

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «28» 04 2023 г.  
№N062838 (120 мг)  
№N062839 (500 мг)

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА,**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Имфинзи, 120 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий  
Имфинзи, 500 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

#### 2.1 Общее описание

Дурвалумаб

#### 2.2 Качественный и количественный состав

##### Имфинзи, 120 мг

Один флакон содержит

*активное вещество* - дурвалумаб 120 мг.

##### Имфинзи, 500 мг

Один флакон содержит

*активное вещество* - дурвалумаб 500 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1 настоящего документа.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до слегка желтого цвета, свободный от видимых механических включений. Может содержать небольшое количество полупрозрачных или от белого до почти белого цвета частиц.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1. Показания к применению**

Препарат Имфинзи показан

- для лечения местнораспространенного, неоперабельного немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) III стадии у взрослых пациентов, у которых заболевание не прогрессирует после химиотерапии платиносодержащими препаратами и лучевой терапии
- в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого (рМРЛ) в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином.
- в комбинации с гемцитабином и цисплатином для лечения местнораспространенного или метастатического рака желчевыводящих путей (РЖВП) у взрослых пациентов.

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

### Режим дозирования

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

Рекомендуемая доза препарата Имфинзи зависит от показания к применению, как представлено в таблице 1.

Имфинзи вводится в виде внутривенной инфузии в течение 60 минут.

**Таблица 1. Рекомендуемая дозировка препарата Имфинзи**

Показание к применению	Рекомендуемая дозировка препарата Имфинзи	Продолжительность терапии
III стадия неоперабельного НМРЛ	10 мг/кг каждые 2 недели или 1500 мг каждые 4 недели <sup>a</sup>	До прогрессирования заболевания или появления недопустимой токсичности, или максимум 12 месяцев
pMPL	1500 мг <sup>b</sup> в сочетании с химиотерапией <sup>d, e</sup> каждые 3 недели (21 день) в течение 4 циклов, с последующим переходом на 1500 мг каждые 4 недели в качестве монотерапии	До прогрессирования заболевания или появления недопустимой токсичности
РЖВП	1500 мг <sup>c</sup> в сочетании с химиотерапией <sup>d, e</sup> каждые 3 недели (21 день), с последующим переходом на 1500 мг каждые 4 недели в качестве монотерапии	До прогрессирования заболевания или появления недопустимой токсичности

<sup>a</sup> Пациенты с массой тела 30 кг или менее должны получать дозу в зависимости от веса, эквивалентную препарату Имфинзи 10 мг/кг каждые 2 недели или 20 мг/кг каждые 4 недели в качестве монотерапии до тех пор, пока вес не увеличится до более 30 кг.

<sup>b</sup> Пациенты с массой тела 30 кг или менее должны получать дозировку основанную на весе, эквивалентную препарату Имфинзи в дозе 20 мг/кг в сочетании с химиотерапией каждые 3 недели (21 день) в течение 4 циклов, а затем в дозе 20 мг/кг каждые 4 недели в качестве монотерапии, пока вес не превысит 30 кг.

<sup>c</sup> Пациенты с массой тела 30 кг и менее должны получать дозировку основанную на весе, эквивалентную препарату Имфинзи в дозе 20 мг/кг в сочетании с химиотерапией каждые 3 недели (21 день), а затем в дозе 20 мг/кг каждые 4 недели в качестве монотерапии, пока вес не превысит 30 кг.

<sup>d</sup> Препарат Имфинзи следует вводить перед химиотерапией, если дни их введения совпадают.

<sup>e</sup> Когда препарат Имфинзи назначен в сочетании с химиотерапией, для получения информации о рекомендуемом дозировании обратитесь к инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов, вводимых в сочетании с препаратом Имфинзи.

Клинически стабильным пациентам с начальными признаками прогрессирования заболевания следует продолжать получать курс лечения до подтверждения прогрессирования заболевания.

Снижение или увеличение дозы препарата Имфинзи не рекомендуется. Следует приостановить введение препарата Имфинзи в случае тяжелых (3 степень) иммуноопосредованных нежелательных реакциях. Следует полностью отменить применение препарата Имфинзи в случае опасных для жизни (4 степень) иммуноопосредованных нежелательных реакций, рецидивирующих тяжелых (3 степень) иммуноопосредованных реакций, требующих системного иммуносупрессивного

лечения, или неспособности снизить дозу кортикостероидов до 10 мг или менее преднизолона или эквивалентного препарата в день в течение 12 недель после начала приема кортикостероидов.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции, требующие коррекции, представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Рекомендованное изменение терапии препаратом Имфинзи в случае нежелательных реакций**

Нежелательные реакции	Степень тяжести <sup>a</sup>	Изменение терапии препаратом Имфинзи	Терапия кортикостероидами, если не указано иное <sup>b</sup>
Иммуноопосредованный пневмонит/интерстициальное заболевание легких	Степень 2	Приостановка введения <sup>c</sup>	Инициировать преднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день или эквивалентный препарат с последующим снижением дозы
	Степень 3 или 4	Полная отмена препарата	
Иммуноопосредованный гепатит	АЛТ или АСТ в 3-5 раз превышает верхнюю границу нормы (ВГН) и/или общий билирубин в 1.5-3 раза превышает ВГН	Приостановка введения <sup>c</sup>	Инициировать преднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день или эквивалентный препарат с последующим снижением дозы
	АЛТ или АСТ в 5 - 10 раз превышает ВГН		
	Одновременное повышение АЛТ или АСТ в 3 от ВГН и общий билирубин в 2 и более раз превышает ВГН <sup>d</sup>	Полная отмена препарата	
Иммуноопосредованный гепатит у пациентов с вторичным опухолевым поражением печени с	АЛТ или АСТ в 2.5- 5 раз превышает исходное	Приостановка введения <sup>c</sup>	Инициировать преднизолон в дозе от 2 мг/кг/день или эквивалентный

аномальными исходными показателями <sup>e</sup>	значение и в 20 раз ниже ВГН		препарат с последующим снижением дозы
	АЛТ или АСТ в 5-7 раз превышает исходное значение и в 20 раз ниже ВГН или одновременное повышение АЛТ или АСТ в 2.5-5 раз НГН от исходного значения и снижение в 20 раз ВГН и повышение общего билирубина в 1.5 - <2 раза от ВГН <sup>d</sup>	Приостановка введения дурвалумаба	
	АЛТ или АСТ в 7 раз выше исходного значения или в 20 раз ниже ВГН в зависимости от того, что наступит раньше, или билирубин в 3 раза выше ВГН	Полная отмена препарата	
Иммуноопосредованные колит или диарея	Степень 2	Приостановка введения <sup>c</sup>	Инициировать преднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день или эквивалентный препарат с последующим снижением дозы
	Степень 3	Приостановка введения <sup>c</sup>	
	Степень 4	Полная отмена препарата	
	Перфорация кишечника ЛЮБОЙ степени	Полная отмена препарата	Немедленно обратиться к хирургу при подозрении на перфорацию кишечника.
Иммуноопосредованные гипертиреоз, тиреоидит	Степень 2–4	Приостановка введения до клинической стабилизации состояния	Симптоматическое лечение
Иммуноопосредованный гипотиреоз	Степень 2–4	Изменение терапии не требуется	Инициировать заместительную гормональную

			терапию щитовидной железы в соответствии с клиническими показаниями
Иммуноопосредованная недостаточность надпочечников, гипопизит/ гипопитуитаризм	Степень 2–4	Приостановка введения до клинической стабилизации состояния	Инициировать преднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день или эквивалентный препарат с последующим снижением дозы и заместительную гормональную терапию в соответствии с клиническими показаниями
Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа	Степень 2–4	Изменение терапии не требуется	Инициировать лечение инсулином в соответствии с клиническими показаниями
Иммуноопосредованный нефрит	Степень 2 сывороточный креатинин в 1.5–3 раза превышает ВГН или исходный уровень	Приостановка введения <sup>с</sup>	Инициировать преднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день или эквивалентный препарат с последующим снижением дозы
	Степень 3 Сывороточный креатинин в 3 и более раза превышает исходный уровень или в 3-6 раз превышает ВГН;	Полная отмена препарата	
	Степень 4 сывороточный креатинин в 6 раз и более превышает ВГН		
Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид)	Степень 2 в течение более 1 недели или Степень 3	Приостановка введения <sup>с</sup>	Инициировать преднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день или эквивалентный препарат с последующим снижением дозы
	Степень 4	Полная отмена препарата	

Иммуноопосредованный миокардит	Степень 2-4	Полная отмена препарата	Инициировать преднизолон в дозе от 2 до 4 мг/кг/день или эквивалентный препарат с последующим снижением дозы
Иммуноопосредованный миозит/полимиозит	Степень 2 или 3	Приостановка введения <sup>c, g</sup>	Инициировать преднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день или эквивалентный препарат с последующим снижением дозы
	Степень 4	Полная отмена препарата	
Инфузионные реакции	Степень 1 или 2	Необходимо прервать или замедлить скорость инфузии	Рассмотрение возможности премедикации для профилактики последующих реакций, связанных с инфузией
	Степень 3 или 4	Полная отмена препарата	Лечение тяжелых инфузионных реакций следует проводить в соответствии с установленными стандартами лечения, соответствующими рекомендациями по клинической практике и/или рекомендациями клинических обществ
Иммуноопосредованная миастения гравис	Степень 2-4	Полная отмена препарата	Инициировать преднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день или эквивалентный препарат с последующим снижением дозы
Иммуноопосредованный энцефалит	Степень 2-4	Полная отмена препарата	Инициировать преднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день или эквивалентный препарат с последующим снижением дозы
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции <sup>h</sup>	Степень 2 или 3	Приостановка введения <sup>c</sup>	Инициировать преднизолон в дозе от 1 мг/кг/день до 2 мг/кг/день
	Степень 4	Полная отмена препарата	

			преднизолона или эквивалентного препарата с последующим снижением дозы
--	--	--	--

- <sup>a</sup> Общие критерии терминов для нежелательных явлений, версия 4.03. АЛТ -аланинаминотрансфераза; АСТ - аспартатаминотрансфераза; ВГН - верхняя граница нормы;
- <sup>b</sup> После снижения тяжести нежелательных явлений до  $\leq 1$  степени необходимо начать постепенное уменьшение дозы кортикостероидов и продолжать его в течение не менее 1 месяца. Рассмотреть возможность увеличения дозы кортикостероидов и/или применение дополнительных системных иммунодепрессантов, если отмечается усиление нежелательных реакций или улучшение не наблюдается.
- <sup>c</sup> После приостановки лечения введение препарата Имфинзи может быть возобновлено в течение 12 недель, если нежелательные реакции снизились до  $\leq 1$  степени и доза кортикостероида была снижена до  $\leq 10$  мг в день преднизолона или эквивалентного препарата. Лечение препаратом Имфинзи следует полностью отменить при повторном развитии нежелательных реакций 3 степени, если применимо.
- <sup>d</sup> Для пациентов с альтернативной причиной рекомендуется следовать рекомендациям по повышению уровня АСТ или АЛТ без одновременного повышения уровня билирубина.
- <sup>e</sup> Если АСТ и АЛТ меньше или равны ВГН на исходном уровне у пациентов с поражением печени, следует приостановить или полностью отменить дурвалумаб на основании рекомендаций для гепатита без поражения печени.
- <sup>f</sup> Если в течение 2-3 дней, несмотря на прием кортикостероидов, не наступило улучшение, необходимо немедленно инициировать дополнительную иммуносупрессивную терапию. После исчезновения симптомов (уровень 0) следует начать снижение дозы кортикостероидов и продолжать его в течение минимум 1 месяца, после чего терапию препаратом Имфинзи можно возобновить на основании клинической оценки состояния пациента.
- <sup>g</sup> Окончательно отменить терапию препаратом Имфинзи, если нежелательная реакция не снижается до  $< 1$  степени в течение 30 дней или если есть признаки дыхательной недостаточности.
- <sup>h</sup> Включает иммунную тромбоцитопению и панкреатит.

