

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:** L01XC28

### **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 (IgG1к), 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/ЕСОГ 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.

#### ***Местнораспространенный НМРЛ***

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ® составляет 10 мг/кг один раз в 2 недели или 1500 мг один раз в 4 недели<sup>1</sup> до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

#### ***Распространенный МРЛ***

Рекомендуемая доза препарата ИМФИНЗИ® составляет 1500 мг<sup>2</sup> в комбинации с химиотерапевтическими препаратами<sup>3,4</sup> 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 мг<sup>2</sup> в комбинации с химиотерапевтическими препаратами<sup>3,4</sup> один раз в 3 недели, затем 1500 мг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

- 3 Препарат ИМФИНЗИ® следует вводить до введения химиотерапевтических препаратов при их назначении в один и тот же день.
- 4 При назначении препарата ИМФИНЗИ® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами необходимо обратиться к Инструкциям по медицинскому применению этих химиотерапевтических препаратов для получения информации об их дозировании.

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  $\leq 10$  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 мониторингу нежелательных реакций и ведению пациентов.

**Таблица 1. Рекомендации по изменению режима терапии препаратом ИМФИНЗИ® и купированию нежелательных реакций**

Нежелательная реакция	Степень тяжести <sup>1</sup>	Изменение режима терапии препаратом ИМФИНЗИ®	Терапия глюкокортикостероидами (если не указано другое) <sup>2</sup>
Иммуноопосредованный пневмонит/ интерстициальная болезнь легких	2 степень	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим
	3 или 4 степень	Прекращение терапии	

			снижением дозы
Иммуноопосредованный гепатит	Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) или АСТ $> 3 - \leq 10 \times$ ВГН или концентрация общего билирубина $> 1,5 - \leq 3 \times$ ВГН	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сутки (или эквивалента)
	Активность АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВГН и концентрация общего билирубина $> 2 \times$ ВГН <sup>4</sup>	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 <sup>5</sup>	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 $\leq$	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сутки (или эквивалента)

	20 × ВГН и концентрация общего билирубина > 1,5 - < 2 × ВГН <sup>4</sup>		
	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 или 3 степень	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1- 2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	4 степень	Прекращение терапии	
	Перфорация кишечника ЛЮБОЙ степени тяжести	Прекращение терапии	При подозрении на перфорацию кишечника необходима срочная консультация хирурга
Иммуноопосредованные гипертиреоз, тиреоидит	2-4 степень	Приостановка терапии до достижения стабильной	Симптоматическая терапия

		клинической ситуации	
Иммуноопосредованный гипотиреоз	2-4 степень	Без изменений	Назначение заместительной терапии гормонами щитовидной железы по клиническим показаниям
Иммуноопосредованные недостаточность функции надпочечников, гипопизит или гипопитуитаризм	2-4 степень	Приостановка терапии до достижения стабильной клинической ситуации	Назначение преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы и гормонозаместительная терапия по клиническим показаниям
Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа	2-4 степень	Без изменений	Назначение препаратов инсулина по клиническим показаниям
Иммуноопосредованный нефрит	2 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 1,5 × ВГН (или исходное значение) до 3 × ВГН (или исходное значение)	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с
	3 степень,	Прекращение	

	повышение концентрации креатинина сыворотки > 3 × исходное значение или > 3 × ВГН до 6 × ВГН; 4 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 6 × ВГН	терапии	последующим снижением дозы
Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид)	2 степень дольше 1 недели или 3 степень	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	4 степень	Прекращение терапии	
Иммуноопосредованный миокардит	2-4 степень	Прекращение терапии	Назначение преднизолона в дозе 2-4 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы <sup>6</sup>
Иммуноопосредованный миозит/полимиозит	2 или 3 степень	Приостановка терапии <sup>3,7</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	4 степень	Прекращение терапии	
Инфузионные реакции	1 или 2 степень	Прервать введение	Рассмотреть возможность

		препарата или уменьшить скорость инфузии	премедикации для профилактики последующих инфузионных реакций
	3 или 4 степень	Прекращение терапии	Лечение тяжелых инфузионных реакций проводится в соответствии с действующими стандартами, руководствами по клинической практике или научными руководствами
Иммуноопосредованная миастения гравис	2-4 степень	Прекращение терапии	Назначение преднизолона в дозе 1- 2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
Иммуноопосредованный энцефалит	2-4 степень	Прекращение терапии	Назначение преднизолона в дозе 1- 2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
Другие иммуноопосредованные реакции <sup>8</sup>	2 или 3 степень	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1- 2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	4 степень	Прекращение терапии	

<sup>1</sup> Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4.03.

