

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ФОРТЕКА®**

**Регистрационный номер:** ЛП-006173 от 16.04.2020

**Торговое наименование:** ФОРТЕКА®

**Международное непатентованное наименование или группировочное наименование:**  
пролголимаб

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

1 мл концентрата содержит:

*действующее вещество:* пролголимаб – 20 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия ацетата тригидрат – 1,742 мг, трегалозы дигидрат – 100 мг, кислота уксусная ледяная до pH 5,0, вода для инъекций до 1,0 мл.

**Описание**

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство - антитела моноклональные.

**Код АТХ:** L01XC

**Фармакологические свойства**

Пролголимаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, специфически связывающее рецептор программируемой клеточной смерти PD-1 и блокирующее его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2. Пролголимаб является иммуноглобулином изотипа IgG1 гибрида лямбда-каппа с молекулярной массой около 149 кДа. Fc-фрагмент пролголимаба модифицирован с целью предотвращения цитотоксического действия на клетки-мишени, экспрессирующие PD-1.

### **Фармакодинамика**

PD-1 — это белковый рецептор – контрольная точка иммунного ответа, который ограничивает активность Т-лимфоцитов. Опухолевые клетки могут использовать сигнальный путь PD-1 для ингибирования Т-клеточного иммунного ответа. Пролголимаб представляет собой высокоаффинное антитело к PD-1 рецептору, при ингибировании которого осуществляется двойная блокада сигнального пути PD-1, включающего лиганды PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или иммунных клетках. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пролголимаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты и, таким образом, реактивирует противоопухолевый иммунитет.

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетику пролголимаба изучали в клиническом исследовании MIRACULUM у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой, получавших препарат в дозировках 1 мг/кг каждые 2 недели или 3 мг/кг каждые 3 недели.

### ***Всасывание***

Препарат Фортека® вводится внутривенно, поэтому пролголимаб немедленно и полностью становится биодоступным.

### ***Распределение***

В соответствии с ограниченным внесосудистым распределением, объем распределения пролголимаба в равновесном состоянии незначительный (примерно 3,9 л; коэффициент вариации (CV): 88 %). Как и другие антитела, пролголимаб не связывается с белками плазмы специфичным путем.

### ***Метаболизм***

Пролголимаб подвергается катаболизму неспецифичными путями, метаболизм препарата не отражается на его клиренсе.

### ***Выведение***

Системный клиренс пролголимаба составляет примерно 0,5 л/сутки (CV: 67%); конечный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет примерно 14 дней (CV: 96%).

Характеристики выведения пролголимаба не имеют признаков дозозависимости и являются типичными для препаратов на основе моноклональных антител. Минимальные концентрации ( $C_{min}$ ) препарата как в дозе 1 мг/кг, так и в дозе 3 мг/кг на протяжении многократных введений препарата не снижаются.

После первого введения максимальная концентрация препарата ( $C_{max}$ ) в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели, в среднем, составляла 35078 нг/мл, площадь под кривой ( $AUC_{0-336ч}$ )

- 5306962 нг/мл. Перед вторым введением минимальная концентрация препарата ( $C_{\min}$ ) в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели, в среднем, составляла 9011 нг/мл.

После первого введения максимальная концентрация препарата ( $C_{\max}$ ) в режиме дозирования 3 мг/кг каждые 3 недели, в среднем, составляла 82924 нг/мл, площадь под кривой ( $AUC_{0-504ч}$ ) – 14952949 нг/мл. Перед вторым введением минимальная концентрация препарата ( $C_{\min}$ ) в режиме дозирования 3 мг/кг каждые 3 недели, в среднем, составляла 24411 нг/мл.

## **Показания к применению**

### **Меланома**

Препарат Фортека® показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.

## **С осторожностью**

- Тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### **Беременность**

Данные о применении препарата Фортека® у беременных женщин отсутствуют. Специальные исследования по изучению влияния препарата Фортека® на репродуктивную функцию у животных не проводились, тем не менее, в моделях беременности мышей было показано, что блокада сигнальной системы PD-L1 приводит к снижению толерантности матери к плоду и повышению угрозы гибели плода. Эти результаты указывают на возможный риск (на основании механизма действия) негативного воздействия на плод, включая повышение частоты выкидышей или мертворождений, при применении пролголимаба во время беременности. Известно, что человеческий IgG1 (иммуноглобулин) проходит через плацентарный барьер, следовательно, пролголимаб может проникать через плаценту от матери к плоду. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы

контрацепции во время лечения пролголимабом и в течение не менее 3 месяцев после введения последней инфузии пролголимаба.