При возникновении неиммуноопосредованных нежелательных реакций 2 и 3 степени следует приостановить прием препарата Имфинзи до улучшения тяжести реакций до  $\leq 1$  степени или до исходного уровня. Лечение препаратом необходимо полностью прекратить при развитии нежелательных реакций 4 степени (за исключением отклонений лабораторных показателей от нормы 4 степени, в отношении которых принятие решения о прекращении приема должно основываться на сопутствующих клинических признаках/симптомах и клинической оценке).

## Особые группы пациентов

### *Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет коррекция дозы не требуется. Данные, полученные у пациентов в возрасте 75 лет и старше, ограничены.

### *Почечная недостаточность*

Коррекция дозы препарата Имфинзи для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью не требуется.

Данные, полученные у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, слишком ограничены для формулирования выводов по данной группе пациентов.

### *Печеночная недостаточность*

Данные, полученные у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени ограничены. Вследствие незначительного вовлечения печеночных процессов в клиренс дурвалумаба коррекция дозы препарата Имфинзи не требуется у пациентов с нарушением функции печени.

### *Применение в педиатрии*

Безопасность и эффективность препарата Имфинзи у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлена.

## Способ применения

### *Введение инфузионного раствора*

Следует вводить раствор посредством в/в инфузии в течение 60 мин.

### *Приготовление инфузионного раствора*

Препарат Имфинзи производится в виде концентрата, помещенного в однодозовый флакон, не содержит никаких дополнительных консервантов. Приготовление инфузионного раствора должно осуществляться в строго асептических условиях.

- Препарат следует защищать от прямого солнечного света, не замораживать и не встряхивать.
- Как и любые другие препараты для парентерального применения, раствор следует визуально осмотреть для выявления видимых частиц и изменения цвета. Препарат Имфинзи представляет собой прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до слегка желтого цвета, свободный от видимых механических включений. Может содержать небольшое количество полупрозрачных или от белого до почти белого цвета частиц. Если отмечаются видимые механические частицы или раствор мутный, препарат не пригоден для применения и флакон необходимо утилизировать. Не встряхивайте флакон.
- Перед применением температуру раствора необходимо довести до комнатной.
- Необходимый объем препарата Имфинзи следует набрать из флакона и поместить во флакон или пакет для в/в вливаний, содержащий 0.9% раствор натрия хлорида для инъекций, или 5% раствор глюкозы для инъекций. Осторожно перемешать разведенный раствор слегка переворачивая. Конечная концентрация разведенного раствора должна составлять от 1 мг/мл до 15 мг/мл. Не замораживайте и не встряхивайте приготовленный раствор.
- Утилизируйте неиспользованную часть концентрата, оставшуюся во флаконе препарата.
- Имеются данные о химической и физической стабильности приготовленного раствора до 30 дней при температуре от +2°C до +8°C и до 24 часов при комнатной температуре (до +25°C) с момента приготовления.  
С точки зрения микробиологической чистоты, готовый раствор следует использовать немедленно. В случае невозможности немедленного использования, время и условия хранения приготовленного инфузионного раствора являются ответственностью медицинского персонала, производящего приготовление раствора для инфузий, и не должны превышать более 24 ч при температуре от +2°C до +8°C, или 12 ч при комнатной температуре не выше +25°C в случае, если разведение было проведено в неконтролируемых асептических условиях. **НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ ИНФУЗИОННЫЙ РАСТВОР!**
- *Введение инфузионного раствора*
- Инфузионный раствор вводят в/в в течение 60 минут через систему для в/в введения (катетер), с использованием стерильного, апиrogenного, с низким связыванием белка фильтра с диаметром пор 0.2 или 0.22 микрон, встроенного или присоединяемого в инфузионную систему.
- Не вводить одновременно другие лекарственные препараты посредством того же в/в катетера.
- Следует выбросить флакон с неиспользованными остатками препарата, поскольку препарат не содержит консервантов.
- Раствор, оставшийся после введения, дальнейшему применению не подлежит, и его необходимо утилизировать согласно официальным местным требованиям.

### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата



#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### *Иммуноопосредованные нежелательные явления*

##### *Иммуноопосредованный пневмонит*

Иммуноопосредованный пневмонит и интерстициальное заболевание легких развивались у пациентов, получавших препарат Имфинзи.

Необходимо контролировать состояние пациентов на наличие признаков и симптомов пневмонита. Подозрение на пневмонит должно быть подтверждено рентгенологическим исследованием, исключая другие инфекционные заболевания и связанные с ними этиологии. Лечение следует проводить согласно рекомендациям, отмеченным в Таблице 2.

##### *Пневмонит и лучевой пневмонит*

У пациентов, получающих лучевую терапию легких, часто наблюдается лучевой пневмонит, при этом клиническая картина пневмонита и лучевого пневмонита очень схожа. В исследовании PACIFIC у пациентов, которые завершили лечение сопутствующей химиолучевой терапией в течение от 1 до 42 дней до начала исследования, пневмониты, как иммуноопосредованный, так и лучевой, наблюдались у пациентов, получавших препарат Имфинзи. Пневмонит или лучевой пневмонит наблюдался у 161 пациента (33.9 %) в группе, получавшей препарат Имфинзи, и у 58 пациентов (24.8 %) в группе получавшей плацебо; в том числе данное нежелательное явление 3 степени было у 16 пациентов (3.4 %), получавших препарат Имфинзи по сравнению с 7 пациентами (3.0 %), получавшими плацебо и 5 степени у 5 пациентов (1.1 %), получавших препарат Имфинзи по сравнению с 4 пациентами (1.7 %), получавшими плацебо. Среднее время до начала пневмонита в группе, получавшей препарат Имфинзи, составляло 55 дней (диапазон 1 - 406 дней) по сравнению с 55 днями (диапазон 1 - 255 дней) в группе применения плацебо.

##### *Иммуноопосредованный гепатит*

Иммуноопосредованный гепатит, требующий использования системных кортикостероидов и не имеющий четкой альтернативной этиологии, может наблюдаться при терапии препаратом Имфинзи. Во время терапии необходимо контролировать изменение функции печени (в начале курса лечения, периодически во время лечения и по результатам клинической оценки) и симптомы гепатита.

Лечение иммуноопосредованного гепатита следует проводить в соответствии с рекомендациями, приведенными в Таблице 2.

##### *Иммуноопосредованный колит*

Иммуноопосредованный колит или диарея требующие использования системных кортикостероидов и не имеющие четкой альтернативной этиологии могут развиваться у пациентов, получающих препарат Имфинзи. Во время терапии необходимо контролировать наличие признаков и симптомов колита и при их появлении инициировать лечение как рекомендовано в Таблице 2.

##### *Иммуноопосредованные эндокринопатии*

При терапии препаратом Имфинзи у пациентов могут развиваться тяжелые эндокринопатии, гипопизит/ гипопитуитаризм, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, недостаточность надпочечников, гипотиреоз и гипертиреоз.

##### *Иммуноопосредованный гипотиреоз/ гипертиреоз/ тиреоидит*

Иммуноопосредованные гипотиреоз, гипертиреоз и тиреоидиты могут развиваться во время лечения препаратом Имфинзи. Необходимо контролировать состояние пациентов на наличие изменений в функции щитовидной железы (в начале терапии, периодически во время терапии и по показаниям) и на наличие клинических признаков и симптомов нарушений функции щитовидной железы, а при выявлении соответствующих признаков инициировать лечение как рекомендовано в Таблице 2.

##### *Иммуноопосредованная недостаточность надпочечников*

Иммуноопосредованная недостаточность надпочечников может развиваться у пациентов, получающих препарат. Во время терапии необходимо контролировать пациентов на наличие клинических признаков и симптомов недостаточности коры надпочечников и при выявлении таковых инициировать лечение как рекомендовано в Таблице 2.

#### *Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа*

Развитие иммуноопосредованного сахарного диабета 1 типа, который может проявляться развитием диабетического кетоацидоза, может наблюдаться у пациентов, получающих препарат Имфинзи. Необходимо контролировать состояние пациентов для выявления гипергликемии, признаков или симптомов диабета. При развитии диабета 1 типа следует назначить терапию как рекомендовано в Таблице 2.

#### *Иммуноопосредованный гипофизит/гипопитуитаризм*

При терапии препаратом Имфинзи у пациентов может развиваться иммуноопосредованный гипофизит. Необходимо контролировать состояние пациентов на наличие признаков и симптомов гипофизита, включая развитие гипопитуитаризма и вторичной недостаточности надпочечников. Необходимо рассмотреть вопрос о назначении кортикостероидной терапии для лечения надпочечниковой недостаточности и заместительной гормональной терапии в случае клинической необходимости согласно рекомендациям в Таблице 2. Следует контролировать функцию гипофиза и уровни гормонов для обеспечения правильной гормонозаместительной терапии.

#### *Иммуноопосредованный нефрит*

При терапии препаратом Имфинзи возможно развитие иммуноопосредованного нефрита. Необходимо контролировать состояние пациентов для выявления изменений функции почек и других причин дисфункции почек до начала терапии и периодически во время терапии Имфинзи и при выявлении соответствующих симптомов инициировать лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в Таблице 2.

#### *Иммуноопосредованная сыпь*

Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид), требующие использования системных кортикостероидов и не имеющие четкой альтернативной этиологии возникали у пациентов, получавших препарат Имфинзи. Необходимо проводить мониторинг для выяснения этиологии заболевания и исключить другие причины, а также контролировать состояние пациентов на выявление симптомов сыпи и дерматита. Такие явления как буллезный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз встречались при применении других лекарственных препаратов данной группы. При выявлении соответствующих симптомов необходимо инициировать лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в Таблице 2. Имфинзи может вызвать иммуноопосредованную сыпь.

#### *Иммуноопосредованный миокардит*

Иммуноопосредованный миокардит, который может привести к летальному исходу, возникал у пациентов, получавших Имфинзи. Необходимо тщательно контролировать пациентов на наличие признаков и симптомов иммуноопосредованного миокардита и, в случае выявления соответствующих симптомов необходимо инициировать лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 2.

#### *Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции*

Принимая во внимание механизм действия препарата Имфинзи, могут возникнуть другие потенциальные иммуноопосредованные нежелательные реакции. Сообщалось о следующих, связанных с иммунной системой нежелательных реакциях: миастения гравис, миозит, полимиозит, иммунная тромбоцитопения, панкреатит и энцефалит. Необходимо проводить мониторинг пациентов на выявление признаков и симптомов нежелательных явлений и при их появлении, инициировать лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в Таблице 2.

#### *Инфузионные реакции*

У пациентов, получавших препарат Имфинзи, сообщалось о развитии инфузионных реакций. При развитии инфузионных реакций следует прекратить инфузию и дальнейшее лечение следует проводить согласно рекомендациям, отмеченным в Таблице 2.

#### *Детский и подростковый возраст*

Безопасность и эффективность дурвалумаба у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлена.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

В настоящее время недостаточно данных по лекарственному взаимодействию с дурвалумабом.

Дурвалумаб выводится из циркуляции посредством катаболизма белков через ретикуло-эндотелиальную систему или мишень-опосредованное распределение, поэтому метаболические лекарственные взаимодействия не ожидаются.

Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммунодепрессантов перед началом курса дурвалумабом, за исключением физиологической дозы системных кортикостероидов ( $\leq 10$  мг/день преднизолона или эквивалентного препарата), из-за их потенциального негативного воздействия на фармакодинамическую активность и эффективность дурвалумаба. Однако, системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты могут использоваться после начала приема дурвалумаба для устранения иммуноопосредованных нежелательных реакций.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### *Женщины репродуктивного возраста*

Основываясь на механизме действия дурвалумаба и данных исследований на животных, Имфинзи может причинить вред плоду при введении беременной женщине. Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными средствами контрацепции во время лечения дурвалумабом и минимум 3 месяца после принятия последней дозы препарата.

##### *Беременность*

Данные по применению дурвалумаба у беременных женщин отсутствуют.

