

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. По показанию «резектабельный немелкоклеточный рак легкого (размер опухоли ≥ 4 см и/или метастазы в лимфатических узлах) у взрослых пациентов при отсутствии подтвержденных данных о наличии мутации гена EGFR или транслокаций гена ALK в комбинации с неoadъювантной химиотерапией с последующей монотерапией после хирургического лечения» ожидается представление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИМФИНЗИ, 50 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дурвалумаб*.

1 мл концентрата содержит 50 мг дурвалумаба.

Каждый флакон с 2,4 мл концентрата содержит 120 мг дурвалумаба.

Каждый флакон с 10 мл концентрата содержит 500 мг дурвалумаба.

* Дурвалумаб является полностью человеческим, высокоаффинным моноклональным антителом, иммуноглобулином G1 каппа (IgG1к), которое селективно блокирует взаимодействие белка лиганда рецептора запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1) с PD-1 или CD80 (B7.1).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

От прозрачной до опалесцирующей, от бесцветной до желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Препарат ИМФИНЗИ показан к применению в качестве монотерапии для лечения нерезектабельного местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины.

Препарат ИМФИНЗИ показан к применению в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого при отсутствии активирующих мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или слияния гена киназы анапластической лимфомы (ALK) в комбинации с тремелимумабом и химиотерапией на основе препаратов платины.

Препарат ИМФИНЗИ показан к применению для лечения резектабельного немелкоклеточного рака легкого (размер опухоли ≥ 4 см и/или метастазы в лимфатических узлах) у взрослых пациентов при отсутствии подтвержденных данных о наличии мутации гена EGFR или транслокаций гена ALK в комбинации с неoadъювантной химиотерапией с последующей монотерапией после хирургического лечения.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)

Препарат ИМФИНЗИ показан к применению в качестве монотерапии для лечения локализованного мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины.

Препарат ИМФИНЗИ показан к применению в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином.

Рак желчевыводящей системы

Препарат ИМФИНЗИ показан к применению для лечения местнораспространенного или метастатического рака желчевыводящей системы у взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)

Препарат ИМФИНЗИ показан к применению для лечения неоперабельного гепатоцеллюлярного рака (нГЦР) у взрослых пациентов в комбинации с тремелимумабом.

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

Препарат ИМФИНЗИ показан к применению для лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) у взрослых пациентов в комбинации с неoadъювантной химиотерапией на основе цисплатина с последующей монотерапией препаратом ИМФИНЗИ в качестве адъювантной терапии после радикальной цистэктомии.

Аденокарцинома желудка или гастроэзофагеального перехода

Препарат ИМФИНЗИ показан к применению для лечения резектабельной аденокарциномы желудка или гастроэзофагеального перехода у взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией по схеме FLOT в качестве неоадьювантной и адьювантной терапии с последующей монотерапией препаратом ИМФИНЗИ в качестве адьювантной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ИМФИНЗИ следует начинать и проводить под контролем врача с опытом применения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

При назначении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с другими лекарственными препаратами необходимо обратиться к их общим характеристикам лекарственных препаратов / инструкциям по медицинскому применению для получения информации об их дозировании.

Местнораспространенный НМРЛ

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ составляет 10 мг/кг один раз в 2 недели или 1500 мг один раз в 4 недели¹ до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Метастатический НМРЛ

Совместно с химиотерапией: рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ составляет 1500 мг² в комбинации с тремелимуабом 75 мг и химиотерапией на основе препаратов платины каждые 3 недели (21 день) в течение 4 циклов (12 недель).

После химиотерапии на основе препаратов платины: рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ составляет 1500 мг каждые 4 недели в монотерапии и поддерживающая³ терапия пеметрекседом в зависимости от гистологических данных каждые 4 недели, и пятая доза тремелиумаба^{4,5} вместе с шестой дозой препарата ИМФИНЗИ на неделе 16.

Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Резектабельный НМРЛ

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ составляет 1500 мг⁶ в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение не более 4 циклов до проведения хирургического лечения, после проведения хирургического лечения 1500 мг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до достижения 12 циклов.

Лечение прекращают досрочно в случае признания опухоли нерезектабельной или развития признаков рецидива, или в случае развития неприемлемой токсичности.

Локализованный МРЛ

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ составляет 1500 мг⁷ один раз в 4 недели до

прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или до достижения 24 месяцев.

Распространенный МРЛ

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ составляет 1500 мг⁸ в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 1500 мг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Местнораспространенный или метастатический рак желчевыводящей системы

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ составляет 1500 мг⁸ в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели, затем 1500 мг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

нГЦР

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ составляет 1500 мг⁹ в комбинации с тремелимумабом 300 мг⁹ в виде однократной начальной дозы в день 1 цикла 1 с последующей монотерапией препаратом ИМФИНЗИ 1500 мг⁹ каждые 4 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

МИРМП

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ составляет 1500 мг⁶ в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели (21 день) в течение 4 циклов до хирургического лечения, после проведения хирургического лечения 1500 мг⁶ в качестве монотерапии один раз в 4 недели до достижения 8 циклов.

Лечение проводится до прогрессирования заболевания, исключающего возможность радикального хирургического вмешательства, развития рецидива, развития неприемлемой токсичности или до достижения 8 циклов после хирургического лечения.

Аденокарцинома желудка или гастроэзофагеального перехода

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ составляет 1500 мг¹⁰ в комбинации с химиотерапией по схеме FLOT один раз в 4 недели в течение не более 2 циклов до хирургического лечения, после проведения хирургического лечения 1500 мг¹⁰ с химиотерапией по схеме FLOT один раз в 4 недели в течение не более 2 циклов, затем 1500 мг¹⁰ в качестве монотерапии один раз в 4 недели в течение не более 10 циклов, до достижения 12 циклов (после проведения хирургического лечения).

В фазе неoadьювантной терапии лечение проводится до прогрессирования заболевания, исключающего возможность радикального хирургического вмешательства, или развития неприемлемой токсичности.

В фазе адьювантной терапии лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития рецидива, развития неприемлемой токсичности или до достижения 12 циклов после проведения хирургического лечения.

- ¹ Пациентам с массой тела 30 кг и менее препарат ИМФИНЗИ назначают из расчета 10 мг/кг один раз в 2 недели или 20 мг/кг один раз в 4 недели в качестве монотерапии до достижения массы тела более 30 кг.
- ² Пациентам с массой тела 30 кг и менее назначают препарат ИМФИНЗИ из расчета 20 мг/кг до достижения массы тела более 30 кг. Пациентам с массой тела 35 кг и менее назначают тремелиумаб из расчета 1 мг/кг до достижения массы тела более 35 кг.
- ³ По решению исследователя для пациентов с неплоскоклеточным раком, которые получали лечение пеметрекседом и карбоплатином/цисплатином.
- ⁴ При отсрочке введения дозы (доз) пятую дозу тремелиумаба можно ввести после недели 16 совместно с препаратом ИМФИНЗИ.
- ⁵ Если пациенты получают менее 4 циклов химиотерапии на основе препаратов платины, оставшиеся циклы тремелиумаба (до 5 циклов) совместно с препаратом ИМФИНЗИ следует проводить после химиотерапии на основе препаратов платины.
- ⁶ Пациентам с массой тела 30 кг и менее препарат ИМФИНЗИ назначают из расчета 20 мг/кг в комбинации с введением химиотерапевтических препаратов один раз в 3 недели (21 день) до проведения хирургического лечения, после проведения хирургического лечения в дозе 20 мг/кг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до достижения массы тела более 30 кг.
- ⁷ Пациентам с массой тела 30 кг и менее препарат ИМФИНЗИ назначают из расчета 20 мг/кг один раз в 4 недели в качестве монотерапии до достижения массы тела более 30 кг.
- ⁸ Пациентам с массой тела 30 кг и менее препарат ИМФИНЗИ назначают из расчета 20 мг/кг в комбинации с введением химиотерапевтических препаратов один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем в качестве монотерапии в дозе 20 мг/кг один раз в 4 недели до достижения массы тела более 30 кг.
- ⁹ Пациентам с массой тела 30 кг и менее препарат ИМФИНЗИ назначают из расчета 20 мг/кг до достижения массы тела более 30 кг. Пациентам с массой тела 40 кг и менее назначают тремелиумаб из расчета 4 мг/кг до достижения массы тела более 40 кг.
- ¹⁰ Пациентам с массой тела 30 кг и менее препарат ИМФИНЗИ назначают из расчета 20 мг/кг в комбинации с химиотерапией по схеме FLOT или в качестве монотерапии один раз в 4 недели до достижения массы тела более 30 кг.

Увеличение или уменьшение дозы препарата ИМФИНЗИ не рекомендуется. В случае тяжелых иммуноопосредованных нежелательных реакций (3 степень) обычно требуется приостановка терапии препаратом ИМФИНЗИ. Следует прекратить терапию препаратом ИМФИНЗИ в случае жизнеугрожающих иммуноопосредованных нежелательных реакций (4 степень), при повторном возникновении тяжелых иммуноопосредованных нежелательных реакций (3 степень), требующих применения системных иммуносупрессоров, или при невозможности снижения дозы преднизолона ≤ 10 мг/сутки или эквивалента в течение 12 недель с момента начала терапии глюкокортикостероидами.

Информация об иммуноопосредованных нежелательных реакциях, требующих специфического лечения, представлена в Таблице 1. В разделе 4.4 приведены дальнейшие рекомендации по

купированию нежелательных реакций, мониторингу нежелательных реакций и ведению пациентов.