### ***Период грудного вскармливания***

Нет данных о секреции пролголимаба в грудное молоко. Препарат Фортека® противопоказан в период грудного вскармливания.

### ***Влияние на фертильность***

Клинические данные о возможном влиянии препарата Фортека® на репродуктивную функцию отсутствуют. Несмотря на то, что отдельные исследования токсического действия пролголимаба на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие не проводились, заметного влияния препаратов моноклональных антител против PD-1 на репродуктивные органы самцов и самок обезьян в одномесечном и шестимесечном исследованиях токсичности при многократном введении выявлено не было.

### **Способ применения и дозы**

Лечение следует начинать и проводить под контролем квалифицированных и опытных врачей-онкологов.

Препарат Фортека® следует вводить внутривенно (в/в) в виде инфузии длительностью 60 минут, при хорошей переносимости длительность инфузии может быть сокращена до 30 минут.

Рекомендованная доза препарата Фортека® составляет:

- 1 мг/кг каждые 2 недели для пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой

Лечение препаратом Фортека® должно проводиться до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Наблюдались атипичные ответы (т.е. первоначальное кратковременное увеличение размера опухоли или небольшие новые очаги в течение первых нескольких месяцев с последующим уменьшением размера опухоли). Рекомендуется продолжать лечение клинически стабильных пациентов с начальными признаками прогрессирования заболевания до момента подтверждения прогрессирования заболевания.

### ***Временная или полная отмена лечения***

Рекомендации по временной или полной отмене лечения препаратом пролголимаб описаны далее (см. также «Особые указания»).

**Таблица 1.** Рекомендации по модификации введения препарата Фортека®

Нежелательная реакция	Степень тяжести по NCI CTCAE v4.03	Модификация введения
Иммуно-опосредованный пневмонит	2 степень тяжести пневмонита	Прекратить прием препарата до исчезновения симптомов, положительной рентгенологической динамики и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 или 4 степени тяжести пневмонита</li> <li>• рецидивирующий пневмонит 2 степени тяжести</li> </ul>	Отмена препарата без возобновления
Иммуно-опосредованный колит	2 или 3 степень тяжести диареи или колита	Прекратить прием препарата до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	4 степень тяжести диареи или колита	Отмена препарат без возобновления
Иммуно-опосредованный гепатит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• увеличение активности АСТ или АЛТ до 2 степени (от 3 до 5 раз выше ВГН)</li> <li>• увеличение концентрации общего билирубина до 2 степени (от 1,5 до 3 раз выше ВГН)</li> </ul>	Прекратить прием препарата до возвращения лабораторных показателей к исходному уровню и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• увеличение активности АСТ или АЛТ <math>\geq 3</math> степени (<math>&gt; 5</math> раз выше ВГН) или концентрации ОБ (<math>&gt; 3</math> раз выше ВГН)</li> <li>• у пациентов с метастазами в печень, начавших лечение с умеренной (2) степенью повышения АЛТ или АСТ, если повышение АЛТ или АСТ <math>&gt; 50\%</math> относительно исходных значений сохраняется более 1 недели</li> </ul>	Отмена препарата без возобновления
Иммуно-опосредованные нефрит и почечная дисфункция	2 степень тяжести повышения уровня креатинина (креатинин сыворотки $>1,5$ до $\leq 3$ раз превышает ВГН)	Прекратить прием препарата до возвращения уровня креатинина к исходному уровню и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	$\geq 3$ степень тяжести повышения уровня креатинина (креатинин сыворотки $> 3$ раз превышает ВГН)	Отмена препарата без возобновления
Иммуно-опосредованная эндокринопатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоматические гипотиреоз, гипертиреоз, гипопизит 2 или 3 степени</li> <li>• Недостаточность коры надпочечников 2 степени</li> <li>• Сахарный диабет с гипергликемией 3 степени</li> </ul>	Прекратить прием препарата до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами (в случае необходимости снятия симптомов острого воспаления). Прием препарата должен быть продолжен в случае проведения гормонозаместительной терапии вплоть до тех пор, пока есть симптомы

