

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Имфинзи®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-005664

Торговое наименование: Имфинзи®

Международное непатентованное 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 (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

Фармакокинетику дурвалумаба изучали у 1902 пациентов, при этом дозы варьировали от 0,1 мг/кг до 20 мг/кг, а препарат вводили один раз в две, три или четыре недели. Фармакокинетическое воздействие увеличивалось более чем пропорционально дозе (нелинейная фармакокинетика) при дозах, составляющих <3 мг/кг, и пропорционально дозе (линейная фармакокинетика) при дозах, составляющих ≥3 мг/кг. Равновесное состояние достигалось примерно через 16 недель.

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Возраст (19-96 лет), масса тела (34-149 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 (билирубин ≤ верхней границы нормы (ВГН) и активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) > ВГН или концентрация билирубина > ВГН до 1,5 × ВГН при любой активности АСТ) и общее состояние по шкале ВОЗ/ECOG не оказывали клинически значимого воздействия на фармакокинетику дурвалумаба.

Влияние нарушения функции почек тяжелой степени (КК 15-29 мл/мин) или нарушения

функции печени средней степени тяжести (концентрация билирубина $> 1,5 \times$ ВГН до $3 \times$ ВГН и любая активность АСТ) 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 (≥ 65 лет) не требуется. Из 476 пациентов с местнораспространенным нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в исследовании PACIFIC (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 различий в профилях безопасности.

Показания к применению

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

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 средней и тяжелой степени тяжести.

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 также 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

Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 минут. Препарат необходимо вводить один раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена.

Рекомендации по купированию иммуноопосредованных нежелательных реакций представлены 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 ¹	Изменение режима терапии препаратом Имфинзи®	Терапия глюкокортикостероидами (если не указано другое)
Иммуноопосредованный пневмонит	2 степень	Приостановка терапии ²	Назначение преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	3 или 4 степень	Прекращение терапии	Назначение преднизолона в дозе 1-4 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
Иммуноопосредованный гепатит	2 степень с активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ) или АСТ > 3 × ВГН до 5 × ВГН и/или концентрацией общего билирубина > 1,5 × ВГН до 3 × ВГН	Приостановка терапии ²	
	3 степень с активностью АЛТ или АСТ > 5 × ВГН до 8 × ВГН или		

	<p>концентрацией общего билирубина > 3 × ВГН до 5 × ВГН</p>		<p>Назначение преднизолона в дозе 1- 2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы</p>
	<p>3 степень с активностью АЛТ или АСТ > 8 × ВГН или концентрацией общего билирубина > 5 × ВГН</p>	<p>Прекращение терапии</p>	
	<p>Одновременно повышение активности АЛТ или АСТ > 3 × ВГН и концентрации общего билирубина > 2 × ВГН при отсутствии других причин</p>		
Иммуноопосредованный колит или диарея	<p>2 степень</p>		<p>Приостановка терапии²</p>
	<p>3 или 4 степень</p>	<p>Прекращение терапии</p>	<p>2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы</p>
Иммуноопосредованные эндокринопатии: гипертиреоз	<p>2-4 степень</p>	<p>Приостановка терапии до достижения стабильной</p>	<p>Симптоматическая терапия</p>

		клинической ситуации	
Иммуноопосредованные эндокринопатии: гипотиреоз	2-4 степень	Без изменений	Назначение заместительной терапии гормонами щитовидной железы по клиническим показаниям
Иммуноопосредованные эндокринопатии: 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
Иммуноопосредованные эндокринопатии: сахарный диабет 1 типа	2-4 степень	Приостановка терапии до достижения стабильной клинической ситуации	Назначение препаратов инсулина по клиническим показаниям
Иммуноопосредованный нефрит	2 степень с повышением концентрации креатинина сыворотки > 1,5 × ВГН (или исходное значение) до 3 × ВГН (или исходное значение)	Приостановка терапии ²	Назначение преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сутки (или

