. Пациенты должны были иметь в анамнезе 2 или более обострений бронхиальной астмы, потребовавших лечения пероральными или системными глюкокортикостероидами, или приведших к госпитализации за последние 12 месяцев.

Как в исследовании PATHWAY, так и в исследовании NAVIGATOR, критериями включения были 1,5 балла или более согласно опроснику по оценке контроля бронхиальной астмы (ACQ-6) при скрининге и сниженная функция легких исходно (пребронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> менее 80% от должного у взрослых и менее 90% от

должного у подростков). Пациенты должны были регулярно получать средние или высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и, как минимум, один дополнительный препарат для контроля бронхиальной астмы вместе с пероральными глюкокортикостероидами или без них. Пациенты продолжали исходную базисную терапию бронхиальной астмы на протяжении всего исследования.

Исследование SOURCE представляло собой исследование по снижению дозы пероральных глюкокортикостероидов продолжительностью 48 недель, в котором было рандомизировано 150 пациентов с бронхиальной астмой (в возрасте 18 лет и старше), которым требовался ежедневный прием пероральных глюкокортикостероидов (от 7,5 до 30 мг в сутки) в дополнение к регулярному применению высоких доз ИГКС и бета-агонистов длительного действия вместе с дополнительными препаратами для контроля бронхиальной астмы или без них. Пациенты должны были иметь в анамнезе не менее 1 обострения за последние 12 месяцев. После 8-недельной фазы оптимизации терапии пероральными глюкокортикостероидами пациенты получали тезепелумаб 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели или плацебо в течение 48 недель. На протяжении исследования пациенты продолжали получать исходную базисную терапию бронхиальной астмы, при этом дозу пероральных глюкокортикостероидов снижали 1 раз в 4 недели в период фазы снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов (с 4 по 40 неделю) до тех пор, пока сохранялся контроль заболевания. Затем следовала поддерживающая фаза продолжительностью 8 недель, в течение которой пациенты должны были принимать пероральные глюкокортикостероиды в дозе, достигнутой к 40 неделе. Медиана дозы пероральных глюкокортикостероидов в конце фазы оптимизации терапии пероральными глюкокортикостероидами (исходный уровень) составляла 10 мг для двух групп лечения.

**Таблица 1. Демографические и исходные характеристики в исследованиях бронхиальной астмы**

	<b>PATHWAY N=550</b>	<b>NAVIGATOR N=1059</b>	<b>SOURCE N=150</b>
Средний возраст (лет) (СО)	52 (12)	50 (16)	53 (12)
Женский пол (%)	66	64	63
Европеоидная раса (%)	92	62	84
Негроидная раса или афроамериканцы (%)	3	6	1
Азиаты (%)	3	28	15
Испаноязычное или латиноамериканское происхождение (%)	1	15	16
Никогда не курили (%)	81	80	74
Применение ИГКС в высокой дозе (%)	49	75	99
Применение пероральных глюкокортикостероидов (%)	9	9	100
Среднее число обострений в предыдущем году (СО)	2,4 (1,2)	2,8 (1,4)	2,0 (1,5)
Средняя продолжительность бронхиальной астмы (лет) (СО)	17 (12)	22 (16)	23 (15)
Средний исходный ОФВ <sub>1</sub> от должного (%) (СО)	60 (13)	63 (18)	54 (18)
Средняя обратимость ОФВ <sub>1</sub> после применения бронходилататора (%) (СО)	23 (20)	15 (15)	15 (15)
Среднее исходное количество эозинофилов в крови (клеток/мкл) (СО)	371 (353)	340 (403)	242 (180)
Положительный аллергический статус (%)*	46	64	39
Средний уровень FeNO (ppb) (СО)	35 (39)	44 (41)	41 (39)
Средний балл по ACQ-6 (СО)	2,7 (0,8)	2,8 (0,8)	2,5 (1,1)

\* Положительный аллергический статус определяется положительным результатом сыывороточного IgE, специфичным для любого круглогодичного аэроаллергена на панели FEIA.