Нежелательная реакция	Степень тяжести по NCI CTCAE v4.03	Модификация введения
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипотиреоз, гипертиреоз, гипофизит 4 степени тяжести</li> <li>• Недостаточность коры надпочечников 3 или 4 степени тяжести</li> <li>• Сахарный диабет с гипергликемией 4 степени тяжести (уровень глюкозы &gt;250 мг/дл или &gt;13,9 ммоль/л) или с кетоацидозом</li> </ul>	Отмена препарата без возобновления
Иммуно-опосредованная сыпь	Сыпь 3 степени тяжести	Прекратить прием препарата до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	Сыпь 4 степени тяжести или подтвержденный синдром Стивенса-Джонса или токсический эпидермальный некролиз	Отмена препарата без возобновления
Инфузионные реакции	Реакции 3-4 степени тяжести	Отмена препарата без возобновления
Прочие иммуно-опосредованные нежелательные реакции	3 степень тяжести (впервые возникшая)	Прекратить прием препарата до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 степень тяжести</li> <li>• Повторяющаяся 3-я степень тяжести</li> <li>• Иммуно-ассоциированный энцефалит</li> <li>• Миокардит 3 степени тяжести</li> <li>• 2 или 3 степень тяжести при сохранении реакций несмотря на приостановку лечения или при невозможности снизить суточную дозу глюкокортикостероидов до эквивалентной 10 мг преднизолонa.</li> </ul>	Отмена препарата без возобновления

*Примечание: степень токсичности соответствует классификации Национального онкологического института США (NCI-CTCAE, версия 4).*

#### Особые группы пациентов

##### Пожилые пациенты (≥65 лет)

Не сообщалось о различиях в безопасности или эффективности между пожилыми пациентами (≥65 лет) и более молодыми пациентами (<65 лет). Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

##### Пациенты с нарушением функции почек

Лечение препаратом Фортека® у пациентов с почечной недостаточностью не изучалось.

##### Пациенты с нарушением функции печени

Лечение препаратом Фортека® у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось.

### *Меланома глаза*

Не сообщалось о различиях в безопасности или эффективности у пациентов с меланомой глаза.

### *Дети*

Эффективность и безопасность препарата Фортека® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

### **Приготовление и введение**

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Перед введением концентрат во флаконе следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски.

Препарат Фортека® используют после разведения. Для этого необходимое количество препарата из флакона переносят в ёмкость для инфузий, содержащую стерильный 0,9% раствор натрия хлорида или стерильный 5% раствор декстрозы. Концентрация препарата Фортека® в приготовленном растворе должна составлять от 0,5 до 10 мг/мл. Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий во избежание пенообразования. **Препарат Фортека® не содержит консерванты.**

**Приготовленный инфузионный раствор необходимо использовать немедленно.**

Препарат не должен вводиться параллельно с другими растворами и препаратами. Если перед введением препарата пациенту проводилась другая инфузия, для введения препарата Фортека® должна быть приготовлена отдельная инфузионная система.

Начальную дозу препарата вводят в течение 60 минут в виде внутривенной инфузии. Если первая инфузия хорошо переносится, то вторую и все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

### **Побочное действие**

Безопасность препарата Фортека® изучалась у 126 пациентов в клиническом исследовании MIRACULUM. Период наблюдения составил  $\geq 6$  месяцев. Ни у одного из пациентов в течение первых 6 месяцев терапии препаратом Фортека® не было произведено отмены терапии, обусловленной развитием у пациента иммуноопосредованных нежелательных реакций, связанных с лечением. У пациентов, получавших препарат Фортека®, отсутствовали серьезные нежелательные реакции (СНР). Наиболее часто встречающимися, связанными с проводимой терапией, нежелательными реакциями были отклонения показателей в общем анализе крови (лимфопения, анемия и др.), нарушения со стороны щитовидной железы (гипо/гипертиреоз, тиреоидит) и кожи (сыпь, зуд).

Ниже приведены нежелательные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получающих терапию препаратом Фортека®. Нежелательные реакции представлены по частоте их регистрации: очень частые ( $\geq 10\%$ ), частые ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), нечастые ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), редкие ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), очень редкие ( $\geq 0,001\%$ ,  $< 0,01\%$ ).