	3 степень с повышением концентрации креатинина сыворотки > 3 × исходное значение или > 3 × ВГН до 6 × ВГН; 4 степень с повышением концентрации креатинина сыворотки > 6 × ВГН	Прекращение терапии	эквивалента) с последующим снижением дозы
Иммуноопосредованная сыпь или дерматит	2 степень дольше 1 недели	Приостановка терапии ²	Назначение преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	3 степень		
	4 степень	Прекращение терапии	
Иммуноопосредованный миокардит	2 степень	Приостановка терапии ³	Назначение преднизолона в дозе 2-4 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	3, 4 степень или любая степень при диагнозе, подтвержденном исследованием биоптата	Прекращение терапии	
Иммуноопосредованный миозит/полимиозит	2 или 3 степень	Приостановка терапии ⁴	Назначение преднизолона в дозе 2-4 мг/кг/сутки (или эквивалента) с
	4 степень	Прекращение терапии	

			последующим снижением дозы
Инфузионные реакции	1 или 2 степень	Прервать введение препарата или уменьшить скорость инфузии	Рассмотреть возможность премедикации для профилактики последующих инфузионных реакций
	3 или 4 степень	Прекращение терапии	

¹ Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института онкологии США, версия 4.03.

² В зависимости от тяжести нежелательных реакций следует приостановить терапию препаратом Имфинзи® и назначить терапию глюкокортикостероидами. При отсутствии эффекта или ухудшении состояния возможно повышение дозы глюкокортикостероидов и/или назначение других системных иммуносупрессантов. После улучшения состояния до ≤ 1 степени тяжести следует начать постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов продолжительностью не менее 1 месяца.

Терапию препаратом Имфинзи® можно возобновить после приостановки, если тяжесть нежелательной реакции уменьшилась до ≤ 1 степени тяжести, и доза глюкокортикостероидов была снижена до ≤ 10 мг преднизолона в сутки или эквивалента.

³ При отсутствии улучшения состояния в течение 3-5 дней, несмотря на применение глюкокортикостероидов, необходимо незамедлительно назначить иммуносупрессивную терапию. После разрешения нежелательной реакции следует начать постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов продолжительностью не менее 1 месяца, после чего, в зависимости от клинической ситуации, терапия препаратом Имфинзи® может быть возобновлена.

⁴ Терапию препаратом Имфинзи® следует прекратить, если нежелательная реакция не разрешится до ≤ 1 степени тяжести в течение 30 дней, или при наличии дыхательной недостаточности.

При подозрении на возникновение иммуноопосредованных нежелательных реакций необходимо провести обследование для подтверждения этиологии и исключения других причин. При развитии других иммуноопосредованных реакций, не указанных в Таблице 1, необходимо прекратить терапию препаратом Имфинзи®, если тяжесть реакции соответствует 4 степени. Если иммуноопосредованная реакция соответствует 3 степени тяжести, следует приостановить применение препарата Имфинзи®; с учетом клинической

ситуации может быть рассмотрен вопрос о прекращении терапии. Необходимо рассмотреть вопрос назначения системных глюкокортикостероидов.

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 рекомендуется (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. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

Коррекция дозы препарата Имфинзи® у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести не рекомендуется. Ограниченные данные о пациентах с нарушением функции почек тяжелой степени не позволяют сделать выводы о необходимости коррекции дозы в этой популяции пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

По данным популяционного фармакокинетического анализа, пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Препарат Имфинзи® не изучался у пациентов с нарушением функции печени средней и 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. 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 глюкозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного переворачивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл.
- 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,
- 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °С.