Таблица 1. Рекомендации по изменению режима терапии препаратом ИМФИНЗИ или ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение режима терапии
Иммуноопосредованный пневмонит/ интерстициальная болезнь легких	2 степень	Приостановка терапии ²
	3 или 4 степень	Прекращение терапии
Иммуноопосредованный гепатит	Активность АЛТ или АСТ $> 3 - \leq 5 \times$ ВГН или концентрация общего билирубина $> 1,5 - \leq 3 \times$ ВГН	Приостановка терапии ²
	Активность АЛТ или АСТ $> 5 - \leq 10 \times$ ВГН	Приостановка терапии дурвалумабом ² и прекращение терапии тремелимумабом
	Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВГН и концентрации общего билирубина $> 2 \times$ ВГН ³	Прекращение терапии
	Активность АЛТ или АСТ $> 10 \times$ ВГН или концентрация общего билирубина $> 3 \times$ ВГН	
Иммуноопосредованный гепатит у пациентов с ГЦР (или вторичным опухолевым поражением печени и исходным отклонением от нормы функциональных проб печени) ⁴	Активность АСТ или АЛТ $> 2,5 - \leq 5 \times$ исходная активность и $\leq 20 \times$ ВГН	Приостановка терапии ²
	Активность АЛТ или АСТ $> 5 - 7 \times$ исходная активность и $\leq 20 \times$ ВГН или одновременно активность АЛТ или АСТ $2,5 - 5 \times$ исходная активность и $\leq 20 \times$ ВГН, и концентрация общего билирубина $> 1,5 - < 2 \times$ ВГН ³	Приостановка терапии дурвалумабом ² и прекращение терапии тремелимумабом

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение режима терапии
	Активность АСТ или АЛТ > 7 × исходная активность или > 20 × ВГН (отклонение, которое разовьется раньше) или концентрация общего билирубина > 3 × ВГН	Прекращение терапии
Иммуноопосредованный колит или диарея	2 степень	Приостановка терапии ²
	3 степень при монотерапии препаратом ИМФИНЗИ	Приостановка терапии ²
	3 степень для ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом	Прекращение терапии тремелимумабом ⁵
	4 степень	Прекращение терапии
	Перфорация кишечника ЛЮБОЙ степени тяжести	Прекращение терапии
Иммуноопосредованные гипертиреоз, тиреоидит	2–4 степень	Приостановка терапии до достижения стабильной клинической ситуации
Иммуноопосредованный гипотиреоз	2–4 степень	Без изменений (см. раздел 4.4)
Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников, гипопизит или гипопитуитаризм	2–4 степень	Приостановка терапии до достижения стабильной клинической ситуации
Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа	2–4 степень	Без изменений (см. раздел 4.4)
Иммуноопосредованный нефрит	2 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 1,5 × ВГН (или исходное значение) до 3 × ВГН (или исходное значение)	Приостановка терапии ²

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение режима терапии
	3 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 3 × исходное значение или > 3 × ВГН до 6 × ВГН; 4 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 6 × ВГН	Прекращение терапии
Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид)	2 степень дольше 1 недели или 3 степень	Приостановка терапии ²
	4 степень	Прекращение терапии
Иммуноопосредованный миокардит	2–4 степень	Прекращение терапии
Иммуноопосредованный миозит/полимиозит/ рабдомиолиз	2 или 3 степень	Приостановка терапии ^{2,6}
	4 степень	Прекращение терапии
Инфузионные реакции	1 или 2 степень	Прервать введение препарата или уменьшить скорость инфузии (см. раздел 4.4)
	3 или 4 степень	Прекращение терапии
Иммуноопосредованная миастения гравис	2–4 степень	Прекращение терапии
Иммуноопосредованный энцефалит	2–4 степень	Прекращение терапии
Иммуноопосредованный синдром Гийена-Барре	2–4 степень	Прекращение терапии
Другие иммуноопосредованные реакции ⁷	2 или 3 степень	Приостановка терапии ²
	4 степень	Прекращение терапии

¹ Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4.03. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы.

² После приостановки терапии препаратом ИМФИНЗИ можно возобновить в течение 12 недель, если тяжесть нежелательной реакции уменьшилась до ≤ 1 степени тяжести, и доза глюкокортикостероидов была снижена до

≤ 10 мг преднизолона или его эквивалента в сутки.

При повторном возникновении нежелательной реакции 3 степени тяжести следует прекратить терапию препаратом ИМФИНЗИ.

- ³ При ведении пациентов с альтернативной причиной следует придерживаться рекомендаций, касающихся повышения активности АЛТ или АСТ без одновременного повышения концентрации билирубина.
- ⁴ Если у пациентов с опухолевым поражением печени исходная активность АСТ и АЛТ в пределах нормы или эквивалентна ВГН на исходном уровне, следует приостановить или прекратить терапию дурвалумабом, следуя рекомендациям по ведению пациентов с гепатитом без опухолевого поражения печени.
- ⁵ При возникновении нежелательной реакции 3 степени тяжести следует прекратить терапию тремелимумабом; при этом терапию препаратом ИМФИНЗИ можно продолжить после разрешения нежелательной реакции.
- ⁶ Терапию препаратом ИМФИНЗИ следует прекратить, если нежелательная реакция не разрешится до ≤ 1 степени тяжести в течение 30 дней, или при наличии признаков дыхательной недостаточности.
- ⁷ Включая иммунную тромбоцитопению, панкреатит, иммуноопосредованный артрит, увеит.

При возникновении неиммуноопосредованных нежелательных реакций 2 и 3 степени тяжести необходимо приостановить терапию препаратом ИМФИНЗИ до улучшения состояния до ≤ 1 степени тяжести или исходного уровня. Терапию препаратом ИМФИНЗИ следует прекратить при развитии нежелательной реакции 4 степени тяжести. Решение о прекращении терапии в случае отклонений от нормы лабораторных показателей 4 степени тяжести должно приниматься на основании клинической оценки с учетом сопутствующих признаков и симптомов.

Особые группы пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа, коррекция дозы препарата ИМФИНЗИ в зависимости от возраста, массы тела, пола и расовой принадлежности не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста (≥ 65 лет) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

По данным популяционного фармакокинетического анализа, коррекция дозы препарата ИМФИНЗИ у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести не требуется (см. раздел 5.2). Препарат ИМФИНЗИ не изучался у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции печени

По данным популяционного фармакокинетического анализа, пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Препарат ИМФИНЗИ не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность дурвалумаба у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Для внутривенного введения.

Препарат ИМФИНЗИ необходимо вводить в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 1 часа.

Инструкцию по приготовлению раствора для инфузий перед введением см. в разделе 6.6.

ИМФИНЗИ в комбинации с химиотерапией

При назначении препарата ИМФИНЗИ для терапии резектабельного НМРЛ, распространенного МРЛ, рака желчевыводящей системы, МИРМП и резектабельной аденокарциномы желудка или гастроэзофагеального перехода в комбинации с химиотерапией препарат ИМФИНЗИ следует вводить до введения химиотерапевтических препаратов в один и тот же день.

ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом и химиотерапией на основе препаратов платины

При метастатическом НМРЛ во время цикла 1 введение препарата ИМФИНЗИ следует начинать примерно через 1 час (максимум через 2 часа) после окончания инфузии тремелимумабом. Введение химиотерапии на основе препаратов платины следует начинать примерно через 1 час (максимум через 2 часа) после окончания инфузии препарата ИМФИНЗИ. При отсутствии клинически значимых опасений во время цикла 1, по усмотрению врача, последующие циклы препарата ИМФИНЗИ можно начинать сразу после введения тремелимумабом, а период времени между окончанием инфузии препарата ИМФИНЗИ и началом химиотерапии может быть сокращен до 30 минут.

ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом

При назначении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом для терапии нГЦР, тремелимумаб следует вводить до введения препарата ИМФИНЗИ в один и тот же день. Препарат ИМФИНЗИ и тремелимумаб следует вводить в виде отдельных внутривенных инфузий.

4.3. Противопоказания

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

Беременность.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных средств название и номер серии применяемого лекарственного средства следует четко фиксировать.

Аутоиммунные заболевания

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми аутоиммунными заболеваниями в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

В разделе 4.2 (Таблица 1) приведены рекомендации по изменению режима терапии препаратом ИМФИНЗИ.

При подозрении на возникновение иммуноопосредованных нежелательных реакций необходимо провести оценку состояния для подтверждения этиологии и исключения других причин. В зависимости от степени тяжести нежелательной реакции следует приостановить или прекратить применение препарата ИМФИНЗИ или препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом. Следует назначить глюкокортикостероиды или эндокринную терапию. Для нежелательных реакций, требующих назначения глюкокортикостероидов, и после улучшения состояния до ≤ 1 степени тяжести следует начать снижение дозы глюкокортикостероидов и продолжать снижение в течение не менее 1 месяца. Следует рассмотреть вопрос о повышении дозы глюкокортикостероидов и/или назначении дополнительных системных иммуносупрессоров, если наблюдается ухудшение или не отмечается улучшение.

Иммуноопосредованный пневмонит

Иммуноопосредованный пневмонит, или интерстициальная болезнь легких, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит следует провести рентгенологическое исследование для подтверждения диагноза, а также исключить другие причины, инфекционные и связанные с основным заболеванием; рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2. При развитии реакций 2 степени тяжести следует назначить преднизолон в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы. При развитии реакций 3 или 4 степени тяжести следует назначить метилпреднизолон в начальной дозе 2–4 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы.

Пневмонит и лучевой пневмонит

Лучевой пневмонит часто отмечается у пациентов, получающих лучевую терапию на область легких, а клинические проявления пневмонита и лучевого пневмонита очень сходные.

В исследовании PACIFIC у пациентов в группе препарата ИМФИНЗИ, завершивших одновременную химиолучевую терапию в период от 1 до 42 дней до начала исследуемой терапии, отмечался как пневмонит, так и лучевой пневмонит. Пневмонит или лучевой пневмонит развился у 161 (33,9 %) пациента в группе препарата ИМФИНЗИ и у 58 (24,8 %) пациентов в группе плацебо, включая реакции 3 степени тяжести у 16 (3,4 %) пациентов в группе препарата

ИМФИНЗИ и у 7 (3,0 %) пациентов в группе плацебо, и реакции 5 степени тяжести у 5 (1,1 %) пациентов в группе препарата ИМФИНЗИ и у 4 (1,7 %) пациентов в группе плацебо. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 55 дней (диапазон 1–406 дней) в группе препарата ИМФИНЗИ и 55 дней (диапазон 1–255 дней) в группе плацебо.