***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***

*Частые:* анемия, лимфопения, нейтропения, лимфоцитоз, тромбоцитопения;

***Инфекционные и паразитарные заболевания***

*Нечастые:* пневмония;

***Нарушения со стороны эндокринной системы***

*Очень частые:* тиреоидит;

*Частые:* гипертиреоз, гипотиреоз, повышение уровня ТТГ;

*Нечастые:* снижение уровня ТТГ;

***Нарушения со стороны нервной системы***

*Нечастые:* снижение памяти, головная боль;

***Нарушения со стороны органов зрения***

*Нечастые:* увеит;

***Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы***

*Частые:* повышение артериального давления;

*Нечастые:* тахикардия, нарушение сердечного ритма, кровотечение из опухолевого узла;

***Нарушения со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения***

*Частые:* пневмонит;

***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

*Нечастые:* тошнота, сухость во рту;

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Частые:* сыпь, зуд;

***Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани***

*Нечастые:* миалгия, миозит;

***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

*Частые:* слабость, лихорадка;

*Нечастые:* отек, озноб, субфебрилитет, потливость, гриппоподобный синдром;

***Нарушения со стороны обмена веществ и питания (метаболические)***

*Нечастые:* снижение аппетита, гипергликемия;

***Лабораторные отклонения***

*Частые:* повышение активности щелочной фосфатазы;

*Нечастые:* повышение активности АСТ.

Ниже приведены нежелательные реакции, которые не отмечались у пациентов, получающих терапию препаратом Фортека<sup>®</sup>, но отмечались при терапии другими препаратами того же класса, моноклональными антителами против PD-1 – пембролизумабом и ниволумабом. Учитывая одинаковый механизм действия, возможно возникновение описанных нежелательных реакций у пациентов, получающих терапию препаратом Фортека<sup>®</sup>.

***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***

*Нечастые:* эозинофилия;

***Нарушения со стороны эндокринной системы***

*Нечастые:* гипопизит, недостаточность функции надпочечников;

***Нарушения со стороны нервной системы***

*Частые:* периферическая нейропатия, головокружение;

*Редкие:* синдром Гийена-Барре, миастенический синдром, энцефалит;

***Нарушения со стороны органов зрения***

*Нечастые:* сухость глаз;

***Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы***

*Нечастые:* миокардит;

***Нарушения со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения***

*Частые:* одышка, кашель;

***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

*Очень частые:* диарея;

*Частые:* колит, стоматит, рвота, боль в животе, запор;

*Нечастые:* панкреатит;

***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***

*Нечастые:* гепатит;

***Нарушения со стороны иммунной системы***

*Частые:* инфузионные реакции;

*Редкие:* отторжение трансплантата солидного органа;

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Частые:* тяжелые кожные реакции, витилиго, сухость кожи, эритема, алопеция;

*Нечастые:* многоформная эритема, псориаз, дерматит, акнеморфный дерматит, экзема;

*Редкие:* токсический эпидермальный некролиз<sup>1</sup>, синдром Стивена-Джонсона<sup>1</sup>;

### ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани***

*Частые:* артралгия, скелетно-мышечная боль, артрит;

### ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***

*Нечастые:* нефрит;

### ***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

*Очень частые:* утомляемость;

### ***Лабораторные отклонения***

*Очень частые:* повышение активности АЛТ, повышение активности амилазы, гипокальциемия, повышение креатинина, гиперкальциемия;

### ***Примечание***

<sup>1</sup> – Включая побочные реакции с летальным исходом

## **Иммуногенность**

В клиническом исследовании MIRACULUM пациенты получали лечение препаратом Фортека® в следующих дозировках: 3 мг/кг каждые 3 недели, 1 мг/кг каждые 2 недели. Исследование иммуногенности не выявило образования связывающих антител к препарату Фортека® ни у одного из пациентов.

## **Передозировка**

Информация о передозировке препаратом Фортека® отсутствует. Максимально переносимая доза для препарата Фортека® не установлена. В клинических исследованиях у пациентов, получавших пролголимаб в дозе до 3 мг/кг каждые 3 недели, профиль безопасности был сопоставим с таковым у пациентов, получавших пролголимаб в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели. В случае передозировки необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении признаков и симптомов нежелательных реакций и назначить соответствующее симптоматическое лечение.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Специальных исследований фармакокинетического взаимодействия препарата Фортека® с другими лекарственными и препаратами не проводили. Поскольку Фортека® выводится из кровообращения за счет катаболизма, то не следует ожидать метаболических лекарственных взаимодействий.

Следует избегать применения системных глюкокортикостероидов или иммунодепрессантов до начала терапии препаратом Фортека®, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Фортека®. Тем не менее,

системные глюкокортикостероиды или другие иммунодепрессанты можно использовать после начала лечения пролголимабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций (см. «Особые указания»).