ACQ-6 – опросник по оценке контроля бронхиальной астмы; FEIA – флуоресцентный иммуноферментный анализ; FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид; IgE – иммуноглобулин класса E; ppb – частиц на миллиард; СО – стандартное отклонение.

Представленные ниже результаты относятся к рекомендуемому режиму дозирования тезепелумаба (210 мг подкожно 1 раз в 4 недели).

## Обострения

Первичной конечной точкой исследований PATHWAY и NAVIGATOR являлась частота клинически значимых обострений бронхиальной астмы, оцениваемая в течение 52 недель. Клинически значимые обострения бронхиальной астмы определяли как ухудшение течения заболевания, требующее применения или увеличения дозы пероральных или системных глюкокортикостероидов в течение не менее 3 дней или однократного введения депо-формы глюкокортикостероидов, и/или обращения в отделение неотложной помощи, требующие применения пероральных или системных глюкокортикостероидов и/или госпитализации. Как в исследовании PATHWAY, так и в исследовании NAVIGATOR у пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, наблюдалось значимое снижение ежегодной частоты обострений бронхиальной астмы по сравнению с плацебо (таблица 2). Также у пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с плацебо отмечалось меньше обострений, требующих обращения в отделение неотложной помощи и/или госпитализации. Кроме того, у большей доли пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, не отмечалось обострений бронхиальной астмы в течение 52 недель терапии по сравнению с плацебо.

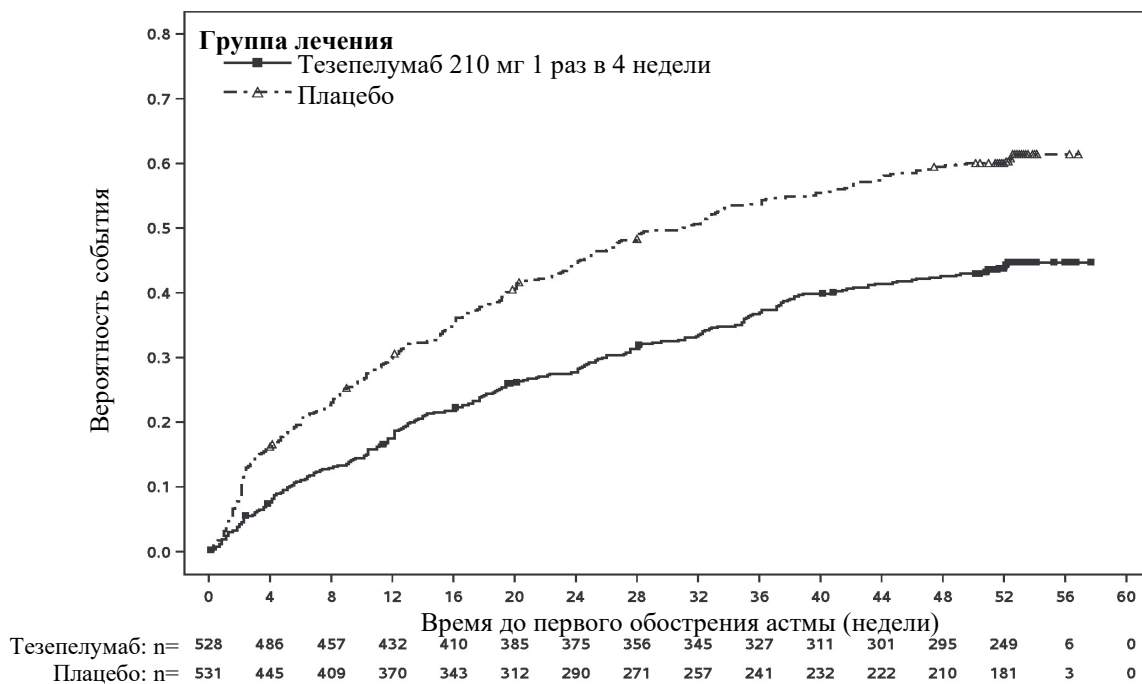
**Таблица 2. Частота клинически значимых обострений в течение 52 недель, исследования PATHWAY и NAVIGATOR**