В исследованиях влияния на репродуктивную систему животных введение дурвалумаба беременным обезьянам циномоглус с момента подтверждения беременности до родов при уровнях воздействия, примерно в 22 раза превышающих наблюдаемые при клинической дозе 10 мг/кг дурвалумаба (на основе AUC), приводило к увеличению частоты преждевременных родов, потери плода и преждевременной смерти новорожденных. Основываясь на механизме действия, дурвалумаб может оказывать влияние на сохранение беременности и может причинить вред плоду при назначении беременной женщине. Известно, что человеческий IgG1 проникает через плацентарный барьер. Применение дурвалумаба не рекомендуется во время беременности и женщинам репродуктивного возраста, не применяющим эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 3 месяцев после последней дозы. Перед началом лечения препаратом Имфинзи рекомендуется проверить и исключить наличие беременности у женщин репродуктивного возраста.

##### *Кормление грудью*

Неизвестно, выделяется ли дурвалумаб в грудное молоко, его всасывании и воздействии на получающего грудное молоко ребенка или о влиянии на лактацию. Человеческий IgG выделяется в грудное молоко. В исследованиях влияния на репродуктивную систему животных введение дурвалумаба беременным обезьянам циномоглус сопровождалось низким уровнем зависимой от дозы экскреции в грудное молоко. Из-за потенциальной возможности нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании,

кормящим женщинам не рекомендуется кормить грудью во время лечения дурвалумабом и не менее 3 месяцев после введения последней дозы.

#### *Фертильность*

Отсутствуют данные влияния дурвалумаба на фертильность.

Рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Имфинзи и в течение не менее 3 месяцев после приема последней дозы препарата для женщин репродуктивного возраста.

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

Дурвалумаб не влияет или влияет незначительно на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### *Резюме профиля безопасности*

Данные, описанные в этом разделе, получены в ходе следующих исследований препарата Имфинзи:

- Исследование PACIFIC - рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены пациенты с НМРЛ III стадии (немелкоклеточный рак легкого)
- Исследование 1108 - открытое неконтролируемое многокогортное исследование, в которое были включены пациенты с солидными опухолями, и дополнительное открытое неконтролируемое исследование, включающее пациентов с метастатическим раком легкого, при котором показание к применению дурвалумаба еще не утверждено.
- Исследование CASPIAN - комбинированное с химиотерапией рандомизированное открытое исследование у пациентов с рМРЛ (распространенный мелкоклеточный рак легкого).
- Исследование TOPAZ-1 - комбинированное с химиотерапией, рандомизированное, двойное слепое исследование у пациентов с РЖВП (Рак желчевыводящих путей).

##### *Общее резюме нежелательных реакций*

Безопасность монотерапии препаратом Имфинзи основана на объединенных данных 3006 пациентов из 9 исследований по нескольким типам опухолей.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (21.5 %), диарея (16.3 %) и сыпь (16.0 %).

##### *Перечень нежелательных реакций в виде таблицы*

В таблице 3 перечислены случаи возникновения нежелательных реакций в наборе данных по безопасности при монотерапии. Нежелательные реакции на лекарственный препарат перечислены в соответствии с классом систем органов в MedDRA. В пределах каждого класса систем органов нежелательные реакции на лекарственный препарат представлены по убыванию частоты. В каждой группе частот нежелательные реакции на лекарственный препарат представлены в порядке уменьшения серьезности. Помимо этого, соответствующая категория частот для каждой нежелательной лекарственной реакции (НЛР основана на соглашении CIOMS III и определяется как: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10\ 000$ ); частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

#### **Таблица 3. Нежелательные реакции у пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи**

Класс системы органов	Нежелательная реакция	Частота любой степени		Частота 3–4 степени	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель/продуктивный кашель	Очень часто	646 (21.5 %)	Нечасто	11 (0.4 %)
	Пневмонит <sup>a</sup>	Часто	114 (3.8 %)	Нечасто	26 (0.9 %)
	Дисфония	Часто	93 (3.1 %)	Редко	2 (< 0.1 %)
	Интерстициальное заболевание легких	Нечасто	18 (0.6 %)	Нечасто	4 (0.1 %)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровней аспартатамино-трансферазы или аланинамино-трансферазы <sup>a, b</sup>	Часто	244 (8.1 %)	Часто	69 (2.3 %)
	Гепатит <sup>a, c</sup>	Нечасто	25 (0.8 %)	Нечасто	12 (0.4 %)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе <sup>d</sup>	Очень часто	383 (12.7 %)	Часто	53 (1.8 %)
	Диарея	Очень часто	491 (16.3 %)	Нечасто	19 (0.6 %)
	Колит <sup>e</sup>	Нечасто	28 (0.9 %)	Нечасто	10 (0.3 %)
	Панкреатит <sup>f</sup>	Нечасто	6 (0.23%)	Нечасто	5 (0.17%)
Нарушения со стороны эндокринной системы	Гипотиреоз <sup>g</sup>	Очень часто	305 (10.1 %)	Нечасто	5 (0.2 %)
	Гипертиреоз <sup>h</sup>	Часто	137 (4.6 %)		0
	Тиреоидит <sup>i</sup>	Нечасто	23 (0.8 %)	Редко	2 (< 0.1)
	Недостаточность надпочечников	Нечасто	18 (0.6 %)	Редко	3 (< 0.1 %)
	Гипофизит/гипопитуитаризм	Редко	2 (< 0.1 %)	Редко	2 (< 0.1 %)
	Сахарный диабет 1 типа	Редко	1 (< 0.1 %)	Редко	1 (< 0.1 %)
	Несахарный диабет	Редко	1 (< 0.1 %)	Редко	1 (< 0.1 %)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Увеличение уровня креатинина в крови	Часто	105 (3.5 %)	Редко	3 (< 0.1 %)
	Дизурия	Часто	39 (1.3 %)		0

	Нефрит <sup>j</sup>	Нечасто	9 (0.3 %)	Редко	2 (< 0.1 %)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь <sup>k</sup>	Очень часто	480 (16.0 %)	Нечасто	18 (0.6 %)
	Зуд <sup>l</sup>	Очень часто	325 (10.8 %)	Редко	1 (< 0.1 %)
	Ночное потоотделение	Часто	47 (1.6 %)	Редко	1 (< 0.1 %)
	Дерматит	Нечасто	22 (0.7 %)	Редко	2 (< 0.1 %)
	Пемфигоид <sup>m</sup>	Редко	3 (< 0.1 %)		0
Нарушения со стороны сердца	Миокардит	Редко	1 (< 0.1 %)	Редко	1 (< 0.1 %)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка	Очень часто	414 (13.8 %)	Нечасто	10 (0.3 %)
	Периферический отек <sup>n</sup>	Часто	291 (9.7 %)	Нечасто	9 (0.3 %)
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции верхних дыхательных путей <sup>o</sup>	Очень часто	407 (13.5 %)	Нечасто	6 (0.2 %)
	Пневмония <sup>a, p</sup>	Часто	269 (8.9 %)	Часто	106 (3.5 %)
	Оральный кандидоз	Часто	64 (2.1 %)		0
	Инфекции зубов и мягких тканей ротовой полости <sup>q</sup>	Часто	50 (1.7 %)	Редко	1 (< 0.1 %)
	Грипп	Часто	47 (1.6 %)	Редко	2 (< 0.1 %)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия	Часто	178 (5.9 %)	Редко	2 (< 0.1 %)
	Миозит	Нечасто	6 (0.2 %)	Редко	1 (< 0.1 %)
	Полимиозит	Неизвестно <sup>q</sup>		Неизвестно <sup>q</sup>	
Нарушения со стороны нервной системы	Миастения	Неизвестно <sup>r</sup>		Неизвестно <sup>r</sup>	
	Неинфекционный энцефалит	Неизвестно <sup>u</sup>			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Иммуноопосредованная тромбоцитопения	Редко	2 (0.1%)	Редко	1 (0.1%)
Травмы, отравления и осложнения процедур	Реакции, связанные с инфузией <sup>s</sup>	Часто	49 (1.6 %)	Нечасто	5 (0.2 %)

- <sup>a</sup> В том числе с летальным исходом.
- <sup>b</sup> Включает в себя повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, печеночных ферментов и трансаминаз.
- <sup>c</sup> Включает в себя гепатит, аутоиммунный гепатит, токсический гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение, острый гепатит, гепатотоксичность и иммуноопосредованный гепатит.
- <sup>d</sup> Включает в себя боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота и боль в боку.
- <sup>e</sup> Включает в себя колит, энтерит, энтероколит и проктит.
- <sup>f</sup> Включает в себя панкреатит и острый панкреатит.
- <sup>g</sup> Включает в себя аутоиммунный гипотиреоз и гипотиреоз.
- <sup>h</sup> Включает в себя гипертиреоз и тиреотоксикоз.
- <sup>i</sup> Включает в себя аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит и подострый тиреоидит.
- <sup>j</sup> Включает в себя аутоиммунный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, нефрит, гломерулонефрит и мембранозный гломерулонефрит.
- <sup>k</sup> Включает в себя эритематозную сыпь, генерализованную сыпь, макулярную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь, пустулезную сыпь, эритему, экзему и высыпания.
- <sup>l</sup> Включает в себя генерализованный зуд и зуд.
- <sup>m</sup> Включает в себя пемфигоид, буллезный дерматит и пузырчатку. Частота, о которой сообщается из завершенных и текущих испытаний, неизвестна.
- <sup>n</sup> Включает в себя периферические отеки и периферическую отечность.
- <sup>o</sup> Включает в себя ларингит, назофарингит, перитонзиллярный абсцесс, фарингит, ринит, синусит, тонзиллит, трахеобронхит и инфекции верхних дыхательных путей.
- <sup>p</sup> Включает в себя легочную инфекцию, пневмоцистную пневмонию, пневмонию, кандидозную пневмонию, легионеллезную пневмонию, аденовирусную пневмонию, бактериальную пневмонию, цитомегаловирусную пневмонию, гемофильную пневмонию, пневмококковую пневмонию и стрептококковую пневмонию.
- <sup>q</sup> Включает в себя гингивит, оральную инфекцию, пародонтит, пульпит зуба, абсцесс зуба и инфекцию зуба.
- <sup>i</sup> Полимиозит (с летальным исходом) наблюдался у пациента, получавшего препарат Имфинзи в рамках продолжающегося спонсируемого клинического исследования за пределами объединенного набора данных: любой степени - редко, 3, 4 или 5 степени- редко.
- <sup>s</sup> Частота, о которой сообщают в клинических исследованиях, спонсируемых компанией «АстраЗенека», за пределами объединенного набора данных, является редкой, без случаев со степенью > 2.
- <sup>t</sup> Частота, о которой сообщается в текущих клинических исследованиях, спонсируемых «АстраЗенека», за пределами объединенного набора данных, является редкой и включает два случая энцефалита, один из которых был 5 степени (с летальным исходом), а другой - 2 степени.
- <sup>u</sup> Включает в себя реакцию на инфузию и крапивницу развившуюся в день введения дозы или через 1 день после введения дозы.

В таблице 4 перечислены случаи отклонения лабораторных показателей от нормы, которые зарегистрированы в наборе данных по безопасности при монотерапии препаратом Имфинзи.

**Таблица 4. Отклонения лабораторных показателей в сторону ухудшения от исходного уровня у пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи**

Отклонения лабораторных показателей	Количество пациентов (n)	Любая степень	Степень 3 или 4
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	2866	813 (28.4 %)	69 (2.4 %)
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	2858	891 (31.2 %)	102 (3.6 %)
Повышение уровня креатинина в крови	2804	642 (22.9 %)	13 (0.5 %)
Повышение ТТГ > ВГН и ≤ ВГН на исходном уровне	3006	566 (18.8 %)	Н. д.
ТТГ снизился < НГН и ≥ НГН на исходном уровне	3006	545 (18.1 %)	Н. д.