## **Особые указания**

### ***Иммуноопосредованные нежелательные реакции***

У пациентов, получавших препарат Фортека<sup>®</sup>, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Фортека<sup>®</sup>, применения глюкокортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно.

При подозрении на иммуноопосредованные нежелательные реакции требуется провести тщательную оценку с целью подтвердить этиологию и исключить другие возможные причины. Основываясь на тяжести нежелательной реакции, необходимо временно отменить прием препарата Фортека<sup>®</sup> и назначить глюкокортикостероиды (см. ниже). С момента улучшения до 1 степени тяжести или менее начать постепенное уменьшение дозы глюкокортикостероидов и продолжить постепенное снижение в течение, по меньшей мере, 1 месяца. У пациентов, у которых иммуноопосредованные нежелательные реакции не поддаются контролю посредством применения глюкокортикостероидов, может быть рассмотрена возможность назначения других системных иммуносупрессантов. Возобновление приема препарата Фортека<sup>®</sup> возможно в случае, если выраженность нежелательной реакции остается 1 степени тяжести или менее после постепенного уменьшения дозы глюкокортикостероидов. При возникновении другого эпизода нежелательной реакции тяжелой степени необходимо полностью прекратить применение препарата Фортека<sup>®</sup> (см. «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

### ***Иммуноопосредованный пневмонит***

У пациентов, получавших препарат Фортека<sup>®</sup>, сообщалось о случаях развития пневмонита. Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит необходимо провести рентгенологическое исследование для исключения других причин. Терапию глюкокортикостероидами назначают при пневмоните 2 степени тяжести или выше (начальная доза 1-2 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют прием препарата Фортека<sup>®</sup> при пневмоните 2

(умеренной) степени тяжести и полностью отменяют прием препарата Фортека® при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести пневмонита или рецидиве пневмонита 2 (умеренной) степени тяжести (см. «Способ применения и дозы»).

#### ***Иммуноопосредованный колит***

У пациентов, получавших препарат Фортека®, не сообщалось о случаях развития колита. При этом известно о случаях развития колита при применении других препаратов моноклональных антител против PD-1. Учитывая схожий механизм действия, возможно развитие данной нежелательной реакции при применении препарата Фортека®. Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов колита и исключить другие причины его развития. Терапию глюкокортикостероидами назначают при 2 степени тяжести или выше (начальная доза 1-2 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют прием препарата Фортека® при 2 (умеренной) или 3 (тяжелой) степени тяжести колита и прием препарата Фортека® полностью отменяют при колите 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести (см. «Способ применения и дозы»).

#### ***Иммуноопосредованный гепатит***

У пациентов, получавших препарат Фортека®, не сообщалось о случаях развития гепатита. При этом известно о случаях развития гепатита при применении других препаратов моноклональных антител против PD-1. Учитывая схожий механизм действия, возможно развитие данной нежелательной реакции при применении препарата Фортека®. Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении динамики функциональных показателей печени (в начале лечения, периодически на протяжении терапии, а также на основании клинической оценки) и симптомов гепатита и исключить другие причины. Терапию глюкокортикостероидами назначают при гепатите 2 степени тяжести (начальная доза 0,5-1 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы) и при гепатите 3 степени тяжести или выше (1-2 мг/кг/сутки преднизона или аналога с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно или полностью отменяют прием препарата Фортека® в соответствии с уровнем повышения активности ферментов печени (см. «Способ применения и дозы»).

#### ***Иммуноопосредованный нефрит***

У пациентов, получавших препарат Фортека®, не сообщалось о случаях развития нефрита. При этом известно о случаях развития нефрита при применении других препаратов моноклональных антител против PD-1. Учитывая схожий механизм действия, возможно развитие данной нежелательной реакции при применении препарата Фортека®. Необходимо

проводить наблюдение за пациентами в отношении изменения функции почек и исключить другие причины. Терапию глюкокортикостероидами назначают при развитии нежелательных явлений 2 степени тяжести и выше (начальная доза 1-2 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют прием препарата Фортека® в случае развития 2 (умеренной) степени тяжести нефрита и полностью отменяют прием препарата Фортека® при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести нефрита (см. «Способ применения и дозы»).