	PATHWAY		NAVIGATOR	
	ТЕЗСПИРЕ N=137	Плацебо N=138	ТЕЗСПИРЕ N=528	Плацебо N=531
<b>Ежегодная частота обострений бронхиальной астмы</b>				
Частота	0,20	0,72	0,93	2,10
Отношение частот (95% ДИ)	0,29 (0,16, 0,51)		0,44 (0,37, 0,53)	
Значение p	< 0,001		< 0,001	
<b>Обострения, требующие госпитализации/посещения отделения неотложной помощи</b>				
Частота	0,03	0,18	0,06	0,28
Отношение частот (95% ДИ)	0,15 (0,04, 0,58)		0,21 (0,12, 0,37)	
Значение p	0,005*		< 0,001*	
<b>Обострения, требующие госпитализации</b>				
Частота	0,02	0,14	0,03	0,19
Отношение частот (95% ДИ)	0,14 (0,03, 0,71)		0,15 (0,07, 0,33)	
Значение p	0,017*		< 0,001*	

\* Номинальное значение p

В исследовании NAVIGATOR время до первого обострения было больше у пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с плацебо (рис. 1). Схожие результаты были получены в исследовании PATHWAY.

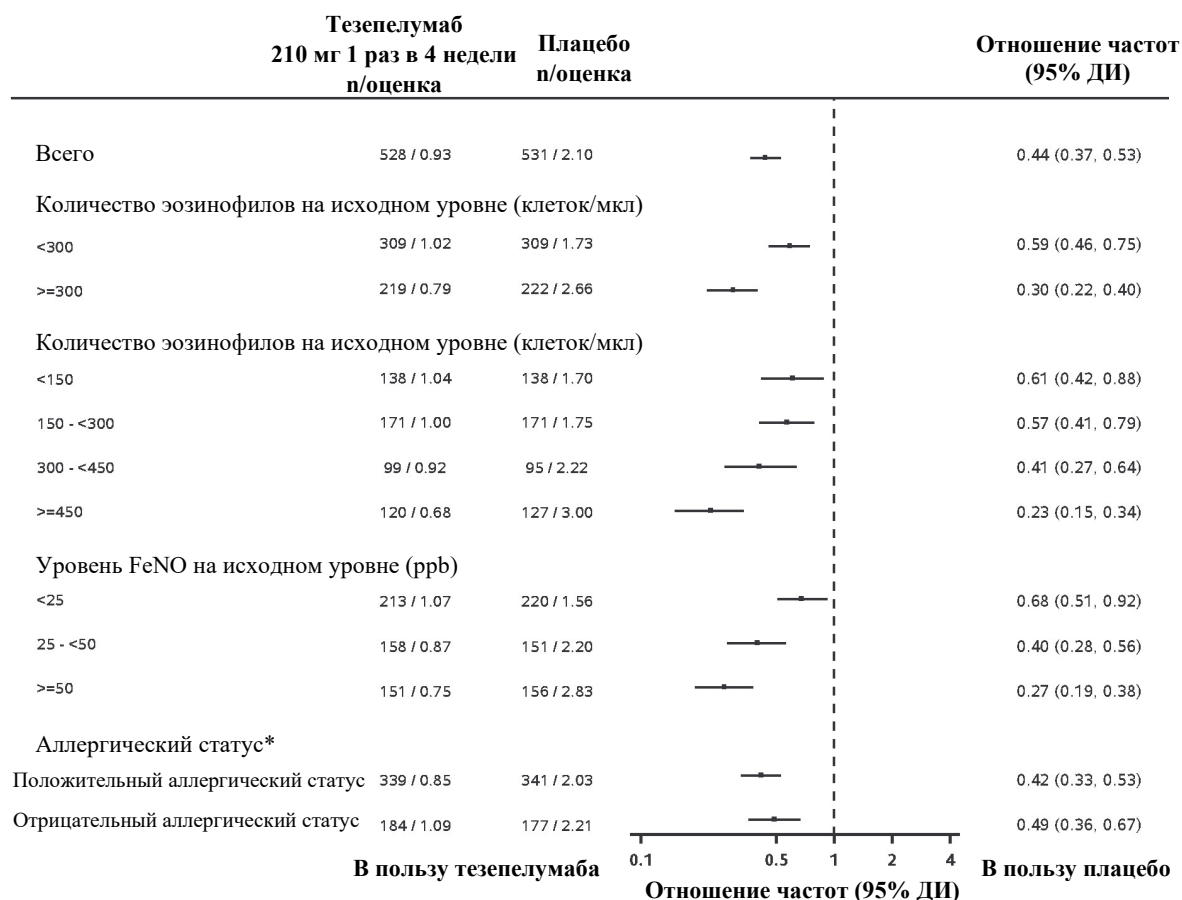
**Рисунок 1. Кумулятивные кривые Каплана-Мейера времени до первого обострения до 52 недели, исследование NAVIGATOR**