В исследовании ADRIATIC у пациентов, завершивших химиолучевую терапию в период от 1 до 42 дней до начала исследуемой терапии, пневмонит или лучевой пневмонит развился у 100 (38,2 %) пациентов в группе препарата ИМФИНЗИ и у 80 (30,2 %) пациентов в группе плацебо, включая реакции 3 степени тяжести у 8 (3,1 %) пациентов в группе препарата ИМФИНЗИ и у 6 (2,3 %) пациентов в группе плацебо, и реакции 5 степени тяжести у 1 (0,4 %) пациента в группе препарата ИМФИНЗИ; в группе плацебо реакции 5 степени тяжести не отмечались (0 пациентов).

Иммуноопосредованный гепатит

Иммуноопосредованный гепатит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом (см. раздел 4.8). Следует контролировать показатели функции печени у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.

При развитии реакций любой степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки преднизолона (или эквивалента) с последующим снижением дозы.

Иммуноопосредованный колит или диарея

Иммуноопосредованные колит или диарея, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом (см. раздел 4.8). У пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом, были отмечены случаи перфорации тонкой и толстой кишки. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов колита, диареи или перфорации кишечника; рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.

При развитии реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки преднизолона (или эквивалента) с последующим снижением дозы. При подозрении на перфорацию кишечника ЛЮБОЙ степени тяжести необходимо немедленно обратиться к хирургу.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Иммуноопосредованные гипотиреоз/гипертиреоз/тиреоидит

Иммуноопосредованные гипотиреоз, гипертиреоз и тиреоидит отмечались у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом (см. раздел 4.8). Следует контролировать показатели функции щитовидной железы у пациентов

до начала терапии и периодически – во время терапии. (Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.)

При иммуноопосредованном гипотиреозе 2–4 степени тяжести следует начать заместительную терапию гормонами щитовидной железы по клиническим показаниям. При иммуноопосредованном гипертиреозе/тиреоидите 2–4 степени тяжести следует проводить симптоматическое лечение.

Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников

Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников отмечалась у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. Рекомендации по ведению пациентов с недостаточностью функции надпочечников при наличии симптомов приведены в разделе 4.2.

При развитии реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки преднизолона (или эквивалента) с последующим снижением дозы и гормонозаместительную терапию по клиническим показаниям.

Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа

Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа, который может проявляться диабетическим кетоацидозом, отмечался у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сахарного диабета 1 типа. Рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом 1 типа при наличии симптомов приведены в разделе 4.2. При развитии реакций 2–4 степени тяжести может быть назначена терапия препаратами инсулина по клиническим показаниям.

Иммуноопосредованный гипофизит/гипопитуитаризм

Иммуноопосредованный гипофизит/гипопитуитаризм отмечался у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гипофизита или гипопитуитаризма. Рекомендации по ведению пациентов с гипофизитом или гипопитуитаризмом при наличии симптомов приведены в разделе 4.2.

При развитии реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки преднизолона (или эквивалента) с последующим снижением дозы и гормонозаместительную терапию по клиническим показаниям.

Иммуноопосредованный нефрит

Иммуноопосредованный нефрит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом (см. раздел 4.8). Следует

контролировать показатели функции почек у пациентов до начала терапии и периодически во время монотерапии препаратом ИМФИНЗИ или препаратом ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.

При развитии реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки преднизолона (или эквивалента) с последующим снижением дозы.

Иммуноопосредованная сыпь

Иммуноопосредованные сыпь или дерматит (включая пемфигоид), требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сыпи или дерматита. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.

При реакции 2 степени тяжести дольше 1 недели или реакции 3 и 4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки преднизолона (или эквивалента) с последующим снижением дозы.

Иммуноопосредованный миокардит

Иммуноопосредованный миокардит с возможным летальным исходом отмечался у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов иммуноопосредованного миокардита. Рекомендации по ведению пациентов с иммуноопосредованным миокардитом приведены в разделе 4.2.

При развитии реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в начальной дозе 2–4 мг/кг/сутки преднизолона (или эквивалента) с последующим снижением дозы. При отсутствии улучшения состояния в течение 2–3 дней, несмотря на применение глюкокортикостероидов, необходимо незамедлительно назначить дополнительную иммуносупрессивную терапию. После разрешения нежелательной реакции (до 0 степени тяжести) следует начать постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов и продолжать снижение в течение не менее 1 месяца.

Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции

С учетом механизма действия препарата ИМФИНЗИ или препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом, могут возникать другие иммуноопосредованные нежелательные реакции. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2. Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются миастения гравис, миозит, полимиозит, синдром Гийена-Барре, рабдомиолиз, иммунная тромбоцитопения, панкреатит, иммуноопосредованный артрит,

увейт и энцефалит (см. раздел 4.8).

При развитии нежелательных реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки преднизолона (или эквивалента) с последующим снижением дозы.

Реакции, связанные с введением препарата

Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов реакций, связанных с введением препарата. У пациентов, получавших препарат ИМФИНЗИ или препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом, отмечались тяжелые реакции, связанные с введением препарата (см. раздел 4.8). При развитии реакций 1 или 2 степени тяжести можно рассмотреть возможность премедикации для профилактики последующих инфузионных реакций.

При развитии реакций 3 или 4 степени тяжести проводят лечение тяжелых инфузионных реакций в соответствии с действующими стандартами, руководствами по клинической практике и/или научными руководствами.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Дурвалумаб представляет собой иммуноглобулин; основными путями метаболизма дурвалумаба являются катаболизм белков с участием ретикулоэндотелиальной системы и мишень-опосредованный клиренс. Следовательно, взаимодействий с другими лекарственными препаратами на уровне метаболизма не ожидается. Поэтому формальных исследований лекарственных взаимодействий дурвалумаба не проводилось.

В исследованиях CASPIAN, POSEIDON, HIMALAYA сравнивалось фармакокинетическое взаимодействие при применении дурвалумаба в комбинации с другими лекарственными препаратами, включая химиотерапевтические препараты, и при монотерапии дурвалумабом; клинически значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

Фармакокинетического взаимодействия дурвалумаба при применении в комбинации с другими лекарственными препаратами не ожидается, учитывая, что выведение через печень или почки не является основным путем выведения дурвалумаба. Не ожидается, что дурвалумаб будет индуцировать или ингибировать основные пути метаболизма лекарственных препаратов, опосредованные цитохромом P450. В исследованиях MATTERHORN, AEGEAN, NIAGARA и TOPAZ-1 формальное изучение лекарственных взаимодействий дурвалумаба не проводилось.

Применение системных глюкокортикостероидов или иммуносупрессоров до начала терапии дурвалумабом, за исключением системных глюкокортикостероидов в физиологической дозе (до 10 мг преднизолона в сутки или эквивалент), не рекомендуется из-за возможного влияния на фармакодинамическую активность и эффективность дурвалумаба. Тем не менее, системные глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры могут применяться после начала терапии дурвалумабом для лечения иммуноопосредованных нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии дурвалумабом и, как минимум, в течение 3 месяцев после введения последней дозы препарата.

Беременность

Данные о применении дурвалумаба у беременных женщин отсутствуют. С учетом механизма действия дурвалумаб может оказывать влияние на течение беременности и вредное воздействие на плод при его применении во время беременности. На модели аллогенной беременности у мышей было показано, что нарушение передачи сигнала через PD-L1 приводит к увеличению частоты потери плода. В исследованиях у животных не было выявлено репродуктивной токсичности. Человеческий иммуноглобулин IgG1 проникает через плацентарный барьер. В исследованиях на животных было показано, что дурвалумаб проникает через плацентарный барьер. Применение дурвалумаба во время беременности может причинить вред плоду. Поэтому дурвалумаб не должен применяться во время беременности и при отсутствии надежной контрацепции во время терапии, и, как минимум, в течение 3 месяцев после введения последней дозы препарата.

Лактация

Нет информации, касающейся экскреции дурвалумаба в грудное молоко. По результатам токсикологических исследований в молоке яванских макаков на 28 день после родов был выявлен дурвалумаб в низких концентрациях. У человека моноклональные антитела могут выделяться в грудное молоко, однако нет данных об их возможной абсорбции и вреде для новорожденного. Тем не менее, нельзя исключить риск для младенцев, получающих грудное вскармливание. Поэтому следует либо прекратить грудное вскармливание, либо воздержаться от терапии дурвалумабом с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы терапии дурвалумабом для женщины.

Фертильность

Данные о возможном влиянии дурвалумаба на фертильность у животных и у человека отсутствуют.

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

Маловероятно, что препарат ИМФИНЗИ оказывает влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, с учетом его фармакодинамических свойств. Однако,

при развитии нежелательных реакций, влияющих на концентрацию и скорость реакции, пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата ИМФИНЗИ в монотерапии был изучен на основании объединенных данных 3006 пациентов с различными типами опухолей, принимавших участие в 9 исследованиях. Наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (21,5 %), диарея (16,3 %) и сыпь (16,0 %).

Профиль безопасности препарата ИМФИНЗИ в комбинации с химиотерапевтическими препаратами был оценен у 265 пациентов с распространенным МРЛ в исследовании CASPIAN, у 401 пациента с резектабельным НМРЛ в исследовании AEGEAN, у 338 пациентов с раком желчевыводящей системы в исследовании TOPAZ-1, у 530 пациентов с МИРМП в исследовании NIAGARA и у 475 пациентов с аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода в исследовании MATTERHORN; он соответствует профилю безопасности препарата ИМФИНЗИ при монотерапии и известному профилю безопасности химиотерапевтических препаратов.

Профиль безопасности препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом и химиотерапией на основе препаратов платины был оценен у 330 пациентов с метастатическим НМРЛ в исследовании POSEIDON и соответствует известному профилю безопасности препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом и известному профилю безопасности химиотерапевтических препаратов.

Профиль безопасности препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом был оценен у 462 пациентов с нГЦР и соответствует известному профилю безопасности препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом.