Введение

Раствор для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут 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® был изучен в исследовании PACIFIC (n=475) у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ, которые завершили, как минимум, 2 цикла одновременной химиолучевой терапии в период от 1 до 42 дней до включения в исследование. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (40,2% и 30,3% в группе плацебо, соответственно), инфекции верхних дыхательных путей (26,1% и 11,5% в группе плацебо, соответственно) и сыпь (21,7% и 12,0% в группе плацебо, соответственно). Наиболее частой нежелательной реакцией 3-4 степени тяжести (по Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института онкологии США, версия 4.03) была

пневмония (6,5% и 5,6% в группе плацебо, соответственно). Общая частота нежелательных реакций 3-4 степени тяжести в группе препарата Имфинзи® составила 12,8%, в группе плацебо – 9,8%.

Табличный перечень нежелательных реакций

В Таблице 2 приведена частота нежелательных реакций у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ в исследовании PACIFIC независимо от оценки исследователем причинно-следственной связи с приемом препарата. Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам. 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, отмечавшиеся у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ, получавших препарат Имфинзи® в дозе 10 мг/кг

		Частота нежелательных реакций любой степени тяжести (%)	Частота нежелательных реакций 3-4 степени тяжести (%)
Инфекционные и паразитарные заболевания			
Инфекции верхних дыхательных путей ¹	Очень часто	26,1	0,4
Пневмония ^{2,3}	Очень часто	17,1	6,5
Дентальные инфекции и инфекции мягких тканей полости рта ⁴	Часто	3,6	0
Кандидоз полости рта	Часто	3,2	0
Грипп	Часто	2,5	0
Нарушения со стороны эндокринной системы			
Гипотиреоз ⁵	Очень часто	11,6	0,2
Гипертиреоз ⁶	Часто	8,2	0

Недостаточность функции надпочечников	Нечасто	0,2	0
Сахарный диабет 1 типа	Нечасто	0,2	0,2
Гипофизит/гипопитуитаризм	Редко ⁷	< 0,1	< 0,1
Несахарный диабет	Редко ⁷	< 0,1	< 0,1
Нарушения со стороны сердца			
Миокардит	Редко ⁷	< 0,1	< 0,1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Кашель/продуктивный кашель ⁸	Очень часто	40,2	0,6
Пневмонит ²	Очень часто	12,6	1,7
Дисфония	Часто	3,8	0
Интерстициальная болезнь легких	Нечасто	0,6	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Диарея	Очень часто	18,3	0,6
Боль в животе ⁹	Очень часто	10,1	0,4
Колит ¹⁰	Часто	1,1	0,2
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Увеличение активности АСТ или АЛТ ¹¹	Часто	6,1	1,9
Гепатит ^{3,12}	Нечасто	0,6	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Сыпь ¹³	Очень часто	21,7	0,6
Зуд ¹⁴	Очень часто	12,4	0
Дерматит	Часто	1,5	0
Потливость в ночное время	Часто	2,3	0
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			
Миалгия	Часто	8,0	0,2
Миозит	Нечасто	0,4	0
Полимиозит ³	Редко ⁷	< 0,1	< 0,1

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто	4,6	0,2
Дизурия	Часто	2,3	0
Нефрит ¹⁵	Нечасто	0,4	0
Общие расстройства и реакции в месте введения			
Лихорадка	Очень часто	14,7	0,2
Периферические отеки	Часто	7,8	0
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			
Реакции, связанные с введением препарата ¹⁶	Часто	1,9	0

¹ Включает ларингит, назофарингит, паратонзиллярный абсцесс, фарингит, ринит, синусит, тонзиллит, трахеобронхит и инфекцию верхних дыхательных путей.

² Включает инфекцию легких; пневмоцистную пневмонию Йировеца; пневмонию; аденовирусную пневмонию; бактериальную пневмонию; цитомегаловирусную пневмонию; пневмонию, вызванную гемофильной палочкой; пневмонию, вызванную клебсиеллой; некротизирующую пневмонию; пневмококковую пневмонию и стрептококковую пневмонию.

³ В исследовании PACIFIC фатальный пневмонит и фатальная пневмония наблюдались с одинаковой частотой в группе препарата Имфинзи® и группе плацебо; фатальный гепатит и фатальный полимиозит были отмечены в других клинических исследованиях.