Анализ в подгруппах

В исследовании NAVIGATOR препарат ТЕЗСПИРЕ продемонстрировал снижение частоты обострений бронхиальной астмы независимо от исходного уровня эозинофилов в крови, FeNO, а также аллергического статуса (определяемого по круглогодичному аэроаллерген-специфическому IgE) (рис. 2). Схожие результаты были получены в исследовании PATHWAY.

**Рисунок 2. Соотношение ежегодной частоты обострений бронхиальной астмы за 52 недели по различным исходным биомаркерам, исследование NAVIGATOR**



\* Аллергический статус определяется по результату сывороточного IgE, специфичного для любого круглогодичного аэроаллергена на панели FEIA.

### *Функция легких*

Изменение ОФВ<sub>1</sub> относительно исходного уровня оценивали в качестве вторичной конечной точки в исследованиях PATHWAY и NAVIGATOR. По сравнению с плацебо препарат ТЕЗСПИРЕ обеспечивал клинически значимое улучшение среднего изменения ОФВ<sub>1</sub> относительно исходного уровня и в исследовании PATHWAY, и в исследовании NAVIGATOR (таблица 3).

**Таблица 3. Среднее изменение пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> относительно исходного уровня к 52 неделе, исследования PATHWAY и NAVIGATOR**