ВГН — верхняя граница нормы; НГН — нижняя граница нормы

Безопасность препарата Имфинзи в сочетании с химиотерапией основана на данных 265 пациентов, участвовавших в исследовании CASPIAN (МРЛ), и полученные данные согласуются с данными при монотерапии препаратом Имфинзи и известным профилем безопасности химиотерапии.

Безопасность препарата Имфинзи в сочетании с химиотерапией основана на данных 338 пациентов, участвовавших в исследовании TOPAZ-1 (РЖВП) и полученные данные согласуются с данными при монотерапии препаратом Имфинзи и известными профилями безопасности химиотерапии.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

Приведенные ниже данные отражают информацию о значительных нежелательных реакциях, отмеченных при монотерапии препаратом Имфинзи, в объединенном наборе данных безопасности по разным типам опухолей (n = 3006).

Рекомендации по устранению данных нежелательных реакций описаны в разделах 4.2 и 4.4.

#### Иммуноопосредованный пневмонит

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованный пневмонит наблюдался у 92 пациентов (3.1 %), в том числе реакция 3 степени была зарегистрирована у 25 пациентов (0.8 %), реакция 4 степени у 2 пациентов (< 0.1 %) и реакция 5 степени у 6 пациентов (0.2 %). Среднее время до начала реакции составило 55 дней (диапазон 2 - 785 дней). 69 из 92 пациентов получали лечение кортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день), 2 пациента также получали инфликсимаб, а 1 пациент также получал циклоспорин. Применение препарата Имфинзи было прекращено у 38 пациентов. Симптомы нежелательной реакции разрешились у 53 пациентов. Иммуноопосредованный пневмонит чаще встречался у пациентов в исследовании PACIFIC, которые завершили лечение сопутствующей химиолучевой терапией в течение от 1 до 42 дней до начала исследования (9.9 %), по сравнению с другими пациентами участвовавшими в исследовании, согласно объединенной базе данных по безопасности (1.8 %).

В исследовании PACIFIC у пациентов с НМРЛ (n = 475 в группе с терапией препаратом Имфинзи и n = 234 в группе с применением плацебо), которые завершили лечение сопутствующей химиолучевой терапией в течение от 1 до 42 дней до начала исследования, иммуноопосредованный пневмонит наблюдался у 47 пациентов (9.9 %) в группе, получавшей препарат Имфинзи и у 14 пациентов (6.0%) в группе применения плацебо, в том числе реакция 3 степени наблюдалась у 9 пациентов (1.9 %), получавших препарат Имфинзи, по сравнению с 6 пациентами (2.6 %) группы применения плацебо и реакция 5 степени у 4 пациентов (0.8 %), принимавших препарат Имфинзи, по сравнению с 3 пациентами (1.3 %), получавшими плацебо. Среднее время до начала реакции в группе, получавшей препарат Имфинзи, составило 46 дней (диапазон 2 - 342 дня) по сравнению с 57 днями (диапазон 26 - 253 дня) в группе с применением плацебо. В группе, получавшей препарат Имфинзи, 30 пациентов получали кортикостероиды в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день), а 2 пациента также получали инфликсимаб. В группе с применением плацебо 12 пациентов получали кортикостероиды в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день), а 1 пациент также получал циклофосфамид и такролимус. Устранение симптомов нежелательной реакции имело место у 29 пациентов в группе применения Имфинзи по сравнению с 6 пациентами в группе плацебо.

Частота и тяжесть иммуноопосредованного пневмонита у пациентов, не получавших химиолучевую терапию до лечения препаратом Имфинзи, были одинаковыми независимо от того, назначался ли препарат в виде монотерапии пациентам с



различными видами рака в объединенном наборе данных или пациентам с рМРЛ или РЖВП в сочетании с химиотерапией.

#### Иммуноопосредованный гепатит

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованный гепатит наблюдался у 67 пациентов (2.2 %), в том числе реакция 3 степени зарегистрирована у 35 пациентов (1.2 %), реакция 4 степени у 6 пациентов (0.2 %) и 5 степени у 4 пациентов (0.1 %). Среднее время до начала реакции составило 36 дней (диапазон 3 - 333 дня). 44 из 67 пациентов получали кортикостероиды в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день). Три пациента также получали лечение микофенолатом. Применение препарата Имфинзи было прекращено у 9 пациентов. Устранение симптомов нежелательной реакции имело место у 29 пациентов.

#### Иммуноопосредованный колит

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованный колит или диарея наблюдались у 58 пациентов (1.9 %), в том числе реакция 3 степени была у 9 пациентов (0.3 %) и 4 степени у 2 пациентов (< 0.1 %). Среднее время начала заболевания составило 70 дней (диапазон 1 - 394 дня). 38 из 58 пациентов получали кортикостероиды в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день). Один пациент также получал лечение инфликсимабом и один пациент также получал лечение микофенолатом. Применение препарата Имфинзи было прекращено у 9 пациентов. Устранение симптомов нежелательной реакции имело место у 43 пациентов.

#### Иммуноопосредованные эндокринопатии

##### Иммуноопосредованный гипотиреоз

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованный гипотиреоз наблюдался у 245 пациентов (8.2 %), в том числе реакция 3 степени зарегистрирована у 4 пациентов (0.1 %). Среднее время до начала реакции составило 85 дней (диапазон 1 - 562 дня). Из 245 пациентов 240 получали гормонозаместительную терапию, 6 пациентов получали высокие дозы кортикостероидов (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день) для лечения иммуноопосредованного гипотиреоза с последующей гормонозаместительной терапией. Ни один из пациентов не прекратил введение препарата Имфинзи из-за иммуноопосредованного гипотиреоза. Иммуноопосредованному гипотиреозу предшествовал иммуноопосредованный гипертиреоз у 20 пациентов или иммуноопосредованный тиреоидит у 3 пациентов.

##### Иммуноопосредованный гипертиреоз

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованный гипертиреоз наблюдался у 50 пациентов (1.7 %), при этом не было реакции ни 3, ни 4 степени. Среднее время до начала реакции составило 43 дня (диапазон 1 - 253 дня). 46 из 50 пациентов получали медикаментозную терапию (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, селективный антагонист кальция или бета-блокатор), 11 пациентов получали системные кортикостероиды и 4 из 11 пациентов получали лечение высокими дозами системных кортикостероидов (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день). Один пациент прекратил введение препарата Имфинзи в связи с развитием иммуноопосредованного гипертиреоза. Устранение симптомов нежелательной реакции имело место у 39 пациентов.

##### Иммуноопосредованный тиреоидит

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованный тиреоидит наблюдался у 12 пациентов (0.4 %), в том числе реакция 3 степени зарегистрирована у 2 пациентов (< 0.1 %). Среднее время до начала реакции составляло 49 дней (диапазон 14 - 106 дней). Из 12 пациентов 10 пациентов получали заместительную гормональную терапию, 1 пациент получал высокие дозы

кортикостероидов (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день). Один пациент прекратил введение препарата Имфинзи в связи с развитием иммуноопосредованного тиреоидита.

#### *Иммуноопосредованная недостаточность надпочечников*

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованная недостаточность надпочечников наблюдалась у 14 пациентов (0.5 %), в том числе реакция 3 степени зарегистрирована у 3 пациентов (< 0.1 %). Среднее время до начала заболевания составило 145,5 дня (диапазон 20 - 547 дней). Все 14 пациентов получали системные кортикостероиды; 4 из 14 пациентов получали лечение кортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день). Ни один из пациентов не прекратил введение препарата Имфинзи в связи с развитием иммуноопосредованной недостаточности надпочечников. Устранение симптомов нежелательной реакции имело место у 3 пациентов.

#### *Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа*

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа 3 степени наблюдался у 1 пациента (0.1 %). Этому пациенту потребовалась длительная инсулинотерапия и препарат Имфинзи был полностью отменен в связи с развитием иммуноопосредованного сахарного диабета 1 типа.

#### *Иммуноопосредованный гипопаратироз/гипопитуитаризм*

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованный гипопаратироз/гипопитуитаризм наблюдался у 2 пациентов (< 0.1 %) и в обоих случаях была реакция 3 степени. Время до начала реакции составляло 44 дня и 50 дней. Оба пациента получали лечение кортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день), и один пациент прекратил лечение препаратом Имфинзи в связи с развитием иммуноопосредованного гипопаратироза/гипопитуитаризма.

#### *Иммуноопосредованный нефрит*

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованный нефрит наблюдался у 14 пациентов (0.5 %), в том числе реакция 3 степени была зарегистрирована у 2 пациентов (< 0.1 %). Среднее время до начала заболевания составляло 71 день (диапазон 4 - 393 дня). 9 пациентов получали кортикостероиды в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день) и 1 пациент также получал микофенолат. Применение Имфинзи было прекращено у 5 пациентов. Устранение симптомов нежелательной реакции имело место у 8 пациентов.

#### *Иммуноопосредованная сыпь*

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид) наблюдались у 50 пациентов (1.7%), в том числе реакция 3 степени зарегистрирована у 12 пациентов (0.4 %). Среднее время до начала реакции составило 43 дня (диапазон 4 - 333 дня). 24 из 50 пациентов получали кортикостероиды в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалентного препарата в день). Применение Имфинзи было прекращено у 3 пациентов. Устранение симптомов нежелательной реакции имело место у 31 пациента.

#### *Реакции, связанные с инфузией*

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Имфинзи, реакции, связанные с инфузией возникали у 49 пациентов (1.6 %), в том числе реакция 3 степени зарегистрирована у 5 пациентов (0.2 %). При этом не было случаев реакций 4 или 5 степени.

### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных

реакциях РК.

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

<http://www.ndda.kz>.

#### **4.9. Передозировка**

В настоящее время информация о передозировке дурвалумабом отсутствует.

*Лечение:* В случае передозировки необходимо осуществлять тщательный контроль пациентов на наличие признаков и симптомов нежелательных реакций, и, незамедлительно назначать соответствующее симптоматическое лечение.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Антинеопластические препараты. Моноклональные антитела и конъюгаты антител лекарственных средств. Ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок программируемой гибели клеток 1/лиганд смерти 1). Дурвалумаб.

Код АТХ L01FF03

#### Механизм действия

Дурвалумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ), которое связывается с лигандом PD-L1 (лиганд рецептора программируемой гибели клеток 1 (PD-L1) и выборочно блокирует их взаимодействие с лигандами PD-1 и CD80 (B7.1). Экспрессия PD-L1 может быть вызвана воспалительными сигналами (например, IFN-гамма) и может быть экспрессирована как на опухолевых клетках, так и на опухолевых иммунных клетках в микроокружении опухоли. PD-L1 блокирует функцию и активацию Т-клеток посредством взаимодействия с PD-1 и CD80 (B7.1). Связываясь со своими рецепторами, PD-L1 снижает цитотоксическую активность Т-клеток, пролиферацию и выработку цитокинов.

#### Фармакодинамические эффекты

Дурвалумаб является полностью человеческим, высокоаффинным моноклональным антителом, иммуноглобулином G1 каппа (IgG1K), которое выборочно блокирует взаимодействие с лигандами PD-L1 с PD-1 и CD80 (B7.1), при этом не затрагивая взаимодействие между PD-1 и PD-L2. Дурвалумаб не индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ). Селективная блокада взаимодействий между PD-L1 и PD-1 и PD-L1 и CD80 приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа. Этот противоопухолевый ответ может привести к элиминации опухоли.

В доклинических исследованиях блокада PD-L1 приводила к увеличению активации Т-клеток и уменьшению размера опухоли.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Дозы дурвалумаба 10 мг/кг каждые 2 недели или 1500 мг каждые 4 недели оценивались в клинических исследованиях PACIFIC, CASPIAN. Основываясь на моделировании и имитации экспозиции, взаимосвязи между безопасностью и экспозицией, а также сравнительных данных между эффективностью и экспозицией, каких либо клинически значимых различий в эффективности и безопасности между дозами дурвалумаба 10 мг/кг каждые 2 недели или 1500 мг каждые 4 недели не ожидается.