### ***Иммуноопосредованные эндокринопатии***

У пациентов, получавших препарат Фортека®, не сообщалось о случаях развития гипофизита. При этом известно о случаях развития гипофизита при применении других препаратов моноклональных антител против PD-1. Учитывая схожий механизм действия, возможно развитие данной нежелательной реакции при применении препарата Фортека®. Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов гипофизита (включая гипопитуитаризм и вторичную надпочечниковую недостаточность) и исключить другие причины. В случае проявления вторичной надпочечниковой недостаточности назначают терапию глюкокортикостероидами или другую заместительную гормональную терапию в соответствии с клинической оценкой. Временно отменяют прием препарата Фортека® в случае 2 (умеренной) степени тяжести гипофизита, полностью отменяют прием препарата Фортека® при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести гипофизита (см. «Способ применения и дозы»).

У пациентов, получавших препарат Фортека®, не сообщалось о случаях развития сахарного диабета 1 типа, включая случаи развития диабетического кетоацидоза. При этом известно о случаях развития сахарного диабета 1 типа, включая случаи развития диабетического кетоацидоза, при применении других препаратов моноклональных антител против PD-1. Учитывая схожий механизм действия, возможно развитие данной нежелательной реакции при применении препарата Фортека®. Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении гипергликемии или других признаков и симптомов сахарного диабета. При сахарном диабете 1 типа назначают инсулин, а в случаях тяжелой гипергликемии прием препарата Фортека® временно отменяют до достижения контроля над метаболизмом.

У пациентов, получавших препарат Фортека®, сообщалось о нарушениях со стороны щитовидной железы, они могут развиваться в любой момент времени на протяжении лечения. Исходя из этого, требуется наблюдение за пациентами в отношении изменения функции щитовидной железы (в начале лечения, периодически на протяжении терапии, а также на основании клинической оценки) и клинических признаков и симптомов нарушений функции

щитовидной железы. Лечение гипотиреоза может осуществляться посредством заместительной терапии без прерывания лечения и без применения глюкокортикостероидов. При гипертиреозе возможно симптоматическое лечение. Временно или полностью отменяют прием препарата Фортека® при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести гипертиреоза (см. «Способ применения и дозы»). У пациентов с 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степенью тяжести эндокринопатии при улучшении до 2 степени тяжести или ниже и контроле посредством заместительной гормонотерапии может рассматриваться продолжение применения препарата Фортека®.

#### ***Иммуноопосредованные кожные реакции***

У пациентов, получавших препарат Фортека®, отмечались тяжелые формы сыпи и зуда. Применение препарата Фортека® следует приостановить при кожных реакциях 3 степени тяжести и отменить без восстановления при 4 степени тяжести. При кожных реакциях тяжелой степени назначается лечение глюкокортикостероидами в дозе 1-2 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы.

Препарат Фортека® следует назначать с осторожностью у пациентов, у которых ранее отмечались тяжелые или жизнеугрожающие нежелательные кожные реакции при лечении иными иммуностимулирующими противоопухолевыми препаратами.

#### **Инфузионные реакции**

В рамках клинического исследования MIRACULUM у пациентов с меланомой не сообщалось о развитии тяжелых инфузионных реакций. При этом известно о случаях развития тяжелых инфузионных реакций при применении других препаратов моноклональных антител против PD-1. Учитывая схожий механизм действия, возможно развитие данной нежелательной реакции при применении препарата Фортека®. При инфузионной реакции тяжелой степени необходимо прервать инфузию и полностью прекратить прием препарата Фортека® (см. «Способ применения и дозы»). У пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести инфузионных реакций может рассматриваться возможность продолжения приема препарата Фортека® под тщательным наблюдением врача-онколога при проведении премедикации в соответствии со стандартами профилактики инфузионных реакций.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Препарат Фортека® может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Сообщалось об утомляемости после введения препарата Фортека® (см. «Побочное действие»)

### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл.

По 5,0 мл препарата помещают во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидrolитического класса, укупоренные бромбутиловыми резиновыми пробками с фторполимерным покрытием, обжатые алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения**

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый р-н, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.

### **Производитель**

ЗАО «БИОКАД», Россия, 143422, Московская обл., Красногорский р-н, с. Петрово-Дальнее.

### **Организация, принимающая претензии**

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый р-н, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.

Тел.: +7 (812) 380 49 33, факс: +7 (812) 380 49 34; e-mail: [biocad@biocad.ru](mailto:biocad@biocad.ru)

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: [safety@biocad.ru](mailto:safety@biocad.ru)

Директор департамента  
регистрации лекарственных средств  
ЗАО «БИОКАД»

О.Г. Кравцова