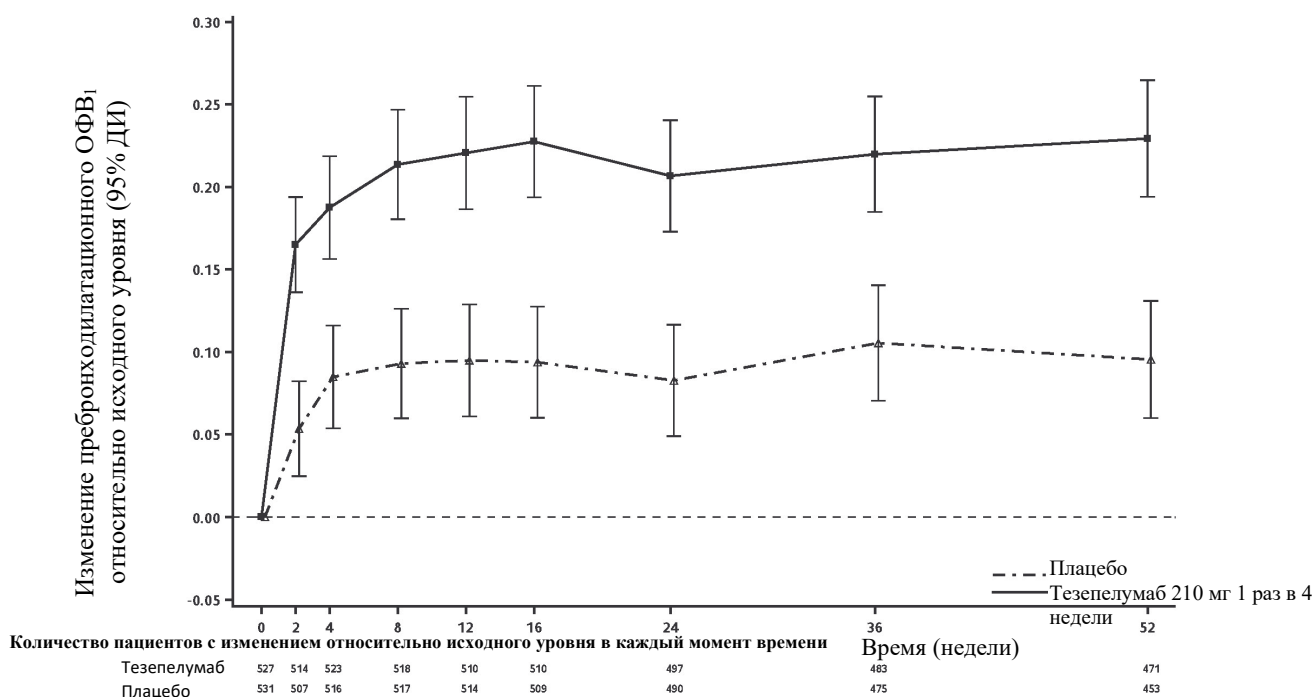
	PATHWAY		NAVIGATOR	
	ТЕЗСПИРЕ N=133 <sup>1</sup>	Плацебо N=138 <sup>1</sup>	ТЕЗСПИРЕ N=527 <sup>1</sup>	Плацебо N=531 <sup>1</sup>
Среднее изменение относительно исходного уровня, рассчитанное методом наименьших квадратов (LS), (л)	0,08	-0,06	0,23	0,10
Средняя разница с плацебо (л), рассчитанная методом наименьших квадратов (LS) (95% ДИ)	0,13 (0,03, 0,23)		0,13 (0,08, 0,18)	
Значение p	0,009 <sup>2</sup>		< 0,001	

<sup>1</sup> Количество пациентов, включенных в полный анализ, по крайней мере, с 1 изменением по сравнению с исходным значением.

<sup>2</sup> Номинальное значение p.

В исследовании NAVIGATOR улучшение ОФВ<sub>1</sub> наблюдалось уже через 2 недели после начала лечения и сохранялось до 52 недели (рис. 3).

**Рисунок 3. Среднее изменение (95% ДИ) пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> (л) относительно исходного уровня в динамике, исследование NAVIGATOR**



### *Результаты, сообщаемые пациентами*

Изменения относительно исходного балла по опроснику оценки контроля бронхиальной астмы (ACQ-6) и стандартизированному опроснику оценки качества жизни при бронхиальной астме у пациентов в возрасте 12 лет и старше [AQLQ(S)+12] оценивались в качестве вторичных конечных точек в исследованиях PATHWAY и NAVIGATOR. Результаты исследования NAVIGATOR представлены в таблице 4. Улучшение оценки по ACQ-6 и AQLQ(S)+12 наблюдалось уже через 2 и 4 недели после применения препарата ТЕЗСПИРЕ, соответственно, и сохранялось до 52 недели в обоих исследованиях.

В обоих исследованиях у большего числа пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с плацебо, наблюдалось клинически значимое улучшение оценки по ACQ-6 и AQLQ(S)+12. Клинически значимое улучшение (частота ответа) по ACQ-6 и AQLQ(S)+12 определялось как улучшение на 0,5 балла в конце исследования. В исследовании NAVIGATOR доля пациентов, ответивших на лечение на основании оценки по ACQ-6, для препарата ТЕЗСПИРЕ составила 86% по сравнению с 77% для плацебо (отношение шансов: 1,99; 95% ДИ 1,43, 2,76), а доля пациентов, ответивших на лечение на основании оценки по AQLQ(S)+12 составила соответственно 78% и 72% (отношение шансов: 1,36; 95% ДИ 1,02, 1,82). Схожие результаты были получены в исследовании PATHWAY.