- <sup>2</sup> После улучшения состояния до  $\leq 1$  степени тяжести следует начать постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов продолжительностью не менее 1 месяца. При отсутствии эффекта или ухудшении состояния возможно повышение дозы глюкокортикостероидов и/или дополнительное назначение системных иммуносупрессоров.
- <sup>3</sup> После приостановки терапии препаратом ИМФИНЗИ<sup>®</sup> можно возобновить в течение 12 недель, если тяжесть нежелательной реакции уменьшилась до  $\leq 1$  степени тяжести, и доза глюкокортикостероидов была снижена до  $\leq 10$  мг преднизолона или его эквивалента в сутки. При повторном возникновении нежелательной реакции 3 степени тяжести следует прекратить терапию препаратом ИМФИНЗИ<sup>®</sup>.
- <sup>4</sup> При ведении пациентов с альтернативной причиной следует придерживаться рекомендаций, касающихся повышения активности АЛТ или АСТ без одновременного повышения концентрации билирубина.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> 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 продолжительностью не менее 1 месяца.
- <sup>7</sup> Терапию препаратом ИМФИНЗИ<sup>®</sup> следует прекратить, если нежелательная реакция не разрешится до  $\leq 1$  степени тяжести в течение 30 дней, или при наличии признаков дыхательной недостаточности.
- <sup>8</sup> Включая иммунную тромбоцитопению и панкреатит.

При подозрении на возникновение иммуноопосредованных нежелательных реакций необходимо провести оценку состояния для подтверждения этиологии и исключения других причин.

При возникновении неиммуноопосредованных нежелательных реакций 2 и 3 степеней тяжести необходимо приостановить терапию препаратом ИМФИНЗИ<sup>®</sup> до улучшения состояния до исходного или до  $\leq 1$  степени тяжести. Терапию препаратом ИМФИНЗИ<sup>®</sup> 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 ( $\geq 65$ лет)*

Пациентам пожилого возраста ( $\geq 65$  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.

- 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*

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®**

	<b>Препарат ИМФИНЗИ® в монотерапии</b>	<b>Препарат ИМФИНЗИ® в комбинации с химиотерапией</b>
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>		
Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей <sup>1</sup>	
Часто	Пневмония <sup>2,3</sup> , грипп, кандидоз полости рта, инфекции зубов и мягких тканей полости рта <sup>4</sup>	Пневмония <sup>2,3</sup> , инфекции верхних дыхательных путей <sup>1</sup>
Нечасто		Кандидоз полости рта, грипп, инфекции зубов и мягких тканей полости рта <sup>4</sup>
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>		
Очень часто		Анемия, лейкопения <sup>24</sup> , нейтропения <sup>25</sup> , тромбоцитопения <sup>26</sup>
Часто		Фебрильная нейтропения, панцитопения <sup>3</sup>
Редко	Иммунная тромбоцитопения <sup>3</sup>	
<b>Нарушения со стороны эндокринной системы</b>		
Очень часто	Гипотиреоз <sup>5</sup>	
Часто	Гипертиреоз <sup>6</sup>	Недостаточность функции надпочечников, гипертиреоз <sup>6</sup> , гипотиреоз <sup>5</sup>
Нечасто	Тиреоидит <sup>7</sup> , недостаточность функции надпочечников	Тиреоидит <sup>7</sup> , сахарный диабет 1 типа
Редко	Сахарный диабет 1 типа, гипофизит/гипопитуитаризм, несахарный диабет	

