

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ИМФИНЗИ®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-005664

Торговое наименование: ИМФИНЗИ®

Международное непатентованное или группировочное наименование: дурвалумаб

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

В 1 мл концентрата содержится:

Действующее вещество: дурвалумаб 50 мг

Вспомогательные вещества: L-гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат 2,7 мг, α,α-трегалозы дигидрат 104 мг, полисорбат 80 0,2 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антитела моноклональные.

Код АТХ: L01FF03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Экспрессия белка лиганда рецептора программируемой гибели клетки 1 (PD-L1) является ответом на воздействие адаптивной иммунной системы, который позволяет опухолям избегать обнаружения и элиминации иммунной системой. Экспрессия PD-L1 может индуцироваться воспалительными сигналами (например, IFN-гамма) и происходить как в опухолевых клетках, так и в опухолеассоциированных 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.

Фармакокинетика

Фармакокинетика дурвалумаба оценивалась при применении препарата ИМФИНЗИ® в монотерапии и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами. Фармакокинетику 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 клиренсу 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 и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами выявлено не было.

Фармакокинетика у особых групп 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 верхней границы нормы (ВГН) и активность аспартатаминотрансферазы (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/ЕСОG не оказывали клинически значимого воздействия на фармакокинетику дурвалумаба.

Влияние нарушения функции почек тяжелой степени (КК 15-29 мл/мин) и 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 (\geq 65 лет) не требуется.

Из 476 пациентов с местнораспространенным нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (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 265 пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого (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 и 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 и 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.

Показания к применению

- Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины.

- Первая линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином.
- Местнораспространенный или метастатический рак желчевыводящей системы в комбинации с химиотерапией.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
- Детский возраст до 18 лет.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Нарушение функции печени тяжелой степени.

С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с сохраненной детородной функцией

Женщины с сохраненной детородной функцией 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.

Грудное вскармливание

Нет информации, касающейся экскреции дурвалумаба в грудное молоко. По результатам токсикологических исследований в молоке яванских макак 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.

Способ применения и дозы

Дозы

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

При назначении препарата ИМФИНЗИ® в комбинации с другими лекарственными препаратами необходимо обратиться к Инструкциям по медицинскому применению этих лекарственных препаратов 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.

Распространенный МРЛ

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ® составляет 1500 мг² 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 мг² 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.

¹ Пациентам с массой тела не более 30 кг 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 не более 30 кг 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.

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 «Особые указания» приведены дальнейшие рекомендации по купированию нежелательных реакций, мониторингу нежелательных реакций и ведению пациентов.

Таблица 1. Рекомендации по изменению режима терапии препаратом ИМФИНЗИ®

Нежелательная реакция	Степень тяжести¹	Изменение режима терапии препаратом ИМФИНЗИ®
Иммуноопосредованный пневмонит/ интерстициальная болезнь легких	2 степень	Приостановка терапии ²
	3 или 4 степень	Прекращение терапии
Иммуноопосредованный гепатит	Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) или АСТ $> 3 - \leq 10 \times$ ВГН или концентрация общего билирубина $> 1,5 - \leq 3 \times$ ВГН	Приостановка терапии ²
	Активность АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВГН и концентрация общего билирубина $> 2 \times$ ВГН ⁴	Прекращение терапии

	Активность АЛТ или АСТ $> 10 \times$ ВГН или концентрация общего билирубина $> 3 \times$ ВГН	
Иммуноопосредованный гепатит у пациентов с вторичным опухолевым поражением печени и исходным отклонением от нормы функциональных проб печени ⁴	Активность АСТ или АЛТ $>$ $2,5 \times$ исходная активность и $\leq 20 \times$ ВГН или активность АСТ или АЛТ $2,5 - 5 \times$ исходная активность и $\leq 20 \times$ ВГН и концентрация общего билирубина $> 1,5 - < 2 \times$ ВГН ³	Приостановка терапии ²
	Активность АСТ или АЛТ $> 7 \times$ исходная активность или $> 20 \times$ ВГН (отклонение, которое разовьется раньше) или концентрация общего билирубина $> 3 \times$ ВГН	Прекращение терапии
Иммуноопосредованный колит или диарея	2 или 3 степень	Приостановка терапии ²
	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. «Особые указания»)
Иммуноопосредованные недостаточность функции надпочечников, гипофизит или гипопитуитаризм	2–4 степень	Приостановка терапии до достижения стабильной клинической ситуации
Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа	2–4 степень	Без изменений (см. «Особые указания»)