*Местнораспространенный НМРЛ - исследование PACIFIC*

Эффективность препарата Имфинзи оценивалась в исследовании PACIFIC, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании с участием 713 пациентов с гистологически или цитологически подтвержденным местнораспространенным неоперабельным НМРЛ. Пациенты завершили не менее 2 циклов радикальной химиолучевой терапии препаратами платины в течение от 1 до 42 дней до начала исследования и имели показатель общего состояния по шкале ECOG от 0 до 1. 92% пациентов получили общую дозу от 54 до 66 Гр облучения. Из исследования были исключены пациенты, у которых отмечалось прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии, пациенты с активным или ранее зарегистрированным аутоиммунным заболеванием в течение 2 лет после начала исследования, пациенты с иммунодефицитом в анамнезе, с тяжелыми иммуноопосредованными нежелательными реакциями в анамнезе, с заболеваниями, требующими системной иммуносупрессии, за исключением применения системных кортикостероидов в физиологической дозе, пациенты с активным туберкулезом или гепатитом В или С, или ВИЧ-позитивные пациенты, и пациенты, получавших живую ослабленную вакцину в течение 30 дней до или после начала применения препарата Имфинзи. Пациенты были рандомизированы 2:1 для получения 10 мг/кг препарата Имфинзи (n = 476) или получения 10 мг/кг плацебо (n = 237), вводимых посредством внутривенной инфузии каждые 2 недели на срок до 12 месяцев или до возникновения неприемлемой токсичности или подтвержденного прогрессирования заболевания. Рандомизация была стратифицирована по полу, возрасту (< 65 лет против ≥ 65 лет) и статусу курения (курящий или некурящий). Пациентам с контролем заболевания в течение 12 месяцев была предоставлена возможность повторного лечения после прогрессирования заболевания. Оценка опухолей проводилась каждые 8 недель в течение первых 12 месяцев, а затем каждые 12 недель.

Демографические характеристики и характеристики исходного уровня заболевания были хорошо сбалансированы между группами исследования. Исходная демографическая ситуация общей популяции пациентов, вошедших в исследование была следующей: мужчины - 70 %, возраст - ≥ 65 лет (45%), представители европеоидной расы - 69 %, монголоидной расы - 27 %, другие - 4 %, курящие - 16 %, курящие в прошлом 75 %, никогда не курившие - 9 %, показатель общего состояния по шкале ВОЗ/ECOG 0 - 49 %, показатель общего состояния по шкале ВОЗ/ECOG 1 - 51 %.

Характеристики заболевания были следующими: стадия IIIA (53 %), стадия IIIB (45 %), гистологические подгруппы с плоскоклеточным раком (46 %), неплоскоклеточным раком (54 %), экспрессией PD-L1 TC > 25 % (22 %), экспрессией PD-L1 TC < 25 % (41 %). Статус PD-L1 был ретроспективно проанализирован у 451 пациента с доступными образцами, взятыми до проведения сопутствующей химиолучевой терапии. Двумя основными конечными точками исследования были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) при применении препарата Имфинзи по сравнению с применением плацебо. Дополнительные конечные точки эффективности включали в себя частоту объективного ответа (ЧОО), продолжительность ответа (ПО) и время до смерти или отдаленного метастазирования (TTDM). ВБП, ЧОО, ПО и TTDM оценивались путем независимой централизованной оценки с применением слепого метода исследования (СНЦИ) в соответствии со шкалой RECIST v1.1.

Исследование продемонстрировало статистически значимое и клинически значимое улучшение ОВ в группе, получавшей препарат Имфинзи, по сравнению с группой применения плацебо [отношение рисков (ОР) = 0.68 (95 % ДИ: 0.53, 0.87), p = 0.00251]. Средняя ОВ не была достигнута в группе, получавшей препарат Имфинзи, и составила 28.7 месяца в группе, получавшей плацебо. Исследование продемонстрировало статистически и клинически значимое улучшение ВБП в группе, получавшей препарат Имфинзи, по сравнению с группой, получавшей плацебо [ОР = 0.52 (95 % ДИ: 0.42, 0.65),

p < 0.0001]. Средняя ВБП составила 16.8 месяца в группе применения Имфинзи и 5.6 месяца в группе применения плацебо. См. таблицу 5 и рисунки 1 и 2.

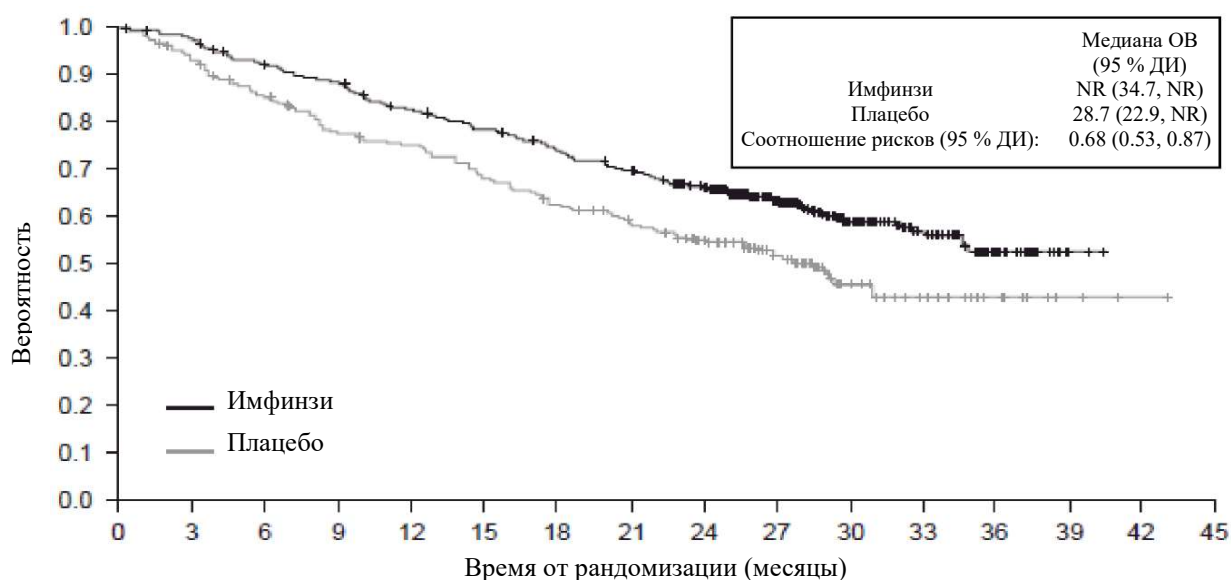
**Таблица 5. Результаты эффективности в исследовании RASIFIC <sup>a</sup>**

	<b>Имфинзи (n = 476)</b>	<b>Плацебо (n = 237)</b>
<b>ОВ</b>		
Количество смертельных исходов (%)	183 (38.4 %)	116 (48.9 %)
<b>Медиана ОВ (месяцы) (95 % ДИ)</b>	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)
ОР (95 % ДИ)	0.68 (0.53, 0.87)	
2-стороннее р-значение	0.00251	
<b>ОВ за 24 месяца (%) (95 % ДИ)</b>	66.3 % (61.7 %, 70.4 %)	55.6 % (48.9 %, 61.8 %)
р-значение	0.005	
<b>ВБП</b>		
Число случаев (%)	214 (45.0 %)	157 (66.2 %)
<b>Медиана ВБП (месяцы) (95 % ДИ)</b>	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)
ОР (95 % ДИ)	0.52 (0.42, 0.65)	
р-значение	p < 0.0001	
<b>ВБП за 12 месяцев (%) (95 % ДИ)</b>	55.9 % (51.0 %, 60.4 %)	35.3 % (29.0 %, 41.7 %)
<b>ВБП за 18 месяцев (%) (95 % ДИ)</b>	44.2 % (37.7 %, 50.5 %)	27.0 % (19.9 %, 34.5 %)
<b>ВБП2 <sup>b</sup></b>		
Число случаев (%)	217 (45.6 %)	144 (60.8 %)
<b>Медиана ВБП2 (месяцы) (95 % ДИ)</b>	28.3 (25.1, 34.7)	17.1 (14.5, 20.7)
ОР (95 % ДИ)	0.58 (0.46, 0.73)	
р-значение	p < 0.0001	
<b>TTDM <sup>c</sup></b>		
Число случаев (%)	182 (38.2 %)	126 (53.2 %)
<b>Среднее TTDM (месяцы) (95 % ДИ)</b>	28.3 (24.0, 34.9)	16.2 (12.5, 21.1)
ОР (95 % ДИ)	0.53 (0.41, 0.68)	
р-значение	p < 0.0001	
<b>TFST <sup>d</sup></b>		
Число случаев (%)	267 (56.1 %)	169 (71.3 %)
<b>Медиана TFST (месяцы) (95 % ДИ)</b>	21.0 (16.6, 25.5)	10.4 (8.3, 12.5)
ОР (95 % ДИ)	0.58 (0.47, 0.72)	
р-значение	p < 0.0001	
<b>ЧОО <sup>e</sup>n (%) (95 % ДИ)</b>	133 (30.0 %) (25.79 %, 34.53 %)	38 (17.8 %) (12.95 %, 23.65 %)
р-значение	p < 0.001	
Полный ответ n (%)	8 (1.8 %)	1 (0.5 %)
Частичный ответ n (%)	125 (28.2 %)	37 (17.4 %)
<b>Медиана ПО (месяцы)</b>	NR	18.4

(95 % ДИ)	(27.4, NR)	(6.7, 24.5)
-----------	------------	-------------

- <sup>a</sup> Анализ ОВ, ВБП2 и обновленный анализ TTDM, TFST, ЧОО и ПО проводили приблизительно через 13 месяцев после первичного анализа ВБП.
- <sup>b</sup> ВБП2 определяется как время от даты рандомизации до даты второго прогрессирования (определяемого в соответствии с местной стандартной клинической практикой) или смерти.
- <sup>c</sup> TTDM определяется как время от даты рандомизации до первой даты отдаленного метастазирования или смерти при отсутствии отдаленного метастазирования. Отдаленное метастазирование определяется как любое новое поражение, находящееся вне области облучения в соответствии со шкалой RECIST v1.1 или подтвержденное биопсией.
- <sup>d</sup> TFST определяется как время от рандомизации до даты начала первой последующей терапии после прекращения лечения, или смерти.
- <sup>e</sup> На основании подгруппы всех рандомизированных пациентов, получивших не менее одной дозы исследуемого препарата, с измеримыми проявлениями заболевания на исходном уровне согласно шкалы RECIST v1.1; Имфинзи (n = 443), плацебо (n = 213) оценивали в течение 0 - 42 дней после сопутствующей химиолучевой терапии и до начала проведения исследования.  
NR - не достигнут

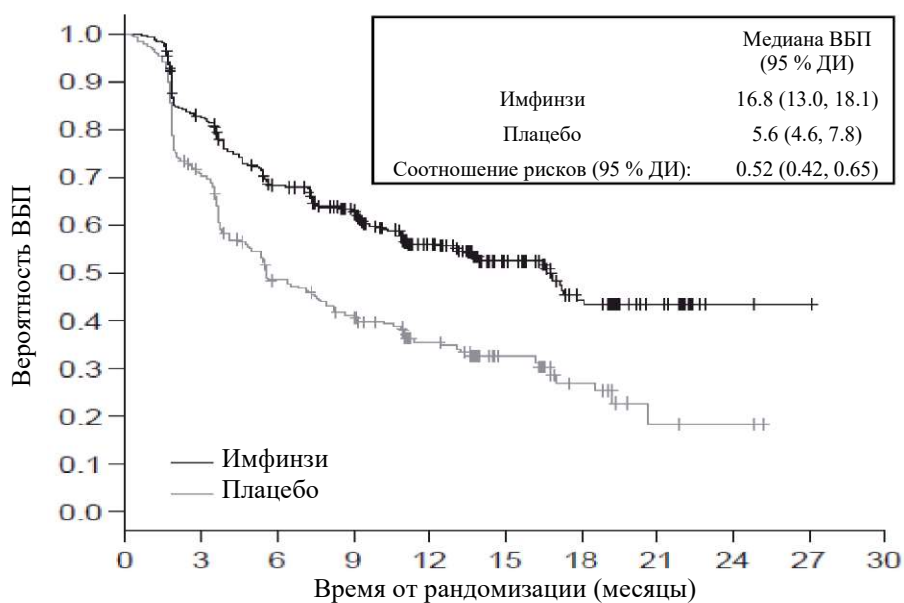
**Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера - ОВ**



Количество пациентов с риском

Месяц	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Имфинзи	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Плацебо	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

**Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера - ВБП**



Количество пациентов с риском		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Имфинзи	Месяц	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Плацебо	Месяц	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

Улучшения ОВ и ВБП в пользу пациентов, получавших препарат Имфинзи, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, постоянно наблюдались в предварительно определенных и проанализированных подгруппах. Анализ чувствительности ОВ и ВБП продемонстрировал согласованный эффект лечения с тем, который наблюдался при первичном анализе.