Нарушения со стороны нервной системы		
Часто		Периферическая нейропатия <sup>23</sup>
Редко	Миастения гравис <sup>8</sup>	
Неуточненной частоты	Неинфекционный энцефалит <sup>9</sup>	
Нарушения со стороны сердца		
Редко	Миокардит	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Очень часто	Диарея, боль в животе <sup>10</sup>	Диарея, боль в животе <sup>10</sup> , запор, тошнота, рвота
Часто		Стоматит <sup>21</sup>
Нечасто	Колит <sup>11</sup> , панкреатит <sup>12</sup>	Колит <sup>11</sup> , панкреатит <sup>12</sup>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто	Кашель/продуктивный кашель	Кашель/продуктивный кашель
Часто	Пневмонит <sup>3</sup> , дисфония	Пневмонит
Нечасто	Интерстициальная болезнь легких	Интерстициальная болезнь легких, дисфония
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Очень часто		Увеличение активности АСТ или АЛТ <sup>13</sup>
Часто	Увеличение активности АСТ или АЛТ <sup>3,13</sup>	Гепатит <sup>3,14</sup>
Нечасто	Гепатит <sup>3,14</sup>	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто	Сыпь <sup>15</sup> , зуд	Сыпь <sup>15</sup> , алопеция, зуд
Часто	Потливость в ночное время	Дерматит
Нечасто	Дерматит	Пемфигоид <sup>16</sup> , потливость в ночное время, псориаз
Редко	Пемфигоид <sup>16</sup>	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Часто	Миалгия	Миалгия, артралгия
Нечасто	Миозит	
Редко	Полимиозит <sup>17</sup>	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		

Часто	Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, дизурия	Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, дизурия
Нечасто	Нефрит <sup>18</sup>	
Общие расстройства и реакции в месте введения		
Очень часто	Лихорадка	Лихорадка, утомляемость <sup>22</sup>
Часто	Периферические отеки <sup>19</sup>	Периферические отеки <sup>19</sup>
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Очень часто		Снижение аппетита
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		
Часто	Реакции, связанные с введением препарата <sup>20</sup>	Реакции, связанные с введением препарата <sup>20</sup>

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

- <sup>1</sup> Включает ларингит, назофарингит, паратонзиллярный абсцесс, фарингит, ринит, синусит, тонзиллит, трахеобронхит и инфекцию верхних дыхательных путей.
- <sup>2</sup> Включает пневмоцистную пневмонию; пневмонию; аденовирусную пневмонию; бактериальную пневмонию; цитомегаловирусную пневмонию; пневмонию, вызванную гемофильной палочкой; пневмококковую пневмонию; стрептококковую пневмонию; кандидозную пневмонию и пневмонию, вызванную легионеллой.
- <sup>3</sup> Включает летальный исход.
- <sup>4</sup> Включает гингивит, инфекцию полости рта, периодонтит, пульпит, абсцесс зуба и зубную инфекцию.
- <sup>5</sup> Включает аутоиммунный гипотиреоз, гипотиреоз, иммуноопосредованный гипотиреоз и повышение концентрации тиреотропного гормона в крови.
- <sup>6</sup> Включает гипертиреоз и Базедову болезнь.
- <sup>7</sup> Включает аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит и подострый тиреоидит.
- <sup>8</sup> Частота в исследованиях, спонсируемых компанией АстраЗенека, не включенных в пул данных по безопасности, соответствует категории «редко». Нежелательных явлений > 2 степени тяжести отмечено не было.
- <sup>9</sup> Включает аутоиммунный энцефалит и энцефалит.
- <sup>10</sup> 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.

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**

<b>Отклонения лабораторных</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>Отклонения любой степени тяжести</b>	<b>Отклонения 3-4 степени тяжести</b>
--------------------------------	-----------------------------	---	---------------------------------------

<b>показателей</b>			
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

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 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.

#### *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 гипопитуитаризма/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 подлежащих 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 иммуноопосредованных нежелательных реакциях и их терапии.

### ***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».

### ***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 приведены в разделе «Способ применения и 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».

#### ***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».

#### ***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».

### ***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».

### ***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».

### ***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».

### ***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 приведены в разделе «Способ применения и 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».

### ***Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции***

С учетом механизма действия препарата ИМФИНЗИ<sup>®</sup>, 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, иммунная тромбоцитопения, панкреатит и энцефалит (см. раздел «Побочное действие»).

### ***Реакции, связанные с введением препарата***

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

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

Маловероятно, что препарат ИМФИНЗИ<sup>®</sup> 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)**

Каталент Индиана, ЛЛС, США

1300 Саут Паттерсон Драйв, Блумингтон, Индиана 47403, США

*Catalent Indiana, LLC, USA*

*1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, USA*

**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, 151 85 Содерталье, Швеция

*AstraZeneca AB, Sweden*

*Forskargatan 18, 151 85 Sodertalje, 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, 151 85 Содерталье, Швеция  
*AstraZeneca AB, Sweden*  
*Gartunavagen, 151 85 Sodertalje, Sweden*

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

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз  
123100, 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 2018-2022