Иммуноопосредованный нефрит	2 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 1,5 × ВГН (или исходное значение) до 3 × ВГН (или исходное значение)	Приостановка терапии ²
	3 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 3 × исходное значение или > 3 × ВГН до 6 × ВГН;	Прекращение терапии
	4 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 6 × ВГН	
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 ^{2,5}
	4 степень	Прекращение терапии
Инфузионные реакции	1 или 2 степень	Прервать введение препарата или уменьшить скорость инфузии (см. «Особые указания»)
	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	2 или 3 степень	Приостановка терапии ²
	4 степень	Прекращение терапии

реакции ⁶		
----------------------	--	--

- ¹ Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4.03. ВГН: верхняя граница нормы; АЛТ: аланинаминотрансфераза; АСТ: аспартатаминотрансфераза; ИА: исходная активность.
- 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, следует приостановить или прекратить терапию дурвалумабом, следуя рекомендациям по ведению пациентов с гепатитом без опухолевого поражения печени.
- ⁵ Терапию препаратом ИМФИНЗИ® следует прекратить, если нежелательная реакция не разрешится до ≤ 1 степени тяжести в течение 30 дней, или при наличии признаков дыхательной недостаточности.
- ⁶ Включая иммунную тромбоцитопению, панкреатит, иммуноопосредованный артрит, увеит.

При возникновении неиммуноопосредованных нежелательных реакций 2 и 3 степеней тяжести необходимо приостановить терапию препаратом ИМФИНЗИ® до улучшения состояния до исходного или до ≤ 1 степени тяжести. 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.

Применение у особых групп пациентов

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

Дети и подростки

Безопасность и эффективность дурвалумаба у пациентов младше 18 лет не были установлены.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Пациентам пожилого возраста (≥ 65 лет) коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

Способ применения

Для внутривенного введения.

Приготовление раствора

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

- 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.
- Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата ИМФИНЗИ® и переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций или 5 % раствор декстрозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного переворачивания. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1–15 мг/мл. Раствор не встряхивать и не замораживать.
- Необходимо соблюдать меры для обеспечения стерильности приготовленных растворов.
- 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.

Хранение раствора 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.

Введение

Препарат ИМФИНЗИ® следует вводить до введения химиотерапевтических препаратов при их назначении в один и тот же день.

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. Неиспользованный лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

Побочное действие

Краткая характеристика 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 %).

Табличный перечень нежелательных реакций

В Таблице 2 приведена частота нежелательных реакций в популяции для оценки безопасности монотерапии препаратом ИМФИНЗИ®. 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неуточненной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). Внутри одной категории частоты нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции у пациентов, получавших препарат ИМФИНЗИ®

	Препарат ИМФИНЗИ® в монотерапии	Препарат ИМФИНЗИ® в комбинации с химиотерапией
Инфекционные и паразитарные заболевания		
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
Нечасто		Кандидоз полости рта, грипп, инфекции зубов и мягких тканей полости рта ⁴
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто		Анемия, лейкопения ²⁴ , нейтропения ²⁵ , тромбоцитопения ²⁶
Часто		Фебрильная нейтропения, панцитопения ³
Редко	Иммунная тромбоцитопения ³	
Нарушения со стороны эндокринной системы		
Очень часто	Гипотиреоз ⁵	
Часто	Гипертиреоз ⁶	Недостаточность функции надпочечников, гипертиреоз ⁶ , гипотиреоз ⁵
Нечасто	Тиреоидит ⁷ , недостаточность функции надпочечников	Тиреоидит ⁷ , сахарный диабет 1 типа
Редко	Сахарный диабет 1 типа, гипопизит/гипопитуитаризм, несахарный диабет	
Нарушения со стороны нервной системы		
Часто		Периферическая нейропатия ²³
Редко	Миастения гравис ⁸	
Неуточненной частоты	Неинфекционный энцефалит ⁹ , синдром Гийена-Барре ^{3,8}	
Нарушения со стороны органа зрения		