⁴ Включает гингивит, инфекцию полости рта, периодонтит, пульпит, абсцесс зуба и дентальную инфекцию.

⁵ Включает аутоиммунный гипотиреоз и гипотиреоз.

⁶ Включает гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит, подострый тиреоидит и Базедову болезнь.

⁷ Нежелательные реакции не наблюдались в исследовании PACIFIC, но наблюдались в других клинических исследованиях (n=1889).

⁸ Включает кашель и продуктивный кашель.

⁹ Включает боль в животе, боль в нижних отделах живота, боль в верхних отделах живота, боль в боковых отделах живота.

¹⁰ Включает колит, энтерит, энтероколит и проктит.

¹¹ Включает повышение активности АЛТ, АСТ, печеночных ферментов и трансаминаз.

- ¹² Включает гепатит, аутоиммунный гепатит, токсический гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение, острый гепатит и гепатотоксичность.
- ¹³ Включает эритематозную сыпь, генерализованную сыпь, макулезную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь, пустулезную сыпь, эритему, экзему и сыпь.
- ¹⁴ Включает генерализованный зуд и зуд.
- ¹⁵ Включает аутоиммунный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, нефрит, гломерулонефрит и мембранозный гломерулонефрит.
- ¹⁶ Включает реакции, связанные с инфузией, и крапивницу с датой начала в день инфузии или на следующий день.

Описание отдельных нежелательных реакций

Применение препарата Имфинзи[®] наиболее часто связано с развитием иммуноопосредованных нежелательных реакций. Эти реакции, включая тяжелые, в большинстве случаев, разрешались после назначения соответствующей терапии или отмены препарата Имфинзи[®]. Данные о приведенных ниже иммуноопосредованных нежелательных реакциях получены из объединенной базы данных 1889 пациентов, принимавших участие в исследовании PACIFIC и двух дополнительных исследованиях (мультикогортное открытое клиническое исследование у пациентов с распространенными солидными опухолями и открытое исследование у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ). В этих исследованиях препарат Имфинзи[®] применялся в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели. Рекомендации по лечению этих нежелательных реакций приведены в разделе «Особые указания».

Иммуноопосредованный пневмонит

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи[®] (n=1889 пациентов с опухолями различных типов) иммуноопосредованный пневмонит возник у 79 (4,2%) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 12 (0,6%) пациентов, 4 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента и 5 степени тяжести у 5 (0,3%) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 53 дня (диапазон 1-341 день). 45 из 79 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент), 2 пациента также получали инфликсимаб. Терапия препаратом Имфинзи[®] была отменена у 26 пациентов. Реакция разрешилась у 42 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 (10,7%), чем у других пациентов в объединенной базе данных по

безопасности (2,0%).

В исследовании PACIFIC (n=475 в группе препарата Имфинзи[®], n=234 в группе плацебо) иммуноопосредованный пневмонит развился у 51 пациента (10,7%) в группе препарата Имфинзи[®] и у 16 (6,8%) пациентов в группе плацебо, включая нежелательные реакции 3 степени тяжести у 8 (1,7%) пациентов в группе препарата Имфинзи[®] по сравнению с 6 (2,6%) пациентами в группе плацебо, и реакции 5 степени тяжести (фатальные) 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 53 дня (диапазон 1-341 день) и 55,5 дней в группе плацебо (диапазон 0-231 день). 44 из 51 пациента в группе препарата Имфинзи[®] получали терапию системными глюкокортикостероидами, включая 28 пациентов, получавших глюкокортикостероиды в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент), 2 пациента также получали инфликсимаб. В группе плацебо 11 из 16 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, включая 9 пациентов, получавших глюкокортикостероиды в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент). Реакция разрешилась у 27 пациентов в группе Имфинзи[®] и у 6 пациентов в группе плацебо.