Средний еженедельный балл по дневнику симптомов бронхиальной астмы (ASD) также оценивался в качестве вторичной конечной точки в исследовании NAVIGATOR. Выраженность свистящего дыхания, одышки, кашля и стеснения в груди оценивали два раза в сутки (утром и вечером). Ночные пробуждения и активность оценивались ежедневно. Общий балл по ASD рассчитывался как среднее значение 10 пунктов. У большего количества пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с плацебо, наблюдалось клинически значимое улучшение оценки по ASD. Клинически значимое улучшение (частота ответа) определялось как улучшение на 0,5 балла или больше в конце исследования. Доля пациентов, ответивших на лечение на основании оценки по ASD, составила 58% для препарата ТЕЗСПИРЕ по сравнению с 51% для плацебо (отношение шансов: 1,68; 95% ДИ 1,12, 2,53).



**Таблица 4. Результаты AQLQ(s)+12, ACQ-6 и ASD на 52 неделе, исследование NAVIGATOR**

	N*	Среднее изменение относительно исходного уровня, рассчитанное методом наименьших квадратов	Разница с плацебо (95% ДИ)	Значение p
<b>Общий балл по AQLQ(S)+12</b>				
ТЕЗСПИРЕ	525	1,48	0,33 (0,20, 0,47)	< 0,001
Плацебо	526	1,14		
<b>Балл по ACQ-6</b>				
ТЕЗСПИРЕ	527	-1,53	-0.33 (-0.46, -0.20)	< 0,001
Плацебо	531	-1,20		
<b>ASD</b>				
ТЕЗСПИРЕ	525	-0,70	-0,11 (-0,19, -0,04)	0,004
Плацебо	531	-0,59		

\* Количество пациентов, включенных в полный анализ, по крайней мере, с 1 изменением по сравнению с исходным значением.

#### *Снижение дозы пероральных глюкокортикостероидов*

В исследовании SOURCE оценивали влияние препарата ТЕЗСПИРЕ на снижение поддерживающей дозы пероральных глюкокортикостероидов. Первичной конечной точкой являлось процентное снижение конечной дозы пероральных глюкокортикостероидов на 48 неделе относительно исходного уровня (снижение  $\geq 90\%$ , снижение  $\geq 75\%$  до  $< 90\%$ , снижение  $\geq 50\%$  до  $< 75\%$ , снижение  $> 0\%$  до  $< 50\%$ , без изменений или без снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов), при сохранении контроля над бронхиальной астмой. По сравнению с плацебо, у большего числа пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, удалось достичь снижения поддерживающей дозы пероральных глюкокортикостероидов относительно исходного уровня без потери контроля над бронхиальной астмой (кумулятивное отношение шансов: 1,28; 95% ДИ 0,69, 2,35), но разница не была статистически значимой. Всего у 40 (54%) пациентов, получавших тезепелумаб, по сравнению с 35 (46%) пациентами, получавшими плацебо, было достигнуто снижение дозы пероральных глюкокортикостероидов на  $\geq 90$  до 100%. Снижение дозы пероральных глюкокортикостероидов на 50% и более наблюдалось у 55 (74%) пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с 53 (70%) пациентами, получавшими плацебо.

Вторичные переменные в исследовании SOURCE, включая ежегодную частоту обострений бронхиальной астмы, изменение пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> относительно исходного уровня, ACQ-6 и AQLQ(S)+12 улучшились при применении препарата ТЕЗСПИРЕ по сравнению с плацебо.

#### Популяция детского возраста

Всего 82 подростка в возрасте от 12 до 17 лет с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой были включены в исследование NAVIGATOR и получали лечение препаратом ТЕЗСПИРЕ (n=41) или плацебо (n=41). По сравнению с плацебо клинически значимое улучшение ежегодной частоты обострений бронхиальной астмы (отношение частот: 0,70; 95% ДИ 0,34, 1,46) и ОФВ<sub>1</sub> (среднее изменение по сравнению с плацебо, рассчитанное методом наименьших квадратов: 0,17 л; 95% ДИ -0,01, 0,35) наблюдалось у подростков, принимавших препарат ТЕЗСПИРЕ. Профиль безопасности и фармакодинамический ответ у подростков в целом были аналогичны общей популяции исследования.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

Фармакокинетика тезепелумаба была пропорциональна дозе после подкожного введения в диапазоне доз от 2,1 мг до 420 мг.