Редко	Увеит	
Нарушения со стороны сердца		
Редко	Миокардит	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Очень часто	Диарея, боль в животе ¹⁰	Диарея, боль в животе ¹⁰ , запор, тошнота, рвота
Часто		Стоматит ²¹
Нечасто	Колит ¹¹ , панкреатит ¹²	Колит ¹¹ , панкреатит ¹²
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто	Кашель/продуктивный кашель	Кашель/продуктивный кашель
Часто	Пневмонит ³ , дисфония	Пневмонит
Нечасто	Интерстициальная болезнь легких	Интерстициальная болезнь легких, дисфония
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 , алопеция, зуд
Часто	Потливость в ночное время	Дерматит
Нечасто	Дерматит	Пемфигоид ¹⁶ , потливость в ночное время, псориаз
Редко	Пемфигоид ¹⁶	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Часто	Миалгия	Миалгия, артралгия
Нечасто	Миозит ²⁷	
Редко	Полимиозит ^{17, 27}	
Неуточненной частоты	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	
Общие расстройства и реакции в месте введения		
Очень часто	Лихорадка	Лихорадка, утомляемость ²²
Часто	Периферические отеки ¹⁹	Периферические отеки ¹⁹
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Очень часто		Снижение аппетита
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 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 и Базедову болезнь.

⁷ Включает аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит и подострый тиреоидит.

⁸ Частота в исследованиях, спонсируемых компанией АстраЗенека, не включенных в пул данных по безопасности, соответствует категории «редко».

⁹ Включает аутоиммунный энцефалит и 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 и проктит.

¹² Включает панкреатит и острый панкреатит.

- ¹³ Включает повышение активности АЛТ, АСТ, печеночных ферментов и трансаминаз.
- ¹⁴ Включает гепатит, аутоиммунный гепатит, токсический гепатит, синдром цитолиза, гепатоцеллюлярное повреждение, острый гепатит, гепатотоксичность и иммуноопосредованный гепатит.
- 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.
- 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 и мембранозный гломерулонефрит.
- 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 или 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).

В Таблице 3 приведена информация о частоте отклонений лабораторных показателей в исследованиях монотерапии препаратом ИМФИНЗИ®.

Таблица 3. 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 %)	Не применимо
Снижение концентрации ТТГ < нижней границы нормы (НГН) при исходной концентрации ≥ НГН	3006	545 (18,1 %)	Не применимо

Профиль безопасности препарата ИМФИНЗИ® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами был оценен у 265 пациентов с МРЛ в исследовании CASPIAN и у 338 пациентов с раком желчевыводящей системы в исследовании TOPAZ-1; он соответствует профилю безопасности препарата ИМФИНЗИ® при монотерапии и известному профилю безопасности химиотерапевтических препаратов.

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. Рекомендации по купированию этих нежелательных реакций приведены в разделе «Особые указания».

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.

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.

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.

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.

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.

Иммуноопосредованный тиреодит

При применении препарата ИМФИНЗИ® в монотерапии иммуноопосредованный тиреодит 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 тиреодита у 1 пациента.

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.

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.

Иммуноопосредованный гипофизит/гипопитуитаризм

При применении препарата ИМФИНЗИ® в монотерапии иммуноопосредованный гипофизит/гипопитуитаризм 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 прекращена из-за иммуноопосредованного гипофизита/гипопитуитаризма у 1 пациента.

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.

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.

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 степеней тяжести отмечено не было.

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.

У пациентов (n=201), получавших препарат ИМФИНЗИ® в дозе 1500 мг один раз в 3 недели в комбинации с химиотерапевтическими препаратами в исследовании CASPIAN 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.

У 2 (0,8 %) пациентов (n=240), получавших препарат ИМФИНЗИ® в дозе 1500 мг один раз в 3 недели в комбинации с химиотерапевтическими препаратами в исследовании TOPAZ-1 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.

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.

Передозировка

При передозировке препарата ИМФИНЗИ® специфическое лечение отсутствует, симптомы передозировки не установлены. В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение и общие поддерживающие мероприятия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 исследовании CASPIAN оценивалось фармакокинетическое взаимодействие дурвалумаба и химиотерапевтических препаратов; клинически значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

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 «Особые указания»).