Иммуноопосредованный гепатит

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи[®] иммуноопосредованный гепатит был отмечен у 19 (1,0%) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 11 (0,6%) пациентов и 5 степени тяжести (фатальную) у 1 (< 0,1%) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 70 дней (диапазон 15-312 дней). 13 из 19 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент). Один пациент также получал микофенолата мофетил. Терапия препаратом Имфинзи[®] была прекращена у 4 пациентов. Реакция разрешилась у 12 пациентов.

Иммуноопосредованный колит

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи[®] иммуноопосредованный колит или диарея были отмечены у 31 (1,6%) пациента, включая реакции 3 степени тяжести у 6 (0,3%) пациентов и 4 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 74 дня (диапазон 1-365 дней). 16 из 31 пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент). Один пациент также

получал инфликсимаб. Терапия препаратом Имфинзи® была прекращена у 8 пациентов. Реакция разрешилась у 23 пациентов.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Гипотиреоз

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® иммуноопосредованный гипотиреоз был отмечен у 137 (7,3%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 85 дней (диапазон 9-378 дней). 134 из 137 пациентов получали гормонозаместительную терапию, 2 пациента – терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент) по поводу гипотиреоза с последующим назначением гормонозаместительной терапии. Случаев прекращения терапии препаратом Имфинзи® из-за гипотиреоза не было.

Гипертиреоз

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® иммуноопосредованный гипертиреоз был отмечен у 34 (1,8%) пациентов. Реакций 3 и 4 степени тяжести отмечено не было. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 41 день (диапазон 14-195 дней). 26 из 34 пациентов получали специфическую терапию (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил или бета-адреноблокаторы), 12 пациентам был назначен тироксин при переходе гипертиреоза в гипотиреоз, 12 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, и 3 из 12 пациентов – терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент). Случаев прекращения терапии препаратом Имфинзи® из-за гипертиреоза не было. У 8 пациентов развился гипотиреоз в исходе гипертиреоза.

Недостаточность функции надпочечников

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников была отмечена у 7 (0,4%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 пациента (< 0,1%). Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 141 день (диапазон 70-265 дней). Все 7 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, при этом 2 пациента – терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент). Случаев прекращения терапии препаратом Имфинзи® из-за недостаточности функции надпочечников не было. Явление разрешилось у 1 пациента.

Сахарный диабет 1 типа

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® сахарный диабет 1

типа развился у 1 (< 0,1%) пациента (3 степень тяжести). Терапия препаратом Имфинзи® была прекращена из-за развития сахарного диабета 1 типа. Время до начала реакции составило 42 дня. Пациент получал инсулинотерапию.

Гипофизит/гипопитуитаризм

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® иммуноопосредованный гипопитуитаризм был отмечен у 1 (< 0,1%) пациента (3 степень тяжести). Этот пациент получал терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент) без прекращения терапии препаратом Имфинзи®.

Иммуноопосредованный нефрит

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® иммуноопосредованный нефрит был отмечен у 3 (0,2%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 пациента (< 0,1%). Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 95 дней (диапазон 28-239 дней). 2 (0,1%) пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент). Терапия препаратом Имфинзи® была прекращена у всех 3 пациентов. Явление разрешилось у 2 пациентов.

Иммуноопосредованная сыпь

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® иммуноопосредованная сыпь или дерматит были отмечены у 30 (1,6%) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 7 (0,4%) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 74 дня (диапазон 1-365 дней). 11 из 30 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент). Терапия препаратом Имфинзи® была прекращена у 2 пациентов. Явление разрешилось у 18 пациентов.

Реакции, связанные с введением препарата

В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® реакции, связанные с введением препарата, были отмечены у 35 (1,9%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 5 (0,3%) пациентов.