#### Абсорбция

После однократного подкожного введения препарата максимальная концентрация в сыворотке достигается примерно через 3–10 дней. На основании популяционного фармакокинетического анализа расчетная абсолютная биодоступность составила приблизительно 77%. Клинически значимые различия в биодоступности при инъекции в разные места введения (в область живота, бедра или плеча) не наблюдались.

#### Распределение

На основании популяционного фармакокинетического анализа центральный и периферический объем распределения тезепелумаба составил соответственно 3,9 л и 2,2 л у пациента с массой тела 70 кг.

#### Метаболизм

Тезепелумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2 $\lambda$ ). Тезепелумаб расщепляется с участием протеолитических ферментов, которые широко распространены по всему организму, и не подвергается метаболизму ферментами печени.

#### Элиминация

Так как тезепелумаб является человеческим моноклональным антителом, его выведение осуществляется путем внутриклеточного катаболизма, отсутствуют свидетельства

опосредованного мишенью клиренса. По данным популяционного фармакокинетического анализа расчетный клиренс тезепелумаба составил 0,17 л/сутки у пациента с массой тела 70 кг. Период полувыведения составлял примерно 26 дней.

#### Особые популяции пациентов

##### *Возраст, пол, раса*

По данным популяционного фармакокинетического анализа возраст, пол и раса не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику тезепелумаба.

##### *Масса тела*

На основании популяционного фармакокинетического анализа более высокая масса тела была связана с более низкой экспозицией. Однако влияние массы тела на экспозицию не оказывало значимого влияния на эффективность или безопасность и не требует коррекции дозы.

##### *Пациенты детского возраста*

На основании популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено клинически значимых возрастных различий в фармакокинетике тезепелумаба между взрослыми и подростками в возрасте 12–17 лет. Тезепелумаб не изучался у детей младше 12 лет (см. раздел 4.2).

##### *Пожилые пациенты ( $\geq 65$ лет)*

На основании популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике тезепелумаба между пациентами в возрасте 65 лет и старше и более молодыми пациентами.

Из 665 пациентов с бронхиальной астмой, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 52 недели, в общей сложности 119 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Безопасность в этой возрастной группе была аналогична таковой в общей исследуемой популяции.

Эффективность в этой возрастной группе была аналогична таковой в общей исследуемой популяции исследования NAVIGATOR. В исследование PATHWAY не было включено достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше для определения эффективности в этой возрастной группе.

##### *Нарушение функции почек*

Формальных клинических исследований для изучения влияния нарушения функции почек на параметры тезепелумаба не проводилось. На основании популяционного фармакокинетического анализа показано, что клиренс тезепелумаба был схожим у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина от 60 до < 90 мл/мин), нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина от 30 до < 60

мл/мин) и у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $\geq 90$  мл/мин). Тезепелумаб не изучался у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин); однако тезепелумаб не выводится почками.

#### *Нарушение функции печени*

Формальных клинических исследований для изучения влияния нарушения функции печени на параметры тезепелумаба не проводилось. Метаболизм в печени не является основным путем выведения моноклональных антител класса IgG; ожидается, что изменение функции печени не окажет влияния на клиренс тезепелумаба. На основании популяционного фармакокинетического анализа исходные параметры биомаркеров функции печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза и билирубин) не оказывали влияния на клиренс тезепелумаба.

#### Лекарственные взаимодействия

Формальные исследования по изучению лекарственных взаимодействий не проводились. Ожидается, что применение тезепелумаба не будет оказывать клинически значимого влияния на фармакокинетику одновременно применяемых препаратов для лечения бронхиальной астмы. На основании популяционного фармакокинетического анализа часто применяемые препараты для лечения бронхиальной астмы (включая антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин/аминофиллин и пероральные глюкокортикостероиды) не оказывали влияния на клиренс тезепелумаба.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

На основании доклинических данных, полученных в рамках стандартных исследований фармакологической безопасности и токсичности при многократном применении у яванских макаков, специфический риск для человека не выявлен.