Профиль безопасности препарата ИМФИНЗИ в монотерапии локализованного МРЛ был оценен у 262 пациентов в исследовании ADRIATIC; он соответствует профилю безопасности препарата ИМФИНЗИ при монотерапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Внутри каждого класса нежелательные реакции перечислены в порядке убывания частоты. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Внутри одной категории частоты нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции у пациентов, получавших препарат ИМФИНЗИ в монотерапии и в комбинации с химиотерапией

	Препарат ИМФИНЗИ в монотерапии	Препарат ИМФИНЗИ в комбинации с химиотерапией
Инфекции и инвазии		
Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей ¹	
Часто	Пневмония ^{2,3} , грипп, кандидоз полости рта, инфекции зубов и мягких тканей полости рта ⁴	Пневмония ^{2,3} , инфекции верхних дыхательных путей ¹ , инфекции зубов и мягких тканей полости рта ⁴
Нечасто		Кандидоз полости рта, грипп
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто		Анемия, лейкопения ²⁴ , нейтропения ²⁵ , тромбоцитопения ²⁶
Часто		Фебрильная нейтропения
Нечасто		Панцитопения ³
Редко	Иммунная тромбоцитопения ³	Иммунная тромбоцитопения
Эндокринные нарушения		
Очень часто	Гипотиреоз ⁵	Гипотиреоз ⁵
Часто	Гипертиреоз ⁶	Гипертиреоз ⁶
Нечасто	Тиреоидит ⁷ , недостаточность функции надпочечников	Недостаточность функции надпочечников, сахарный диабет 1 типа, гипофизит/гипопитуитаризм, тиреоидит ⁷
Редко	Сахарный диабет 1 типа, гипофизит/гипопитуитаризм, несахарный диабет	
Нарушения метаболизма и питания		
Очень часто		Снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы		
Очень часто		Периферическая нейропатия ²³
Нечасто		Миастения гравис
Редко	Миастения гравис ⁸	Энцефалит ⁹

	Препарат ИМФИНЗИ в монотерапии	Препарат ИМФИНЗИ в комбинации с химиотерапией
Частота неизвестна	Энцефалит ⁹ , синдром Гийена-Барре ^{3,8}	
Нарушения со стороны органа зрения		
Нечасто		Увеит
Редко	Увеит	
Нарушения со стороны сердца		
Нечасто		Миокардит ³
Редко	Миокардит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто	Кашель/продуктивный кашель	Кашель/продуктивный кашель
Часто	Пневмонит ³ , дисфония	Пневмонит ^{3,28} , дисфония
Нечасто	Интерстициальная болезнь легких	Интерстициальная болезнь легких ³
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Очень часто	Диарея, боль в животе ¹⁰	Диарея, боль в животе ¹⁰ , запор, тошнота, рвота
Часто		Стоматит ²¹ , колит ¹¹
Нечасто	Колит ¹¹ , панкреатит ¹²	Панкреатит ¹²
Редко		Целиакия ²⁹ , экзокринная недостаточность поджелудочной железы
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Очень часто		Увеличение активности АСТ или АЛТ ¹³
Часто	Увеличение активности АСТ или АЛТ ^{3,13}	Гепатит ^{3,14}
Нечасто	Гепатит ^{3,14}	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто	Сыпь ¹⁵ , зуд	Сыпь ¹⁵ , алоpecia, зуд
Часто	Потливость в ночное время	Дерматит
Нечасто	Дерматит	Пемфигоид ¹⁶ , потливость в ночное время, псориаз
Редко	Пемфигоид ¹⁶	

	Препарат ИМФИНЗИ в монотерапии	Препарат ИМФИНЗИ в комбинации с химиотерапией
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		
Очень часто		Артралгия
Часто	Миалгия	Миалгия
Нечасто	Миозит ²⁷	Иммуноопосредованный артрит ³⁰ , миозит ³¹
Редко	Полимиозит ^{17,27}	
Частота неизвестна	Иммуноопосредованный артрит ⁸	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Часто	Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, дизурия	Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, дизурия
Нечасто	Нефрит ¹⁸	Неинфекционный цистит, нефрит ¹⁸
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Очень часто	Лихорадка	Лихорадка, утомляемость ²²
Часто	Периферические отеки ¹⁹	Периферические отеки ¹⁹
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		
Часто	Реакции, связанные с введением препарата ²⁰	Реакции, связанные с введением препарата ²⁰

Частоты нежелательных реакций могут быть обусловлены не только дурвалумабом, но и заболеванием, и другими совместно применяемыми препаратами.

- ¹ Включает ларингит, назофарингит, паратонзиллярный абсцесс, фарингит, ринит, синусит, тонзиллит, трахеобронхит и инфекцию верхних дыхательных путей.
- ² Включает пневмоцистную пневмонию, пневмонию, аденовирусную пневмонию, бактериальную пневмонию, цитомегаловирусную пневмонию, пневмонию, вызванную гемофильной палочкой, пневмококковую пневмонию, стрептококковую пневмонию, кандидозную пневмонию, пневмонию, вызванную клебсиеллой, и пневмонию, вызванную легионеллой.
- ³ Включает летальный исход.
- ⁴ Включает гингивит, инфекцию полости рта, периодонтит, пульпит, абсцесс зуба и зубную инфекцию.
- ⁵ Включает аутоиммунный гипотиреоз, гипотиреоз, иммуноопосредованный гипотиреоз и повышение концентрации тиреотропного гормона в крови.
- ⁶ Включает гипертиреоз, Базедову болезнь, иммуноопосредованный гипертиреоз и снижение концентрации тиреотропного гормона в крови.
- ⁷ Включает аутоиммунный тиреоидит, иммуноопосредованный тиреоидит, тиреоидит и подострый тиреоидит.

- 8 Частота в исследованиях, спонсируемых компанией АстраЗенека, не включенных в пул данных по безопасности, соответствует категории «редко».
- 9 Включает энцефалит, аутоиммунный энцефалит, иммуноопосредованный энцефалит и неинфекционный энцефалит.
- 10 Включает боль в животе, боль в нижних отделах живота, боль в верхних отделах живота и боль в боковых отделах живота.
- 11 Включает колит, энтерит, энтероколит, иммуноопосредованный энтероколит и проктит.
- 12 Включает панкреатит, острый панкреатит и иммуноопосредованный панкреатит.
- 13 Включает повышение активности АЛТ, АСТ, печеночных ферментов и трансаминаз.
- 14 Включает гепатит, аутоиммунный гепатит, токсический гепатит, острый гепатит, гепатотоксичность, иммуноопосредованный гепатит и синдром цитолиза.
- 15 Включает эритематозную сыпь, макулезную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь, пустулезную сыпь, эритему, экзему и сыпь.
- 16 Включает пемфигоид, буллезный дерматит и пемфигус. Частота в завершенных и продолжающихся исследованиях соответствует категории «нечасто».
- 17 Полимиозит с летальным исходом был отмечен у пациента, получавшего препарат ИМФИНЗИ в продолжающемся клиническом исследовании, спонсируемом компанией АстраЗенека, не включенном в пул данных по безопасности: соответствует категории «редко» для нежелательных реакций любой степени тяжести и той же категории для степеней тяжести 3–5.
- 18 Включает аутоиммунный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, нефрит, гломерулонефрит, мембранозный гломерулонефрит и иммуноопосредованный нефрит.
- 19 Включает периферический отек и периферическую пастозность.
- 20 Включает реакции, связанные с введением препарата, и крапивницу с датой начала в день инфузии или на следующий день.
- 21 Включает стоматит и воспаление слизистой оболочки.
- 22 Включает утомляемость и астению.
- 23 Включает периферическую нейропатию, парестезию и периферическую сенсорную нейропатию.
- 24 Включает лейкопению и снижение количества лейкоцитов.
- 25 Включает нейтропению и снижение количества нейтрофилов.
- 26 Включает тромбоцитопению и снижение количества тромбоцитов.
- 27 Включает рабдомиолиз (как единое медицинское понятие с миозитом/полимиозитом).
- 28 Включает пневмонит и иммуноопосредованное заболевание легких.
- 29 Явления отмечены при постмаркетинговом применении.
- 30 Включает аутоиммунный артрит, иммуноопосредованный артрит, полиартрит и ревматоидный артрит.
- 31 Включает миозит и рабдомиолиз.

Таблица 3. Нежелательные реакции у пациентов, получавших препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом

	Препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом 75 мг и химиотерапией на основе препаратов платины	Препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом 300 мг
Инфекции и инвазии		
Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей ¹ , пневмония ²	
Часто	Грипп, кандидоз полости рта	Инфекции верхних дыхательных путей ³¹ , пневмония ³⁰ , грипп, инфекции зубов и мягких тканей полости рта ²⁹
Нечасто	Инфекции зубов и мягких тканей полости рта ³	Кандидоз полости рта
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто	Анемия ⁴ , нейтропения ^{4,5} , тромбоцитопения ^{4,6} , лейкопения ^{4,7}	
Часто	Фебрильная нейтропения ⁴ , панцитопения ⁴	
Редко	Иммунная тромбоцитопения	
Эндокринные нарушения		
Очень часто	Гипотиреоз ⁸	Гипотиреоз ²⁵
Часто	Гипертиреоз ⁹ , недостаточность функции надпочечников, гипопитуитаризм/гипофизит, тиреоидит ¹⁰	Гипертиреоз ⁹ , тиреоидит ²⁶ , недостаточность функции надпочечников
Нечасто	Несахарный диабет, сахарный диабет 1 типа	Гипопитуитаризм/гипофизит
Частота неизвестна		Несахарный диабет ³⁴ , сахарный диабет 1 типа ³⁴
Нарушения метаболизма и питания		
Очень часто	Снижение аппетита ⁴	
Нарушения со стороны нервной системы		
Часто	Периферическая нейропатия ^{4,11}	

	Препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом 75 мг и химиотерапией на основе препаратов платины	Препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом 300 мг
Нечасто	Энцефалит ¹²	Миастения гравис, менингит
Редко	Менингит ³⁶	
Частота неизвестна	Синдром Гийена-Барре ³⁷ , миастения гравис ³⁷	Синдром Гийена-Барре ³⁴ , энцефалит ³⁴
Нарушения со стороны органа зрения		
Нечасто	Увеит	
Частота неизвестна		Увеит ³⁴
Нарушения со стороны сердца		
Нечасто	Миокардит ¹³	Миокардит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто	Кашель/продуктивный кашель	Кашель/продуктивный кашель
Часто	Пневмонит ¹⁸ , дисфония	Пневмонит ¹⁸
Нечасто	Интерстициальная болезнь легких	Дисфония, интерстициальная болезнь легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Очень часто	Тошнота ⁴ , диарея, запор ⁴ , рвота ⁴	Диарея, боль в животе ¹⁴
Часто	Стоматит ^{4,17} , повышение уровня амилазы, боль в животе ¹⁴ , повышение уровня липазы, колит ¹⁵ , панкреатит ¹⁶	Повышение уровня липазы, повышение уровня амилазы, колит ¹⁵ , панкреатит ²⁷
Частота неизвестна	Перфорация кишечника ³⁶ , перфорация толстой кишки ³⁶	Перфорация кишечника ³⁵ , перфорация толстой кишки ³⁵
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Очень часто	Увеличение активности АСТ или АЛТ ¹⁹	Увеличение активности АСТ или АЛТ ¹⁹
Часто	Гепатит ²⁰	Гепатит ²⁸
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто	Сыпь ²¹ , зуд, алопеция ⁴	Сыпь ¹⁵ , зуд
Часто		Дерматит ³³ , потливость в ночное время
Нечасто	Дерматит, потливость в ночное время, пемфигоид	Пемфигоид

	Препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом 75 мг и химиотерапией на основе препаратов платины	Препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом 300 мг
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		
Очень часто	Артралгия	
Часто	Миалгия	Миалгия
Нечасто	Миозит, полимиозит	Миозит, полимиозит, иммуноопосредованный артрит
Частота неизвестна	Иммуноопосредованный артрит ³⁷	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Часто	Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, дизурия	Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, дизурия
Нечасто	Нефрит, неинфекционный цистит	Нефрит ³²
Частота неизвестна		Неинфекционный цистит ³⁴
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Очень часто	Утомляемость ^{4,22} , лихорадка	Лихорадка, периферические отеки ²³
Часто	Периферические отеки ²³	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		
Часто	Реакции, связанные с введением препарата ²⁴	Реакции, связанные с введением препарата ²⁴

- ¹ Включает ларингит, назофарингит, фарингит, ринит, синусит, тонзиллит, трахеобронхит и инфекцию верхних дыхательных путей.
- ² Включает пневмоцистную пневмонию, пневмонию, бактериальную пневмонию и пневмонию, вызванную клебсиеллой.
- ³ Включает гингивит, абсцесс зуба и зубную инфекцию.
- ⁴ Включает только нежелательные явления вследствие проведения химиотерапии в клиническом исследовании POSEIDON.
- ⁵ Включает нейтропению и снижение количества нейтрофилов.
- ⁶ Включает снижение количества тромбоцитов и тромбоцитопению.
- ⁷ Включает лейкопению и снижение количества лейкоцитов.
- ⁸ Включает повышение уровня тиреотропного гормона в крови и гипотиреоз.
- ⁹ Включает снижение уровня тиреотропного гормона в крови и гипертиреоз.
- ¹⁰ Включает аутоиммунный тиреоидит и тиреоидит.

- 11 Включает периферическую нейропатию, парестезию и периферическую сенсорную нейропатию.
- 12 Включает энцефалит и аутоиммунный энцефалит.
- 13 Включает аутоиммунный миокардит и миокардит.
- 14 Включает боль в животе, боль в нижних отделах живота, боль в верхних отделах живота и боль в боковых отделах живота.
- 15 Включает колит, энтерит и энтероколит.
- 16 Включает аутоиммунный панкреатит и панкреатит.
- 17 Включает воспаление слизистой оболочки и стоматит.
- 18 Включает иммуноопосредованный пневмонит и пневмонит.
- 19 Включает повышение активности АЛТ, АСТ, печеночных ферментов и трансаминаз.
- 20 Включает аутоиммунный гепатит, гепатит, гепатотоксичность и иммуноопосредованный гепатит.
- 21 Включает экзему, эритему, сыпь, макулезную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь и пустулезную сыпь.
- 22 Включает астению и утомляемость.
- 23 Включает периферический отек и периферическую пастозность.
- 24 Включает реакции, связанные с введением препарата, и крапивницу.
- 25 Включает повышение концентрации тиреотропного гормона в крови, гипотиреоз и иммуноопосредованный гипотиреоз.
- 26 Включает аутоиммунный тиреоидит, иммуноопосредованный тиреоидит, тиреоидит и подострый тиреоидит.
- 27 Включает панкреатит и острый панкреатит.
- 28 Включает аутоиммунный гепатит, гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатотоксичность и иммуноопосредованный гепатит.
- 29 Включает пародонтит, пульпит, абсцесс зуба и зубную инфекцию.
- 30 Включает пневмоцистную пневмонию и пневмонию.
- 31 Включает назофарингит, фарингит, ринит, трахеобронхит и инфекцию верхних дыхательных путей.
- 32 Включает аутоиммунный нефрит и иммуноопосредованный нефрит.
- 33 Включает дерматит и иммуноопосредованный дерматит.
- 34 Нежелательная реакция не наблюдалась у пациентов с ГЦР, но о ее развитии сообщалось у пациентов, получавших дурвалумаб и/или комбинацию дурвалумаб + тремелиумаб в клинических исследованиях, спонсированных компанией АстраЗенека.
- 35 Нежелательная реакция не наблюдалась у пациентов с ГЦР, но о ее развитии сообщалось у пациентов, получавших комбинацию дурвалумаб + тремелиумаб в клинических исследованиях, спонсированных компанией АстраЗенека.
- 36 Нежелательная реакция не наблюдалась в исследовании POSEIDON, но о ее развитии сообщалось у пациентов, получавших комбинацию дурвалумаб + тремелиумаб в клинических исследованиях, спонсированных компанией АстраЗенека, включенных в объединенный пул данных по всем типам опухолей.
- 37 Нежелательная реакция не наблюдалась в исследовании POSEIDON, но о ее развитии сообщалось у пациентов, получавших дурвалумаб и/или комбинацию дурвалумаб + тремелиумаб в клинических исследованиях, спонсированных компанией АстраЗенека.

В Таблице 4 приведена информация о частоте отклонений лабораторных показателей в исследованиях монотерапии препаратом ИМФИНЗИ.

Таблица 4. Частота отклонений лабораторных показателей от исходного значения у пациентов, получавших препарат ИМФИНЗИ в монотерапии

Отклонения лабораторных показателей	Количество пациентов	Отклонения любой степени тяжести	Отклонения 3–4 степени тяжести
Увеличение активности АЛТ	2866	813 (28,4 %)	69 (2,4 %)
Увеличение активности АСТ	2858	891 (31,2 %)	102 (3,6 %)
Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови	2804	642 (22,9 %)	13 (0,5 %)
Увеличение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) > ВГН при исходной концентрации ≤ ВГН	3006	566 (18,8 %)	Неприменимо
Снижение концентрации ТТГ < нижней границы нормы (НГН) при исходной концентрации ≥ НГН	3006	545 (18,1 %)	Неприменимо

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже приводится информация о значимых нежелательных реакциях при применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии на основании объединенных данных 3006 пациентов с различными типами опухолей, применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом (75 мг один раз в 4 недели) на основании объединенных данных 2280 пациентов с различными типами опухолей и данных 462 пациентов с ГЦР, получавших препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом. Рекомендации по купированию этих нежелательных реакций приведены в разделах 4.2 и 4.4.

Иммуноопосредованный пневмонит

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованный пневмонит был отмечен у 92 (3,1 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 25 (0,8 %) пациентов, 4 степени тяжести у 2 (< 0,1 %) пациентов и 5 степени тяжести у 6 (0,2 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 55 дней (диапазон 2–785 дней). 69 из 92 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки), 2 пациента также получали инфликсимаб, и 1 пациент – циклоспорин. Терапия препаратом ИМФИНЗИ была отменена у 38 пациентов. Реакция

разрешилась у 53 пациентов.

Иммуноопосредованный пневмонит чаще отмечался у пациентов в исследовании PACIFIC, завершивших одновременную химиолучевую терапию в период от 1 до 42 дней до начала исследуемой терапии (9,9 %), по сравнению с другими пациентами в объединенной базе данных по безопасности (1,8 %).

В исследовании PACIFIC у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ, завершивших одновременную химиолучевую терапию в период от 1 до 42 дней до начала исследуемой терапии (n=475 в группе препарата ИМФИНЗИ, n=234 в группе плацебо), иммуноопосредованный пневмонит развился у 47 пациентов (9,9 %) в группе препарата ИМФИНЗИ и у 14 (6,0 %) пациентов в группе плацебо, включая нежелательные реакции 3 степени тяжести у 9 (1,9 %) пациентов в группе препарата ИМФИНЗИ по сравнению с 6 (2,6 %) пациентами в группе плацебо, и реакции 5 степени тяжести у 4 (0,8 %) пациентов в группе препарата ИМФИНЗИ по сравнению с 3 (1,3 %) пациентами в группе плацебо. Медиана времени до начала нежелательной реакции в группе препарата ИМФИНЗИ составила 46 дней (диапазон 2–342 дней) и 57 дней в группе плацебо (диапазон 26–253 дней). В группе препарата ИМФИНЗИ 30 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки), 2 пациента также получали инфликсимаб. В группе плацебо 12 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки), 1 пациент также получал циклофосфамид и такролимус. Реакция разрешилась у 29 пациентов в группе ИМФИНЗИ и у 6 пациентов в группе плацебо.