Изменения лабораторных показателей

В исследовании PACIFIC отклонения лабораторных показателей по сравнению с

исходными значениями в группе дурвалумаба были отмечены у следующей пропорции пациентов: увеличение активности АЛТ у 38,5% пациентов (все степени тяжести) и у 2,3% пациентов (3-4 степени тяжести); увеличение активности АСТ у 36,0% пациентов (все степени тяжести) и у 2,8% пациентов (3-4 степени тяжести); увеличение концентрации креатинина у 16,3% (все степени тяжести); увеличение концентрации тиреотропного гормона выше ВГН и выше исходного значения у 26,5% пациентов (все степени тяжести); снижение концентрации тиреотропного гормона ниже нижней границы нормы и ниже исходного значения у 31,9% пациентов (все степени тяжести).

Образование антител

Из 1570 пациентов, получавших препарат Имфинзи® в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели, у 2,9% (45/1570) были обнаружены антитела к дурвалумабу на фоне терапии. Нейтрализующие антитела были выявлены у 0,5% пациентов (8/1570). Наличие антител не оказывало клинического значимого влияния на безопасность препарата. Влияние наличия антител на эффективность не было оценено из-за ограниченного количества пациентов. По данным популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов с наличием антител к дурвалумабу ожидается некоторое снижение экспозиции, однако снижение экспозиции менее чем на 30% по сравнению с ее типичным значением не считается клинически значимым.

Пациенты пожилого возраста

В целом, данные по безопасности не отличались у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) и пациентов более молодого возраста. Данные о пациентах с НМРЛ в возрасте 75 лет и старше ограничены.

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

Применение системных глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов 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 иммуносупрессанты могут применяться после начала терапии дурвалумабом для лечения иммуноопосредованных нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»).

Формальных исследований лекарственных взаимодействий дурвалумаба не проводилось. Поскольку основными путями метаболизма дурвалумаба являются протеиновый катаболизм с участием ретикулоэндотелиальной системы и мишень-опосредованный клиренс, взаимодействий с другими лекарственными препаратами на уровне метаболизма не ожидается.

Особые указания

В разделе «Способ применения и дозы» (Таблица 1) приведены рекомендации по изменению режима терапии препаратом Имфинзи® при иммуноопосредованных нежелательных реакциях и их терапии. В случаях, когда иммуноопосредованные нежелательные реакции не поддаются коррекции высокими дозами системных глюкокортикостероидов, может быть рассмотрена возможность назначения других системных иммуносупрессантов.

Иммуноопосредованный пневмонит

Иммуноопосредованный пневмонит, или интерстициальная болезнь легких, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи® (см. раздел «Побочное действие»).

Необходимо контролировать появление признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит проводят рентгенологическое исследование; рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе «Способ применения и дозы».

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 иммуноопосредованный 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

Иммуноопосредованный колит или диарея, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался 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

Гипотиреоз

Иммуноопосредованный гипотиреоз отмечался 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».

Гипертиреоз

Иммуноопосредованный гипертиреоз отмечался 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».

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».

Сахарный диабет 1 типа

Сахарный диабет 1 типа 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».

Гипофизит/гипопитуитаризм

Иммуноопосредованный гипофизит/гипопитуитаризм отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гипофизита. 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

Иммуноопосредованная сыпь или дерматит, требующая применения системных глюкокортикостероидов и не имеющая альтернативной причины, отмечалась 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».

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». У пациентов, получавших препарат Имфинзи® в монотерапии в клинических исследованиях (n=1889), были отмечены следующие иммуноопосредованные нежелательные реакции: миокардит (< 0,1%) и миозит (0,2%). Полимиозит с летальным исходом (< 0,1%) был зарегистрирован в продолжающемся клиническом исследовании.

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»).

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, указанного на упаковке.

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), упаковщик (вторичная (потребительская) 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

Выпускающий контроль качества

АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП

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

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

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

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

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

АстраЗенека Фармасьютикалз

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

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

Имфинзи – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2018-2019