#### Мутагенность и канцерогенность

Тезепелумаб представляет собой моноклональное антитело, поэтому исследования генотоксичности и канцерогенности не проводились.

#### Репродуктивная токсичность

##### *Онтогенетическая токсичность*

В исследовании пренатального и постнатального развития, проведенном на яванских макаках, после внутривенного введения тезепелумаба в дозе до 300 мг/кг/неделю с ранних сроков гестации до родов не было обнаружено неблагоприятного воздействия на здоровье матери, исход беременности, эмбрио-фетальное развитие или неонатальный рост и развитие до возраста 6,5 месяцев. Концентрация тезепелумаба в молоке составила  $< 1\%$  от концентрации в сыворотке крови. Сравнение соотношения концентраций в сыворотке

крови матери и младенца показало, что основная часть передачи тезепелумаба младенцу произошла внутриутробно (*in utero*), однако нельзя исключать передачу с молоком. Никакого неблагоприятного воздействия на здоровье матери или здоровье и развитие новорожденных не наблюдалось.

#### Фертильность

Влияние на мужскую и женскую фертильность непосредственно в исследованиях на животных не оценивалось. Исследование суррогатных параметров фертильности (менструальный цикл, анализ спермы, масса органов и микроскопическая патология) проводили у половозрелых самцов и самок яванских макаков в рамках 6-месячного исследования токсичности при многократном применении. Не отмечено влияния тезепелумаба на данные параметры при подкожном введении в дозах до 300 мг/кг/неделю.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

L-пролин

Уксусная кислота ледяная

Полисорбат 80

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

Препарат ТЕЗСПИРЕ можно хранить при комнатной температуре (от 20 до 25 °С) в течение не более 30 дней. После извлечения из холодильника препарат ТЕЗСПИРЕ необходимо использовать в течение 30 дней или выбросить.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света при температуре от 2 до 8 °С. Информацию о хранении препарата после извлечения из холодильника см. в разделе 6.3.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

### ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприце

По 1,91 мл в стеклянный шприц типа I с иглой, защитным колпачком для иглы и автоматическим защитным устройством для иглы с удлиненным упором для пальцев. По 1 шприцу в контурной ячейковой упаковке. По 1 контурной ячейковой упаковке с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

### ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприц-ручке

По 1,91 мл в стеклянный шприц типа I с иглой и защитным колпачком для иглы в блоке доставки, состоящем из блока шприца и блока привода. По 1 шприц-ручке в контурной ячейковой упаковке. По 1 контурной ячейковой упаковке с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Данный препарат предназначен только для однократного применения.

Препарат ТЕЗСПИРЕ, раствор для подкожного введения, поставляется в стерильном шприце/шприц-ручке для индивидуального применения. Не встряхивать. Не замораживать. Перед введением достаньте картонную пачку с препаратом из холодильника и оставьте препарат ТЕЗСПИРЕ до достижения комнатной температуры. Обычно это занимает 60 минут.

Перед введением препарата ТЕЗСПИРЕ визуально оцените его на наличие механических включений и изменение цвета. Препарат ТЕЗСПИРЕ представляет собой от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор. Не используйте препарат ТЕЗСПИРЕ, если раствор мутный, имеет другой цвет или содержит крупные частицы или посторонние механические включения.

Дополнительная информация и инструкции по подготовке и введению препарата ТЕЗСПИРЕ в шприце/шприц-ручке приводятся в листке-вкладыше и в «Инструкции по использованию препарата».

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция / AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

Представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

*Республика Казахстан*

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

adverse.events.kz@astrazeneca.com

или по ссылке <https://contactazmedical.astrazeneca.com>

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата ТЕЗСПИРЕ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>