В исследовании ADRIATIC у пациентов с локализованным МРЛ, завершивших химиолучевую терапию в период от 1 до 42 дней до начала исследуемой терапии (n=262 в группе препарата ИМФИНЗИ, n=265 в группе плацебо), иммуноопосредованный пневмонит развился у 31 (11,8 %) пациента в группе препарата ИМФИНЗИ и у 8 (3 %) пациентов в группе плацебо, включая реакции 3 степени тяжести у 5 (1,9 %) пациентов в группе препарата ИМФИНЗИ по сравнению с 1 (0,4 %) пациентом в группе плацебо, и реакции 5 степени тяжести у 1 (0,4 %) пациента в группе препарата ИМФИНЗИ. Медиана времени до начала нежелательной реакции в группе препарата ИМФИНЗИ составила 55 дней (диапазон 1–375 дней) и 65,5 дней (диапазон 24–124 дней) в группе плацебо. В группе препарата ИМФИНЗИ 25 пациентов получали терапию глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки), 1 пациент также получал инфликсимаб. В группе плацебо 7 пациентов получали терапию глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Реакция разрешилась у 18 пациентов в группе препарата ИМФИНЗИ и у 3 пациентов в группе плацебо.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелиумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом, иммуноопосредованный пневмонит развился у 86 (3,8 %) пациентов, включая нежелательные реакции 3 степени тяжести у 30 (1,3 %) пациентов, 4 степени тяжести у 1 (< 0,1 %) пациента и 5 степени тяжести у 7 (0,3 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 57 дней (диапазон 8–912 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 79 из 86 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 7 пациентов также получали другие иммуносупрессоры. Терапия была прекращена у 39 пациентов. Реакция разрешилась у 51 пациента.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом, иммуноопосредованный пневмонит развился у 6 (1,3 %) пациентов, включая 1 (0,2 %) пациента с нежелательной реакцией 3 степени тяжести и 1 (0,2 %) пациента с нежелательной реакцией 5 степени тяжести (с летальным исходом). Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 29 дней (диапазон 5–774 дня). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 5 из 6 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Один пациент также получал другие иммуносупрессоры. Терапия была отменена у 2 пациентов. Реакция разрешилась у 3 пациентов.

Иммуноопосредованный гепатит

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованный гепатит был отмечен у 67 (2,2 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 35 (1,2 %) пациентов, 4 степени тяжести у 6 (0,2 %) пациентов и 5 степени тяжести у 4 (0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 36 дней (диапазон 3–333 дней). 44 из 67 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 3 пациента также получали микофенолата мофетил. Терапия препаратом ИМФИНЗИ была прекращена у 9 пациентов. Реакция разрешилась у 29 пациентов.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелиумаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом иммуноопосредованный гепатит развился у 80 (3,5 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 48 (2,1 %) пациентов, 4 степени тяжести у 8 (0,4 %) пациентов и 5 степени тяжести у 2

(< 0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 36 дней (диапазон 1–533 дня). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, 68 из 80 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 8 пациентов также получали другие иммуносупрессоры. Терапия была прекращена у 27 пациентов. Реакция разрешилась у 47 пациентов.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом у пациентов с ГЦР, иммуноопосредованный гепатит развился у 34 (7,4 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 20 (4,3 %) пациентов, 4 степени тяжести у 1 (0,2 %) пациента и 5 степени тяжести (с летальным исходом) у 3 (0,6 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 29 дней (диапазон 13–313 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, 32 из 34 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 9 пациентов также получали другие иммуносупрессоры. Терапия была отменена у 10 пациентов. Реакция разрешилась у 13 пациентов.

Иммуноопосредованный колит

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованные колит или диарея были отмечены у 58 (1,9 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 9 (0,3 %) пациентов и 4 степени тяжести у 2 (< 0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 70 дней (диапазон 1–394 дней). 38 из 58 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 1 пациент также получал инфликсимаб, еще 1 пациент – микофенолата мофетил. Терапия препаратом ИМФИНЗИ была прекращена у 9 пациентов. Реакция разрешилась у 43 пациентов.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелимумаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом, иммуноопосредованные колит или диарея развились у 167 (7,3 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 76 (3,3 %) пациентов и 4 степени тяжести у 3 (0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 57 дней (диапазон 3–906 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, 151 из 167 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 22 пациента также получали другие иммуносупрессоры. Терапия была прекращена у 54 пациентов. Реакция разрешилась у 141 пациента.

У пациентов, получавших препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом, отмечены случаи перфорации кишечника.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом у пациентов с ГЦР иммуноопосредованные колит или диарея развились у 31 (6,7 %) пациента, включая реакции 3 степени тяжести у 17 (3,7 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 23 дня (диапазон 2–479 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 28 из 31 пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 4 пациента также получали другие иммуносупрессоры. Терапия была отменена у 5 пациентов. Реакция разрешилась у 29 пациентов.

У пациентов, получавших препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом, не были отмечены случаи перфорации кишечника.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Иммуноопосредованный гипотиреоз

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованный гипотиреоз был отмечен у 245 (8,2 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 4 (0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 85 дней (диапазон 1–562 дней). 240 из 245 пациентов получали гормонозаместительную терапию, 6 пациентов – терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки) по поводу иммуноопосредованного гипотиреоза с последующим назначением гормонозаместительной терапии. Случаев прекращения терапии препаратом ИМФИНЗИ из-за гипотиреоза не было. Иммуноопосредованному гипотиреозу предшествовал иммуноопосредованный гипертиреоз у 20 пациентов и иммуноопосредованный тиреоидит у 3 пациентов.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелимумаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом, иммуноопосредованный гипотиреоз развился у 209 (9,2 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 6 (0,3 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 85 дней (диапазон 1–624 дня). 13 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, 8 из 13 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалента в сутки). 205 пациентам потребовалась эндокринная терапия. Терапия была прекращена у 3 пациентов. Реакция разрешилась у 52 пациентов. Иммуноопосредованному гипотиреозу

предшествовал иммуноопосредованный гипертиреоз у 25 пациентов или иммуноопосредованный тиреоидит у 2 пациентов.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом у пациентов с ГЦР иммуноопосредованный гипотиреоз развился у 46 (10,0 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 85 дней (диапазон 26–763 дня). 1 пациент получал терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалента в сутки). Всем пациентам потребовалось проведение терапии другими препаратами (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, блокаторы кальциевых каналов или бета-адреноблокаторы). Реакция разрешилась у 6 пациентов. Иммуноопосредованному гипотиреозу предшествовал иммуноопосредованный гипертиреоз у 4 пациентов.

Иммуноопосредованный гипертиреоз

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованный гипертиреоз был отмечен у 50 (1,7 %) пациентов. Реакций 3 и 4 степени тяжести отмечено не было. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 43 дня (диапазон 1–253 дней). 46 из 50 пациентов получали специфическую терапию (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, блокаторы кальциевых каналов или бета-адреноблокаторы), 11 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, и 4 из 11 пациентов – терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Терапия препаратом ИМФИНЗИ была прекращена из-за иммуноопосредованного гипертиреоза у 1 пациента. Реакция разрешилась у 39 пациентов.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелимумаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом иммуноопосредованный гипертиреоз развился у 62 (2,7 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 5 (0,2 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 33 дня (диапазон 4–176 дней). 18 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 11 из 18 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 53 пациентам потребовалось проведение терапии другими препаратами (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, блокаторы кальциевых каналов или бета-адреноблокаторы). Терапия была прекращена у 1 пациента. Реакция разрешилась у 47 пациентов.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом у пациентов с ГЦР, иммуноопосредованный гипертиреоз возник у 21 (4,5 %) пациента, включая реакцию 3 степени

тяжести у 1 (0,2 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 30 дней (диапазон 13–60 дней). 4 пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами, при этом все 4 пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 20 пациентам потребовалось проведение терапии другими препаратами (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, блокаторы кальциевых каналов или бета-адреноблокаторы). В связи с развитием гипертиреоза терапия была прекращена у 1 пациента. Реакция разрешилась у 17 пациентов.

Иммуноопосредованный тиреоидит

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованный тиреоидит был отмечен у 12 (0,4 %) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 2 (< 0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 49 дней (диапазон 14–106 дней). 10 из 12 пациентов получали гормонозаместительную терапию, 1 пациент получал терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Терапия препаратом ИМФИНЗИ была прекращена из-за иммуноопосредованного тиреоидита у 1 пациента.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелиумаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом иммуноопосредованный тиреоидит возник у 15 (0,7 %) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (< 0,1 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 57 дней (диапазон 22–141 дня). 5 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, 2 из 5 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 13 пациентам потребовалось проведение терапии другими препаратами, включая гормонозаместительную терапию, тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, блокаторы кальциевых каналов или бета-адреноблокаторы. Ни один пациент не прекратил лечение из-за развития иммуноопосредованного тиреоидита. Реакция разрешилась у 5 пациентов.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом у пациентов с ГЦР, иммуноопосредованный тиреоидит возник у 6 (1,3 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 56 дней (диапазон 7–84 дня). 2 пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 1 из 2 пациентов получал терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Всем пациентам потребовалось проведение терапии другими препаратами, включая гормонозаместительную терапию, тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, блокаторы кальциевых каналов или бета-адреноблокаторы. Реакция разрешилась у 2 пациентов.

Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников была отмечена у 14 (0,5 %) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 3 (< 0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 146 дней (диапазон 20–547 дней). Все 14 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, при этом 4 из 14 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Случаев прекращения терапии препаратом ИМФИНЗИ из-за недостаточности функции надпочечников не было. Реакция разрешилась у 3 пациентов.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелимуаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимуабом иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников развилась у 33 (1,4 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 16 (0,7 %) пациентов и 4 степени тяжести у 1 (< 0,1 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 105 дней (диапазон 20–428 дней). 32 пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 10 из 32 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 7 пациентам потребовалась эндокринная терапия. Терапия была прекращена у 1 пациента. Реакция разрешилась у 11 пациентов.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимуабом у пациентов с ГЦР, иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников развилась у 6 (1,3 %) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (0,2 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 64 дня (диапазон 43–504 дня). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 1 из 6 пациентов получал терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Реакция разрешилась у 2 пациентов.

Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа 3 степени тяжести развился у 1 (< 0,1 %) пациента. Время до начала нежелательной реакции составило 43 дня. Этому пациенту потребовалась длительная терапия препаратами инсулина, и терапия препаратом ИМФИНЗИ была прекращена из-за иммуноопосредованного сахарного диабета.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелиумаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа развился у 6 (0,3 %) пациентов, включая сахарный диабет 3 степени тяжести у 1 (< 0,1 %) пациента и 4 степени тяжести у 2 (< 0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 58 дней (диапазон 7–220 дней). Всем пациентам потребовалась терапия препаратами инсулина. Терапия была прервана у 1 пациента. Реакция разрешилась у 1 пациента.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом у пациентов с ГЦР, случаи развития иммуноопосредованного сахарного диабета 1 типа не были отмечены.

Иммуноопосредованный гипопитуитаризм/гипофизит

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованный гипопитуитаризм/гипофизит был отмечен у 2 (< 0,1 %) пациентов (нежелательная реакция 3 степени тяжести). Время до начала нежелательной реакции составило 44 дня и 50 дней. Оба пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Терапия препаратом ИМФИНЗИ была прервана из-за иммуноопосредованного гипопитуитаризма/гипофизита у 1 пациента.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелиумаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом иммуноопосредованный гипопитуитаризм/гипофизит развился у 16 (0,7 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 8 (0,4 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 123 дня (диапазон 63–388 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, 8 из 16 пациентов получали терапию глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 4 пациентам также потребовалась эндокринная терапия. Терапия была прервана у 2 пациентов. Реакция разрешилась у 7 пациентов.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом у пациентов с ГЦР, иммуноопосредованный гипопитуитаризм/гипофизит развился у 5 (1,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 149 дней (диапазон 27–242 дня). 4 пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 1 из 4 пациентов получал терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 3 пациентам также потребовалась эндокринная терапия. Реакция

разрешилась у 2 пациентов.

Иммуноопосредованный нефрит

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованный нефрит был отмечен у 14 (0,5 %) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 2 пациентов (< 0,1 %). Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 71 день (диапазон 4–393 дней). 9 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки), и 1 пациент дополнительно получал микофенолата мофетил. Терапия препаратом ИМФИНЗИ была прекращена у 5 пациентов. Реакция разрешилась у 8 пациентов.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелиумаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом, иммуноопосредованный нефрит возник у 9 (0,4 %) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (< 0,1 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 79 дней (диапазон 39–183 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, 7 пациентов также получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Терапия была прекращена у 3 пациентов. Реакция разрешилась у 5 пациентов.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом у пациентов с ГЦР, иммуноопосредованный нефрит возник у 4 (0,9 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 2 (0,4 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 53 дня (диапазон 26–242 дня). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, 3 из 4 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Терапия была прекращена у 2 пациентов. Реакция разрешилась у 3 пациентов.

Иммуноопосредованная сыпь

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии иммуноопосредованные сыпь или дерматит (включая пемфигоид) были отмечены у 50 (1,7 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 12 (0,4 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 43 дня (диапазон 4–333 дней). 24 из 50 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Терапия препаратом ИМФИНЗИ была прекращена у 3 пациентов. Реакция разрешилась у 31 пациента.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелиумаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом иммуноопосредованные сыпь или дерматит (включая пемфигоид) развились у 112 (4,9 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 17 (0,7 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 35 дней (диапазон 1–788 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, 59 из 112 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). Терапия была прекращена у 10 пациентов. Реакция разрешилась у 65 пациентов.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом у пациентов с ГЦР, иммуноопосредованные сыпь или дерматит (включая пемфигоид) возникли у 26 (5,6 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 9 (1,9 %) пациентов и 4 степени тяжести у 1 (0,2 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 25 дней (диапазон 2–933 дня). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 14 из 26 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в сутки). 1 пациент также получал другие иммуносупрессоры. Терапия была прекращена у 3 пациентов. Реакция разрешилась у 19 пациентов.

Реакции, связанные с введением препарата

При применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии реакции, связанные с введением препарата, были отмечены у 49 (1,6 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 5 (0,2 %) пациентов. Реакций 4 и 5 степени тяжести отмечено не было.

Объединенные данные по терапии комбинацией ИМФИНЗИ + тремелиумаб при всех типах опухолей

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом инфузионные реакции развились у 45 (2,0 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 2 (< 0,1 %) пациентов. Реакции 4 и 5 степени тяжести отсутствовали.

Объединенные данные у пациентов с ГЦР

При применении препарата ИМФИНЗИ в комбинации с тремелиумабом у пациентов с ГЦР, инфузионные реакции развились у 13 (2,8 %) пациентов.

Иммуногенность

Как и все терапевтические белки, дурвалумаб обладает потенциалом иммуногенности.

Иммуногенный потенциал препарата ИМФИНЗИ при его применении в качестве монотерапии был оценен по обобщенным данным 2280 пациентов, получавших препарат ИМФИНЗИ в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели или 20 мг/кг один раз в 4 недели и подлежавших оценке на наличие антител к лекарственному препарату. У 69 (3,0 %) пациентов были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Нейтрализующие антитела к дурвалумабу были выявлены у 0,5 % (12/2280) пациентов. Наличие антител к дурвалумабу не оказывало клинически значимого влияния на показатели фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата.

В исследовании AEGEAN у 25 (6,7 %) пациентов (n=375), получавших препарат ИМФИНЗИ в дозе 1500 мг один раз в 3 недели в комбинации с химиотерапевтическими препаратами до проведения хирургического лечения, после проведения хирургического лечения в дозе 1500 мг один раз в 4 недели в качестве монотерапии и подлежавших оценке на наличие антител к лекарственному препарату, были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Нейтрализующие антитела к дурвалумабу были выявлены у 2 пациентов (0,5 %). Не отмечено признаков влияния выявленных антител к лекарственному препарату на фармакокинетические показатели и безопасность препарата.

В исследовании ADRIATIC у 7 (3,4 %) пациентов (n=206), получавших монотерапию препаратом ИМФИНЗИ и подлежавших оценке на наличие антител к лекарственному препарату, были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Нейтрализующие антитела к дурвалумабу были обнаружены у 1 % (2/206) пациентов. Наличие антител к дурвалумабу не оказывало явного влияния на фармакокинетические показатели и безопасность препарата.

В исследовании CASPIAN у пациентов (n=201), получавших препарат ИМФИНЗИ в дозе 1500 мг один раз в 3 недели в комбинации с химиотерапевтическими препаратами и подлежавших оценке на наличие антител к лекарственному препарату, не были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Поэтому оценка влияния антител к дурвалумабу, образовавшихся на фоне лечения, на фармакокинетические показатели и безопасность препарата в этом исследовании не проводилась.

В исследовании TOPAZ-1 у 2 (0,8 %) пациентов (n=240), получавших препарат ИМФИНЗИ в дозе 1500 мг один раз в 3 недели в комбинации с химиотерапевтическими препаратами, с последующей монотерапией в дозе 1500 мг один раз в 4 недели и подлежавших оценке на наличие антител к лекарственному препарату, были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Количество пациентов, у которых были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения, а также нейтрализующие антитела (по 2 пациента для каждого типа антител), было недостаточным для оценки влияния антител к дурвалумабу, образовавшихся на фоне лечения, на фармакокинетические показатели и безопасность препарата.

В исследовании POSEIDON у 29 (10,1 %) пациентов (n=286), получавших препарат ИМФИНЗИ

в дозе 1500 мг один раз в 3 недели в комбинации с тремелимумабом в дозе 75 мг и химиотерапией на основе препаратов платины и подлежащих оценке на наличие антител к лекарственному препарату, были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения. У 3 (1 %) пациентов были обнаружены нейтрализующие антитела к дурвалумабу. Наличие антител к дурвалумабу не оказывало явного влияния на фармакокинетику или безопасность препарата.

В исследовании HIMALAYA у 9 (3,1 %) пациентов (n=294), получавших однократное введение тремелимумаба в комбинации с препаратом ИМФИНЗИ и подлежащих оценке на наличие антител к лекарственному препарату, были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Нейтрализующие антитела к дурвалумабу были обнаружены у 5 (1,7 %) пациентов. Наличие антител к дурвалумабу не оказывало явного влияния на фармакокинетику или безопасность препарата.

В исследовании HIMALAYA у 8 (2,8 %) пациентов (n=282), получавших монотерапию препаратом ИМФИНЗИ и подлежащих оценке на наличие антител к лекарственному препарату, были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Нейтрализующие антитела к дурвалумабу были обнаружены у 2 (0,7 %) пациентов. Наличие антител к дурвалумабу не оказывало явного влияния на фармакокинетику или безопасность препарата.

В исследовании NIAGARA у 8 (1,8 %) пациентов (n=453), получавших препарат ИМФИНЗИ в дозе 1500 мг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели до проведения хирургического лечения, после проведения хирургического лечения получавших препарат ИМФИНЗИ в дозе 1500 мг один раз в 4 недели и подлежащих оценке на наличие антител к лекарственному препарату, были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Нейтрализующие антитела к дурвалумабу были обнаружены у 6 (1,3 %) пациентов. Наличие антител к дурвалумабу не оказывало явного влияния на фармакокинетику или безопасность препарата.

В исследовании MATTERHORN у 40 (9,1 %) пациентов (n=441), получавших препарат ИМФИНЗИ в дозе 1500 мг в комбинации с химиотерапией по схеме FLOT в качестве неоадьювантной и адьювантной терапии, с последующей адьювантной монотерапией препаратом ИМФИНЗИ и подлежащих оценке на наличие антител к лекарственному препарату, были выявлены антитела к дурвалумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Нейтрализующие антитела к дурвалумабу были обнаружены у 2 (0,5 %) пациентов. Наличие антител к дурвалумабу не оказывало явного влияния на фармакокинетику или безопасность препарата.