Особые указания

Прослеживаемость

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

В разделе «Способ применения и дозы» (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 применение препарата ИМФИНЗИ®. Следует назначить глюкокортикостероиды или гормонозаместительную 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 применении 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® (см. раздел «Побочное действие»). 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 «Способ применения и дозы». 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.

Иммуноопосредованный гепатит

Иммуноопосредованный гепатит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ[®] (см. раздел «Побочное действие»). Следует контролировать показатели функции печени у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Рекомендации по ведению пациентов с иммуноопосредованным гепатитом приведены в разделе «Способ применения и дозы». При развитии реакций любой степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в виде преднизолона в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы.

Иммуноопосредованный колит

Иммуноопосредованные колит или диарея, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ[®] (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление признаков и симптомов колита или диареи; рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе «Способ применения и дозы». При развитии реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в виде преднизолона в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки (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® (см. раздел «Побочное действие»). Следует контролировать показатели функции щитовидной железы у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе «Способ применения и дозы». 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® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. Рекомендации по ведению пациентов с недостаточностью функции надпочечников при наличии симптомов приведены в разделе «Способ применения и дозы». При развитии реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в виде преднизолона в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки (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® (см. раздел «Побочное действие»). 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 «Способ применения и дозы». 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® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гипофизита или гипопитуитаризма.

Рекомендации по ведению пациентов с гипофизитом или гипопитуитаризмом при наличии симптомов приведены в разделе «Способ применения и дозы». При развитии реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в виде преднизолона в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки (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® (см. раздел «Побочное действие»). Следует контролировать показатели функции почек у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе «Способ применения и дозы». При развитии реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в виде преднизолона в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки (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® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сыпи и дерматита. Рекомендации по ведению пациентов с иммуноопосредованной сыпью приведены в разделе «Способ применения и дозы». При реакции 2 степени тяжести дольше 1 недели или реакции 3 и 4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в виде преднизолона в начальной дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы.

Иммуноопосредованный миокардит

Иммуноопосредованный миокардит с возможным летальным исходом отмечался у пациентов, получающих препарат ИМФИНЗИ® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов иммуноопосредованного миокардита. Рекомендации по ведению пациентов с иммуноопосредованным миокардитом приведены в разделе «Способ применения и дозы». При развитии реакций 2–4 степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды в виде преднизолона в начальной дозе 2–4 мг/кг/сутки (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[®], могут возникать другие иммуноопосредованные нежелательные реакции. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе «Способ применения и дозы». Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются миастения гравис, миозит, полимиозит, синдром Гийена-Барре, рабдомиолиз, иммунная тромбоцитопения, панкреатит, иммуноопосредованный артрит, увеит и энцефалит (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Реакции, связанные с введением препарата

Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов реакций, связанных с введением препарата. У пациентов, получавших препарат ИМФИНЗИ[®], отмечались тяжелые реакции, связанные с введением препарата (см. раздел «Побочное действие»). 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.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и 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.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг/мл

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

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

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Производитель, фасовщик (первичная упаковка)

1. Каталент Индиана, ЛЛС, США

1300 Саут Паттерсон Драйв, Блумингтон, Индиана 47403, США

Catalent Indiana, LLC, USA

1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, USA

2. АстраЗенека АБ, Швеция

Гартунаваген, Содерталье, 152 57, Швеция

AstraZeneca AB, Sweden

Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

1. Каталент Индиана, ЛЛС, США

1300 Саут Паттерсон Драйв, Блумингтон, Индиана 47403, США

Catalent Indiana, LLC, USA

1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, USA

2. АстраЗенека АБ, Швеция

Форскаргатан 18, Содерталье, 151 36, Швеция

AstraZeneca AB, Sweden

Forskargatan 18, Sodertalje, 151 36, Sweden

3. АстраЗенека АБ, Швеция

Гартунаваген, Содерталье, 152 57, Швеция

AstraZeneca AB, Sweden

Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden

Выпускающий контроль качества

1. АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП

633 Ресерч Корт, Фредерик, Мэриленд (MD) 21703, США

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

633 Research Court, Frederick, Maryland (MD) 21703, USA

2. АстраЗенека АБ, Швеция

Гартунаваген, Содерталье, 152 57, Швеция

AstraZeneca AB, Sweden

Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

ИМФИНЗИ – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2018-2024