#### *Исходы, сообщаемые пациентами*

Информация о симптомах, функциях и качестве жизни, связанном со здоровьем (КЖСЗ) сообщаемые пациентами, собиралась в электронном виде с использованием опросника EORTC QLQ-C30 и его модуля для рака легких (EORTC QLQ-LC13). Заполнение опросника LC13 и C30 проводили в начале исследования, каждые 4 недели в течение первых 8 недель, а затем каждые 8 недель до завершения периода лечения или отмены исследуемого препарата из-за токсичности или прогрессирования заболевания. Соответствие было высоким и очень схожим между группами применения препарата Имфинзи и плацебо.

В начале исследования не было отмечено различий в симптомах, функциях и КЖСЗ, о которых сообщали пациенты, между группами, получавшими препарат Имфинзи и плацебо. На протяжении всего исследования до 48 недели не было клинически значимых различий между группами применения Имфинзи и плацебо по симптомам, функционированию и КЖСЗ (оценивали по разнице, превышающей или равной 10 баллам).

#### *Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) - исследование CASPIAN*

CASPIAN - исследование, разработанное для оценки эффективности препарата Имфинзи в комбинации с тремелимумабом или без него в сочетании с этопозидом или карбоплатином или цисплатином. CASPIAN - рандомизированное открытое многоцентровое исследование с участием 805 пациентов, не получавших лечение распространенного МРЛ, с показателями общего состояния по шкале ВОЗ/ECOG 0 или 1, подходящими для использования схемы химиотерапии препаратами платины в качестве первой линии терапии МРЛ, с ожидаемой продолжительностью жизни > 12 недель, имеющими по крайней мере одно целевое поражение по шкале RECIST 1.1 с

адекватным функционированием органов и костного мозга. Пациенты с бессимптомными или пролеченными метастазами в головной мозг также были подходящими для участия в данном исследовании. Из исследования были исключены пациенты с лучевой терапией грудной клетки в анамнезе, с активным первичным иммунодефицитом в анамнезе, с аутоиммунными заболеваниями, в том числе паранеопластическим синдромом (ПНС), с активными или ранее задокументированными аутоиммунными или воспалительными заболеваниями, пациенты, принимающие системные иммунодепрессанты в течение предшествующих 14 дней до первой дозы лечения, за исключением системных кортикостероидов в физиологических дозах, пациенты с активным туберкулезом или гепатитом В или С или ВИЧ-позитивные пациенты, пациенты, получающие живую ослабленную вакцину в течение 30 дней до или после начала применения препарата Имфинзи.

Рандомизация была стратифицирована по запланированной терапии препаратами платины в цикле 1 (карбоплатин или цисплатин).

Пациенты были рандомизированы как 1:1:1 в следующие группы:

- Группа 1: Имфинзи 1500 мг + тремелидумаб 75 мг + этопозид и либо карбоплатин, либо цисплатин
- Группа 2: Имфинзи 1500 мг + этопозид и либо карбоплатин, либо цисплатин
- Группа 3: либо карбоплатин (AUC 5 или 6 мг/мл/мин), либо цисплатин (75–80 мг/м<sup>2</sup>) в первый день и этопозид (80–100 мг/м<sup>2</sup>) внутривенно в дни 1, 2 и 3 каждого 21-дневного цикла в течение 4–6 циклов.

Пациенты, рандомизированные в группу 1 и 2, этопозид и либо карбоплатин, либо цисплатин были ограничены до 4 циклов каждые 3 недели после рандомизации. Монотерапия препаратом Имфинзи продолжалась до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Применение монотерапии препаратом Имфинзи было разрешено после прогрессирования заболевания в том случае, если пациент был клинически стабильным и наблюдалось улучшение клинических показателей согласно оценке исследователя.

Пациентам, рандомизированным в 3 группу, было разрешено получать в общей сложности до 6 циклов этопозид и карбоплатин или цисплатин. После завершения химиотерапии профилактическое облучение головного мозга было разрешено только в 3 группе по усмотрению исследователя.

Оценку опухоли проводили на 6-й и 12-й неделях от даты рандомизации, а затем каждые 8 недель до подтверждения объективного прогрессирования заболевания. Оценка выживаемости проводилась каждые 2 месяца после прекращения лечения.

Основными конечными точками исследования были общая выживаемость (ОВ) при терапии Имфинзи + химиотерапия (группа 2) в сравнении только с химиотерапией (группа 3) и терапии Имфинзи + тремелидумаб + химиотерапия (группа 1) в сравнении только с химиотерапией (группа 3). Ключевой дополнительной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Другими дополнительными конечными точками были основные показатели частоты объективного ответа (ЧОО), ОВ и ВБП и результаты, сообщаемые пациентами (РСП). ВБП и ЧОО были оценены с использованием оценок исследователей в соответствии со шкалой RECIST v1.1.

При запланированном промежуточном анализе терапии Имфинзи + химиотерапия (группа 2) по сравнению с химиотерапией (группа 3) границы эффективности достигли основной конечной точки ОВ. Результаты приведены ниже.

Демографические и исходные характеристики заболевания были хорошо сбалансированы между двумя группами исследования (268 пациентов в группе 2 и 269 пациентов в группе 3). Исходная демографическая ситуация общей популяции пациентов, вошедших в исследование, была следующей: мужчины – 69.6 %, возраст > 65 лет (39.6%), средний возраст - 63 года (от 28 до 82 лет), представители европеоидной



расы – 83.8 %, монголоидной расы – 14.5 %, негроидной расы или афроамериканцы – 0.9 %, другие – 0.6%, неиспаноязычные или латиноамериканцы -96.1 %, курящие в настоящее время или курящие в прошлом - 93,1 %, никогда не курившие 6.9 %, показатель общего состояния по шкале ВОЗ/ECOG 0 – 35.2 %, показатель общего состояния по шкале ВОЗ/ECOG 1 – 64.8 %, IV стадия – 90.3 %, 24.6 % пациентов получали цисплатин, а 74.1 % пациентов получали карбоплатин. В группе 3 56.8 % пациентов получили 6 циклов химиотерапии и 7.8 % пациентов получили профилактическое облучение головного мозга.

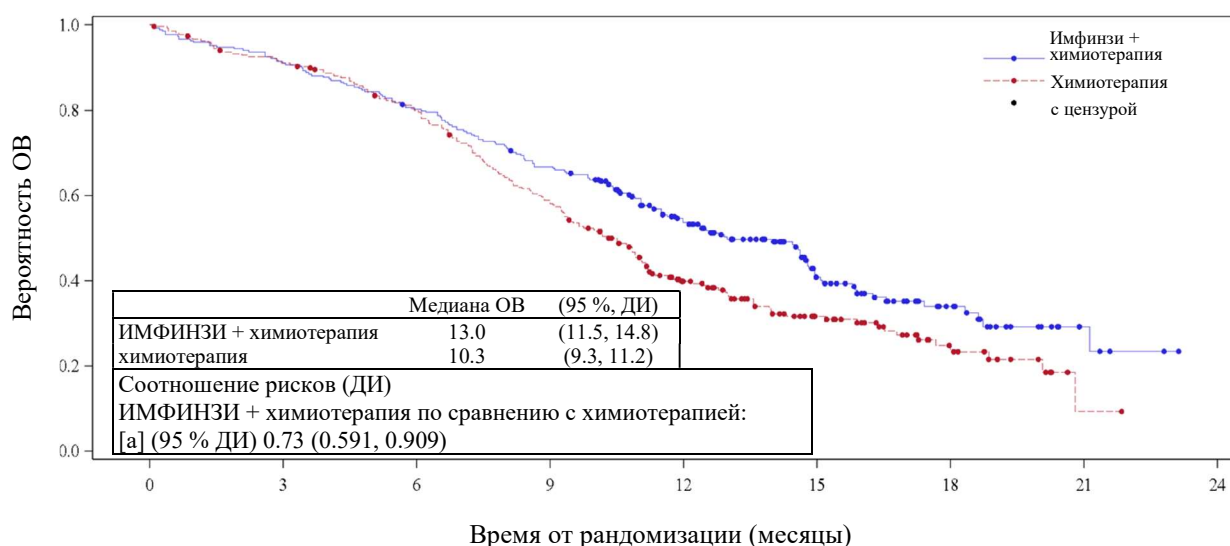
Исследование продемонстрировало статистически и клинически значимое улучшение ОВ при применении препарата Имфинзи + химиотерапия (группа 2) по сравнению с одной только химиотерапией (группа 3) [ОР = 0.73 (95 % ДИ: 0.591, 0.909), p = 0.0047]. Группа, получавшая препарат Имфинзи + химиотерапия продемонстрировала улучшение ВБП по сравнению с химиотерапией в отдельности [ОР = 0.78 (95 % ДИ: 0.645, 0.936), номинальное значение p = 0.0078]. См. таблицу 6 и рисунки 3 и 4.

**Таблица 6. Результаты общей выживаемости в исследовании CASPIAN**

	<b>Группа 2: Имфинзи + этопозид и либо карбоплатин, либо цисплатин (n = 268)</b>	<b>Группа 3: этопозид и либо карбоплатин, либо цисплатин (n = 269)</b>
<b>ОВ</b>		
Количество смертельных исходов (%)	155 (57.8)	181 (67.3)
<b>Медиана ОВ (месяцы) (95 % ДИ)</b>	13.0 (11.5, 14.8)	10.3 (9.3, 11.2)
ОР (95 % ДИ) <sup>d</sup>	0.73 (0.591, 0.909)	
p-значение <sup>c</sup>	0.0047	
<b>ОВ за 12 месяцев (%) (95 % ДИ)</b>	53.7 (47.4, 59.5)	39.8 (33.7, 45.8)
<b>ОВ за 18 месяцев (%) (95 % ДИ)</b>	33.9 (26.9, 41.0)	24.7 (18.4, 31.6)
<b>ВБП</b>		
Число случаев (%)	226 (84.3)	233 (86.6)
<b>Медиана ВБП (месяцы) (95 % ДИ)</b>	5.1 (4.7, 6.2)	5.4 (4.8, 6.2)
ОР (95 % ДИ) <sup>d</sup>	0.78 (0.645, 0.936)	
p-значение <sup>b</sup>	0.0078	
<b>ВБП за 6 месяцев (%) (95 % ДИ)</b>	45.4 (39.3, 51.3)	45.6 (39.3, 51.7)
<b>ВБП за 12 месяцев (%) (95 % ДИ)</b>	17.5 (13.1, 22.5)	4.7 (2.4, 8.0)
<b>ЧОО n (%)<sup>a</sup></b>	182 (67.9)	155 (57.6)
Полный ответ n (%)	6 (2.2)	2 (0.7)
Частичный ответ n (%)	176 (65.7)	153 (56.9)
Отношение шансов (95 % ДИ) <sup>e</sup>	1.56 (1.095, 2.218)	
p-значение <sup>b</sup>	0.0136	
<b>Медиана ПО (месяцы) (95 % ДИ)<sup>a</sup></b>	5.1 (4.9, 5.3)	5.1 (4.8, 5.3)
<b>ПО за 12 месяцев (%)<sup>a</sup></b>	22.7	6.3