Результаты оценки иммуногенности в значительной степени зависят от чувствительности и специфичности анализа, методики анализа, обработки образцов, времени взятия образцов, сопутствующей лекарственной терапии и основного заболевания. В силу этих причин сравнение частоты образования антител к дурвалумабу с частотой образования антител к другим лекарственным препаратам может быть некорректным.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки не установлены.

Лечение

При передозировке препарата ИМФИНЗИ специфическое лечение отсутствует. В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение и общие поддерживающие мероприятия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток I / его лиганд).

Код АТХ: L01FF03.

Механизм действия

Экспрессия белка лиганда рецептора запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1) является ответом на воздействие адаптивной иммунной системы, который позволяет опухолям избежать обнаружения и элиминации иммунной системой. Экспрессия PD-L1 может индуцироваться воспалительными сигналами (например, IFN-гамма) и происходить как в опухолевых клетках, так и в опухолиассоциированных иммунных клетках микроокружения опухоли. PD-L1 блокирует функции и активацию Т-клеток посредством взаимодействия с PD-1 и CD80 (B7.1). Связываясь с соответствующими рецепторами, PD-L1 уменьшает цитотоксическую активность Т-клеток, пролиферацию и выработку цитокинов.

Дурвалумаб является полностью человеческим, высокоаффинным моноклональным антителом, иммуноглобулином G1 каппа (IgG1κ), которое селективно блокирует взаимодействие PD-L1 с PD-1 или CD80 (B7.1), при этом не затрагивая взаимодействие между PD-1 и PD-L2.

Дурвалумаб не индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность. Селективная блокада взаимодействий между PD-L1 и PD-1 и PD-L1 и CD80 приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа, который может привести к элиминации опухоли. В доклинических исследованиях блокада PD-L1 приводила к увеличению активации Т-лимфоцитов и к уменьшению размеров опухолей.

Комбинация дурвалумаба, ингибитора PD-L1, и тремелиумаба, ингибитора CTLA-4, усиливает активацию и функцию противоопухолевых Т-клеток на нескольких этапах иммунного ответа, увеличивая противоопухолевый иммунитет.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика дурвалумаба оценивалась при применении препарата ИМФИНЗИ в монотерапии и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами, в комбинации с тремелиумабом и с химиотерапией на основе препаратов платины, в комбинации с тремелиумабом. Фармакокинетика дурвалумаба изучали у 2903 пациентов с солидными опухолями, при этом дозы варьировали от 0,1 мг/кг до 20 мг/кг, а препарат вводили один раз в две, три или четыре недели. Фармакокинетическое воздействие увеличивалось более чем пропорционально дозе (нелинейная фармакокинетика) при дозах, составляющих < 3 мг/кг, и

пропорционально дозе (линейная фармакокинетика) при дозах, составляющих ≥ 3 мг/кг. Равновесное состояние достигалось примерно через 16 недель.

На основании популяционного фармакокинетического анализа, включавшего данные 1878 пациентов, получавших препарат в дозах ≥ 10 мг/кг каждые 2 недели, среднее геометрическое объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составляло 5,64 л. Клиренс дурвалумаба уменьшался с течением времени, что приводило к среднему геометрическому клиренса в равновесном состоянии (CL_{ss}) равному 8,16 мл/час на 365 день терапии; уменьшение CL_{ss} не считается клинически значимым. Исходя из клиренса исходного уровня, период полувыведения составлял приблизительно 18 дней.

Клинически значимых различий фармакокинетических параметров дурвалумаба при его применении в монотерапии, в комбинации с химиотерапевтическими препаратами, в комбинации с тремелимумабом и с химиотерапией на основе препаратов платины или в комбинации с тремелимумабом выявлено не было.

Особые группы пациентов

Возраст (19–96 лет), масса тела (31–149 кг), пол, наличие антител к дурвалумабу, концентрация альбумина, активность лактатдегидрогеназы, концентрация креатинина, концентрация растворимого PD-L1, тип опухоли, расовая принадлежность, нарушение функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 60–89 мл/мин), нарушение функции почек средней степени тяжести (КК 30–59 мл/мин), нарушение функции печени легкой степени тяжести (билирубин \leq ВГН и активность АСТ $>$ ВГН или концентрация билирубина $>$ ВГН до $1,5 \times$ ВГН при любой активности АСТ), нарушение функции печени средней степени тяжести (концентрация билирубина $> 1,5 \times$ ВГН до $3 \times$ ВГН и любая активность АСТ) и общее состояние по шкале ВОЗ/ECOG не оказывали клинически значимого воздействия на фармакокинетику дурвалумаба.

Влияние нарушения функции почек тяжелой степени (КК 15–29 мл/мин) или нарушения функции печени тяжелой степени (концентрация билирубина $> 3 \times$ ВГН и любая активность АСТ) на фармакокинетику дурвалумаба неизвестно.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пожилых пациентов (≥ 65 лет) не требуется.

Из 476 пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ (первичная популяция для оценки эффективности), получавших препарат ИМФИНЗИ, 215 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. В целом, между пациентами в возрасте 65 лет и старше и более молодыми пациентами не отмечалось клинически значимых различий в профилях безопасности.

Из 338 пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших препарат ИМФИНЗИ в комбинации с тремелимумабом и химиотерапией на основе препаратов платины, 147 пациентов (43 %) были в возрасте 65 лет и старше. В целом, не было установлено клинически значимых различий показателей безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов

более молодого возраста.

Из 401 пациента с резектабельным НМРЛ, получавшего препарат ИМФИНЗИ в комбинации с химиотерапией в исследовании AEGEAN, 209 пациентов (52 %) были в возрасте 65 лет и старше и 49 пациентов (12 %) были в возрасте 75 лет и старше. В целом, не было установлено клинически значимых различий показателей безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов более молодого возраста.

Из 262 пациентов с локализованным МРЛ, получавших препарат ИМФИНЗИ, 103 пациента (39,3 %) были в возрасте 65 лет и старше. В целом, не было установлено клинически значимых различий показателей безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов более молодого возраста.

Из 265 пациентов с распространенным МРЛ, получавших препарат ИМФИНЗИ в комбинации с химиотерапией, 101 пациент (38 %) был в возрасте 65 лет и старше. В целом, не было установлено клинически значимых различий показателей безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов более молодого возраста.

Из 338 пациентов с раком желчевыводящей системы, получавших препарат ИМФИНЗИ в комбинации с химиотерапией, 158 пациентов (46,7 %) были в возрасте 65 лет и старше. В целом, не было установлено клинически значимых различий показателей безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов более молодого возраста.

Из 462 пациентов с нГЦР, получавших однократное введение тремелиумаба с регулярным интервальным введением дурвалумаба, 173 пациента (37,4 %) были в возрасте 65 лет и старше, и 63 пациента (13,6 %) были в возрасте 75 лет и старше. Не было установлено клинически значимых различий показателей безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов более молодого возраста.

Из 533 пациентов с МИРМП, получавших препарат ИМФИНЗИ в комбинации с химиотерапией, 275 пациентов (51,6 %) были в возрасте 65 лет и старше. В целом, не было установлено клинически значимых различий показателей безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов более молодого возраста.

Из 475 пациентов с резектабельной аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода, получавших препарат ИМФИНЗИ в комбинации с химиотерапией по схеме FLOT в качестве неоадьювантной и адьювантной терапии, с последующей адьювантной монотерапией препаратом ИМФИНЗИ в исследовании MATTERHORN, 184 пациента (38,7 %) были в возрасте 65 лет и старше, и 37 пациентов (7,8 %) были в возрасте 75 лет и старше. В целом, не было установлено клинически значимых различий показателей безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов более молодого возраста.

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия дурвалумаба с химиотерапевтическими препаратами были оценены в ходе исследования CASPIAN у пациентов с МРЛ, при этом клинически значимых

взаимодействий выявлено не было.

Фармакокинетические взаимодействия дурвалумаба с тремелимумабом и химиотерапией на основе препаратов платины были оценены в ходе исследования POSEIDON у пациентов с метастатическим НМРЛ, при этом клинически значимых взаимодействий выявлено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

α,α -трегалозы дигидрат

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор (раствор для инфузий)

Препарат ИМФИНЗИ не содержит консервантов. Раствор для инфузий вводят сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента прокола флакона до начала введения не должно превышать:

- 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С,
- 12 часов при хранении при комнатной температуре до 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2,4 мл (120 мг / 2,4 мл) или 10,0 мл (500 мг / 10 мл) в стеклянные флаконы (тип I), закрытые

резиновой пробкой из хлорбутила, обжатой сверху алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой («флип-офф»). По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Препарат ИМФИНЗИ не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора.

Приготовление раствора

1. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Препарат ИМФИНЗИ представляет собой прозрачный или опалесцирующий раствор, от бесцветного до желтоватого цвета. Если раствор мутный, его цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон.
2. Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата ИМФИНЗИ и переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного переворачивания. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1–15 мг/мл. Раствор не встряхивать и не замораживать.
3. Необходимо соблюдать меры для обеспечения стерильности приготовленных растворов.
4. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата; не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата ИМФИНЗИ утилизируют.

Введение

Раствор для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 1 часа, через внутривенный катетер со стерильным встроенным 0,2 или 0,22 микронным фильтром с низким связыванием белков. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты.

Утилизация

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

Электронная почта: МАН_EAEU@astrazeneca.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, 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

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

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

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(009787)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. УСТАНОВЛЕНИЕ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ МЕР

Препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. По показанию «резектабельный немелкоклеточный рак легкого (размер опухоли ≥ 4 см и/или метастазы в лимфатических узлах) у взрослых пациентов при отсутствии подтвержденных данных о наличии мутации гена EGFR или транслокаций гена ALK в комбинации с неoadьювантной химиотерапией с последующей монотерапией после хирургического лечения» ожидается представление

дополнительных данных в течение 1 года. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

Общая характеристика лекарственного препарата ИМФИНЗИ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств на информационном портале Евразийского экономического союза.