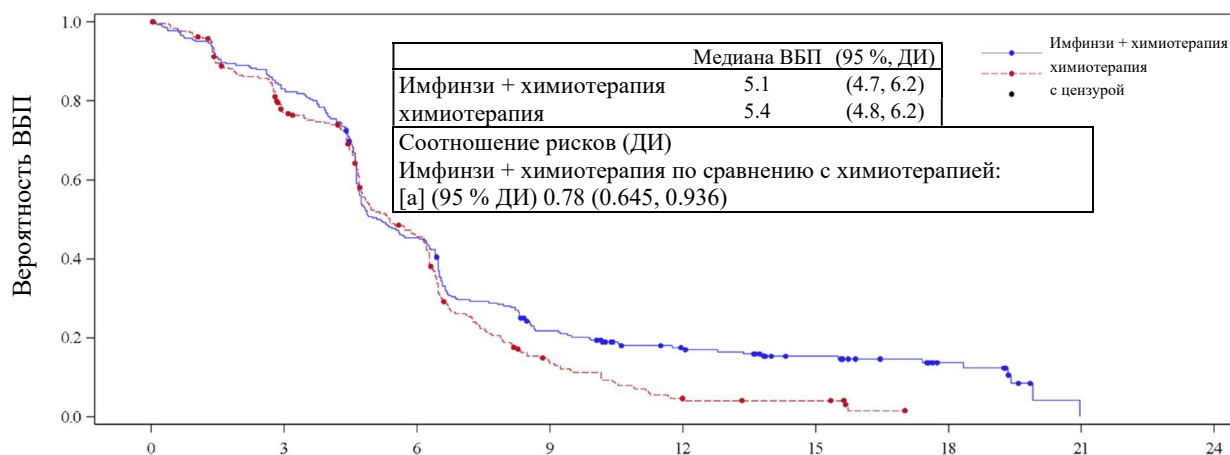
- <sup>a</sup> Подтвержденный объективный ответ.
- <sup>b</sup> Номинальное р-значение. ВБП была включена в иерархию процедуры множественного тестирования (МТР) на втором уровне. Не было возможности проведения МТР, так как и группе 1, и группе 2 необходимо было достичь статистической значимости прежде чем перейти к ВБП. ЧОО не была включена в МТР.
- <sup>c</sup> На основе альфа-затратной функции Лана-ДеМетса (функция зависимости вероятности ошибки I рода от полученной доли необходимой информации) с типом граничных критериев О'Брайена-Флеминга с фактическим числом наблюдаемых событий, граница для объявления статистической значимости составила 0.0178 для общей альфа 4 % .
- <sup>d</sup> Анализ проводился с использованием стратифицированного логарифмического критерия для коррекции запланированной терапии препаратами платины в цикле 1 (карбоплатин или цисплатин) и с использованием ранговых критериев ассоциативного подхода.
- <sup>e</sup> Анализ проводился с использованием модели логистической регрессии с поправкой на плановую терапию препаратами платины в цикле 1 (карбоплатин или цисплатин) с 95% ДИ, рассчитанным по вероятному профилю.

**Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера – ОВ**



Количество пациентов с риском	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Имфинзи + химиотерапия	268	244	214	177	116	57	25	5	0
Химиотерапия	269	242	209	153	82	44	17	1	0

**Рисунок 4. Кривая Каплана-Мейера - ВБП**



Время от рандомизации (месяцы)

Количество пациентов с риском	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Имфинзи + химиотерапия	268	220	119	54	34	22	10	0	0
химиотерапия	269	194	109	30	9	7	0	0	0

*Анализ подгруппы*

Улучшения ОВ в пользу пациентов, получавших препарат Имфинзи + химиотерапию по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию, постоянно наблюдалось в заранее определенных подгруппах на основе демографических характеристик, географического региона, использования карбоплатина или цисплатина и характеристик заболевания.

*Исходы, сообщаемые пациентами*

Информация о симптомах, о которых сообщали пациенты, функциях и качестве жизни, связанном со здоровьем (КЖСЗ), собиралась в электронном виде с использованием опросника EORTC QLQ-C30 и его модуля для рака легких (EORTC QLQ-LC13). Оба опросника заполнялись вплоть до второго прогрессирования заболевания (PFS2) или смерти (в зависимости от того, что наступило раньше). В начале исследования сообщаемые пациентами симптомы, функционирование или показатели КЖСЗ были сопоставимы между группами исследования. Соблюдение режима терапии составило 60 % или выше в течение 84 недель в группе Имфинзи + химиотерапия и 20 недель в группе только химиотерапии.

Задержка во времени до ухудшения симптомов, функционирования и общего состояния здоровья/КЖ

Сочетание препарата Имфинзи + химиотерапии продемонстрировало улучшение за счет отсрочки времени до ухудшения широкого спектра симптомов, функций и общего состояния здоровья, о которых сообщили пациенты, по сравнению с только химиотерапией (см. таблицы 7 и 8).

**Таблица 7. Средняя отсрочка времени до ухудшения общего состояния здоровья/КЖ и функционирования (EORTC QLQ-C30) <sup>a</sup>**

	<b>Время до ухудшения состояния (месяцы) группа 2 (N = 261) по сравнению с группой 3 (N = 260)</b>
Общее состояние здоровья/КЖ	8.4 по сравнению с 7.2 0.81 (0.63, 1.05); p=0.1166
Физическое	8.5 по сравнению с 6.5 0.75 (0.58, 0.97); p=0.0276
Когнитивное	8.4 по сравнению с 6.0 0.61 (0.47, 0.78); p=<0.00001
Функциональное	7.4 по сравнению с 5.9 0.71 (0.55, 0.90); p=0.0059
Эмоциональное	12.9 по сравнению с 7.3 0.61 (0.46, 0.80); p=0.0003
Социальное	7.6 по сравнению с 6.2 0.70 (0.55, 0.90); p=0.0048

<sup>a</sup> p-значения для времени до ухудшения состояния основаны на стратифицированном логарифмическом критерии и не были скорректированы на множественность.

**Таблица 8. Средняя задержка времени до ухудшения симптомов (EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13) <sup>a</sup>**

Шкала симптомов	Задержка времени до ухудшения симптомов (месяцы) группа 2 (N = 261) по сравнению с группой 3 (N = 260)
Кашель	9.3 против 7.7 0.78 (0.60, 1.03); p=0.0747
Одышка (QLQ-C30)	9.0 против 7.4 0.75 (0.57, 0.99); p = 0.0406
Одышка (QLQ-LC13)	6.5 против 5.5 0.79 (0.63, 1.01); p = 0.0578
Боль	7.8 против 6.7 0.79 (0.62, 1.02); p = 0.0718
Боль в груди	10.6 против 7.8 0.76 (0.58, 1.00); p = 0.0464
Боль в руке или плече	9.9 против 7.5 0.70 (0.54, 0.92); p=0.0088
Боль в других частях тела	7.8 против 6.4 0.72 (0.56, 0.92); p = 0.0096
Утомляемость	5.5 против 4.3 0.82 (0.65, 1.03); p = 0.0835
Бессонница	8.6 против 7.3 0.75 (0.57, 0.98); p = 0.0349
Потеря аппетита	8.3 против 6.6 0.70 (0.54, 0.90); p = 0.0054
Запор	11.1 против 7.3 0.65 (0.50, 0.86); p = 0.0018
Диарея	14.6 против 7.7 0.59 (0.44, 0.77); p = 0.0002
Тошнота/рвота	8.4 против 6.6 0.80 (0.63, 1.03); p = 0.0809
Кровохарканье	18.3 против 10.5 0.64 (0.47, 0.88); p = 0.0049

<sup>a</sup> p-значения для времени до ухудшения симптомов основаны на стратифицированном логарифмическом критерии и не были скорректированы на множественность.

*Изменение симптомов рака легких по сравнению с исходным уровнем в течение 12 месяцев (смешанная модель для повторных измерений)*

Сочетание препарата Имфинзи + химиотерапии снижало потерю аппетита, продемонстрировав статистически значимое отличие среднего изменения от исходного уровня по сравнению с применением только одной химиотерапии в течение всего периода времени от рандомизации до 12 месяцев (расчетная средняя разница -4.5; 99 % ДИ -9.04, -0.04; p = 0.009). Обе группы лечения продемонстрировали количественное уменьшение симптомов кашля, боли в груди, одышки и усталости за один и тот же период времени.

Результаты, сообщаемые пациентами, следует интерпретировать в контексте открытого дизайна исследования.

*Рак желчевыводящих путей (РЖВП) - исследование ТОРАЗ-1*

Исследование ТОРАЗ-1 разработано для оценки эффективности препарата Имфинзи в комбинации с гемцитабином и цисплатином. Исследование ТОРАЗ-1 - рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с участием 685 пациентов с гистологически подтвержденным местно-распространенным или метастатическим РЖВП с функциональным статусом ECOG 0

или 1. В исследование были включены пациенты, у которых наблюдалось развитие рецидива заболевания более чем через 6 месяцев после операции и / или завершения адъювантной терапии. Пациенты должны были иметь как минимум одно целевое поражение по RECIST v1.1 и адекватную функцию органов и костного мозга.

В исследование не включались пациенты с ампулярной карциномой, активными или ранее подтвержденными аутоиммунными или воспалительными заболеваниями, ВИЧ-инфекцией или активными инфекциями, включая туберкулез или гепатит С, а также пациенты, принимавшие на момент начала исследования или в прошлом иммунодепрессанты в течение 14 дней до первой дозы Имфинзи.

Рандомизация была стратифицирована по статусу заболевания и локализации первичной опухоли.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в следующие группы:

- Группа 1: Имфинзи 1500 мг внутривенно в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> (каждый вводили в 1-й и 8-й дни) каждые 3 недели (21 день) до 8 циклов, с последующим переходом Имфинзи 1500 мг каждые 4 недели до тех пор, пока наблюдается клиническая польза или до развития неприемлемой токсичности, или
- Группа 2: Плацебо вводили внутривенно в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> (каждый вводили в 1-й и 8-й дни) каждые 3 недели (21 день) до 8 циклов, затем плацебо каждые 4 недели до тех пор, пока наблюдается клиническая польза или до развития неприемлемой токсичности.

Оценку опухоли проводили каждые 6 недель в течение первых 24 недель после даты рандомизации, а затем каждые 8 недель до подтверждения объективного прогрессирования заболевания.

Первичной конечной точкой исследования была ОВ, а ключевой вторичной конечной точкой была ВБП. Другими вторичными конечными точками были частоту объективного ответа (ЧОО), продолжительность ответа (ПО) и результаты, сообщаемые пациентами (РСП).

ВБП, ЧОО и ПО оценивались исследователем в соответствии с RECIST v1.1.

Демографические и исходные характеристики заболевания были хорошо сбалансированы между двумя группами исследования (341 пациент в группе 1 и 344 пациента в группе 2). Исходные демографические данные исследуемой популяции были следующими: мужчины (50.4%), возраст <65 лет (53.3%), европейцы (37.2%), азиаты (56.4%), черные или афроамериканцы (2.0%), другие (4.2%), нелатиноамериканского происхождения или латиноамериканцы (93.1%), ECOG PS 0 (49.1%) по сравнению с PS 1 (50.9%), внутривенная холангиокарцинома с первичной локализацией опухоли (55.9%), внепеченочная холангиокарцинома (19.1%) и рак желчного пузыря (25.0%), рецидивирующий статус заболевания (19.1%) по сравнению с исходно нерезектабельным (80.7%), метастатическим (86.0%) и по сравнению с местнораспространенным (13.9%).

Исследование продемонстрировало статистически значимое и клинически весомое улучшение ОВ и ВБП при предварительно запланированном промежуточном анализе, основанном на альфа-затратной функции Лана-ДеМетса (функция зависимости вероятности ошибки I рода от полученной доли необходимой информации) с типом граничных критериев О'Брайена-Флеминга и фактическим числом наблюдаемых событий (Лана-ДеМетса 1983). Результаты ОВ были [ОР=0.80 (95% ДИ: 0.66, 0.97), p=0.021] и по ВБП [ОР=0.75 (95% ДИ: 0.63, 0.89), p=0.001]. Зрелость данных ОВ составила 61.9%, а зрелость данных ВБП – 83.6%. Граница для объявления статистической значимости для ОВ составила 0.03 для общего уровня значимости альфа 4.9%. Результаты данного анализа для ВБП, ЧОО и ПО представлены в таблице 9. ВБП также представлена на рисунке 6.

Дополнительный анализ ОВ был проведен через 6.5 месяцев после промежуточного анализа со степенью зрелости данных ОВ 76.9%. Наблюдаемый эффект лечения соответствовал промежуточному анализу. Отношение рисков (ОР) общей выживаемости (ОВ) составило 0.76 (95% ДИ: 0.64, 0.91), а медиана выживаемости составила 12.9 месяцев (95% ДИ: 11.6, 14.1). Результаты данного анализа для ОВ представлены в таблице 9 и на рисунке 5.

**Таблица 9. Результаты оценки эффективности в исследовании TOPAZ-1.**

	<b>Препарат Имфинзи в комбинации с гемцитабином и цисплатином (n = 341)</b>	<b>Плацебо в комбинации с гемцитабином и цисплатином (n = 344)</b>
<b>ОВ (дата прекращения сбора данных: 25 февраля 2022 г.)</b>		
Количество смертельных исходов (%)	248 (72.7)	279 (81.1)
<b>Медиана ОВ (месяцы) (95 % ДИ)<sup>a</sup></b>	12.9 (11.6; 14.1)	11.3 (10.1; 12.5)
Отношение рисков (95 % ДИ) <sup>b</sup>	0.76 (0.64; 0.91)	
<b>ОВ через 12 месяцев (%) (95 % ДИ)<sup>a</sup></b>	54.3 (48.8; 59.4)	47.1 (41.7; 52.3)
<b>ОВ через 18 месяцев (%) (95 % ДИ)<sup>a</sup></b>	34.8 (29.6; 40.0)	24.1 (19.6; 28.9)
<b>ОВ через 24 месяца (%) (95 % ДИ)<sup>a</sup></b>	23.6 (18.7; 28.9)	11.5 (7.6; 16.2)
<b>ВБП (дата прекращения сбора данных: 11 августа 2021 г.)</b>		
Число событий (%)	276 (80.9)	297 (86.3)
<b>Медиана ВБП (месяцы) (95 % ДИ)<sup>a</sup></b>	7.2 (6.7; 7.4)	5.7 (5.6; 6.7)
Отношение рисков (95 % ДИ) <sup>b</sup>	0.75 (0.63; 0.89)	
р-значение <sup>b,c</sup>	0.001	
<b>ВБП через 9 месяцев (%) (95 % ДИ)<sup>a</sup></b>	34.8 (29.6; 40.0)	24.6 (20.0; 29.5)
<b>ВБП через 12 месяцев (%) (95 % ДИ)<sup>a</sup></b>	16.0 (12.0; 20.6)	6.6 (4.1; 9.9)
<b>ЧОО (дата прекращения сбора данных: 11 августа 2021 г.) n (%)<sup>d</sup></b>		
Полный ответ n (%)	7 (2.1)	2 (0.6)
Частичный ответ n (%)	84 (24.6)	62 (18.1)
Отношение шансов (95 % ДИ) <sup>a</sup>	1.60 (1.11; 2.31)	
р-значение <sup>e</sup>	0.011	
<b>ПО (DCO: 11 августа 2021 г.)</b>		
<b>Медиана продолжительности ответа (месяцы) (95 % ДИ)<sup>a</sup></b>	6.4 (5.9; 8.1)	6.2 (4.4; 7.3)
<b>ПО на 9 месяцев (%)<sup>a</sup></b>	32.6	25.3
<b>Продолжительность ответа на 12 месяцев (%)<sup>a</sup></b>	26.1	15.0

<sup>a</sup> Рассчитано по методу Каплана - Мейера. ДИ для медианы, рассчитанной по методу Брукмейера - Кроули.

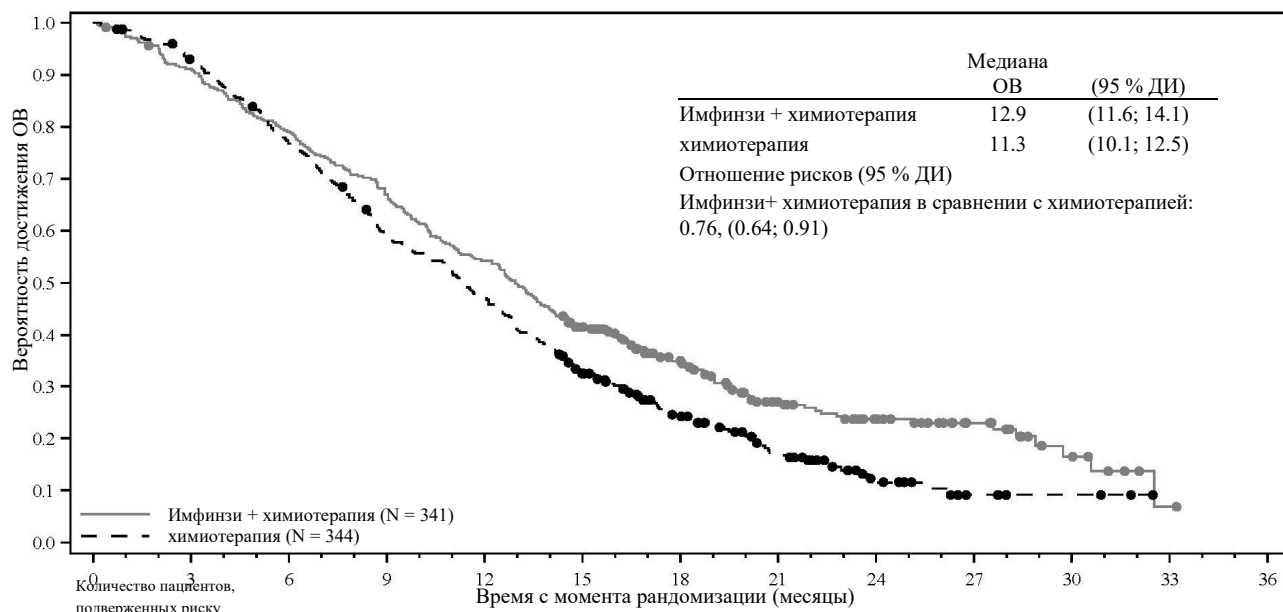
<sup>b</sup> Анализ ОР проводился с использованием стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса, а 2-стороннее р-значение основано на стратифицированном логранговом критерии, оба скорректированы с учетом статуса заболевания и локализации первичной опухоли.

<sup>c</sup> р-значение рассчитано на основании результатов предварительно запланированного промежуточного исследования. На основе альфа-затратной функции Лана - ДеМетса с типом граничных критериев Покока с фактическим числом наблюдаемых событий, граница для объявления статистической значимости составила 0.0481 для общей альфа 4 % (Lan-and-DeMets 1983).

<sup>d</sup> Подтвержденный объективный ответ по оценке исследователя по шкале RECIST версии 1.1.

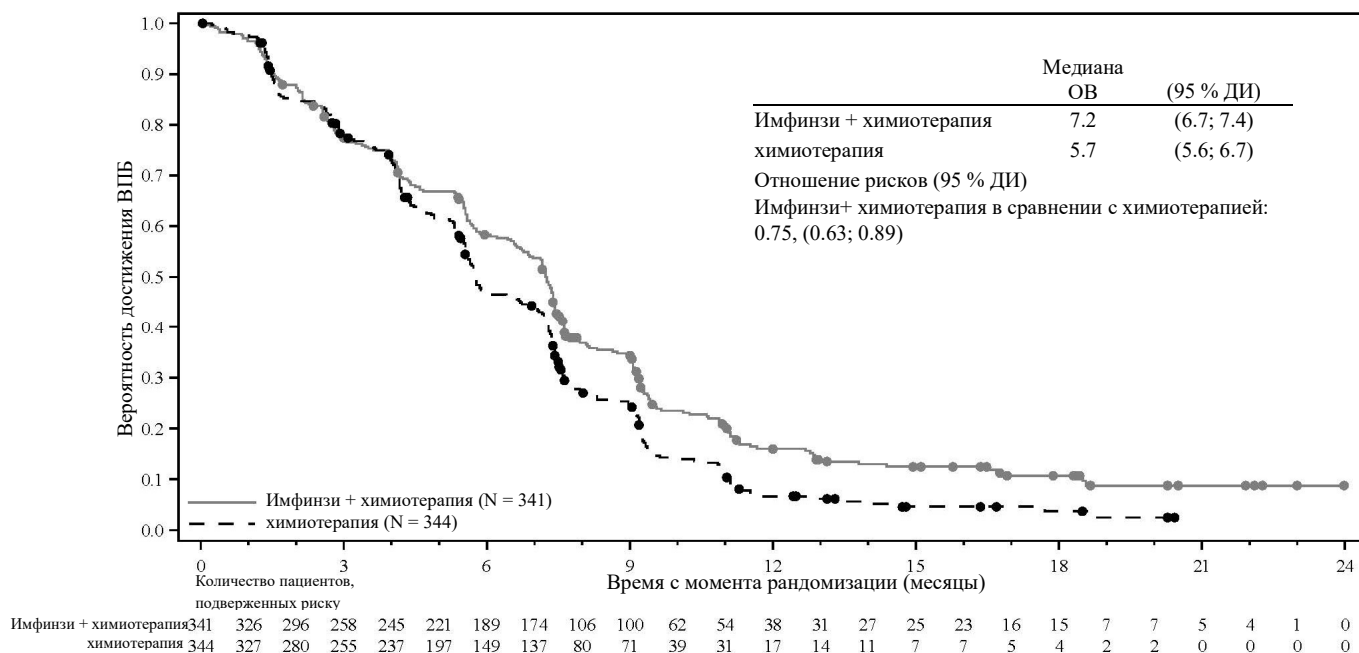
<sup>e</sup> Анализ проводили с использованием стратифицированного теста Кохрана -Мантеля -Хензеля с факторами статуса заболевания и локализации опухоли. Номинальное 2-стороннее р-значение.

**Рисунок 5. Кривая Каплана-Мейера ОВ в исследовании TOPAZ-1 (дата прекращения сбора данных 25 февраля 2022)**



Имфинзи + химиотерапия	341	331	324	309	294	278	268	252	240	227	208	194	184	169	152	134	117	96	88	74	61	52	47	44	36	33	27	21	17	10	8	5	3	1	0
химиотерапия	344	337	329	316	298	282	260	241	222	198	187	175	158	138	125	104	92	76	65	53	47	37	29	21	14	11	9	5	3	3	3	2	1	0	0

**Рисунок 6. Кривая Каплана-Мейера ВВП в исследовании TOPAZ-1 (дата прекращения сбора данных 11 августа 2021)**



### Анализ подгруппы

Улучшение ОВ и ВВП в пользу пациентов, получавших препарат Имфинзи + химиотерапию по сравнению с теми, кто получал плацебо + химиотерапию, постоянно наблюдалось в заранее определенных подгруппах на основе демографических характеристик, географического региона, локализации первичной опухоли, статуса заболевания, ECOG PS и уровня экспрессии PD-L1.

### Результаты, сообщаемые пациентами

Информация о симптомах, о которых сообщали пациенты, функциях и качестве жизни, связанном со здоровьем (КЖСЗ), собиралась в электронном виде с использованием опросника EORTC QLQ-C30 и его модуля для рака желчновыводящих путей (EORTC QLQ BIL21). На исходном уровне исследования, сообщаемые пациентами симптомы, функционирование или показатели КЖСЗ были сопоставимы между группами исследования. Время до ухудшения и изменение по сравнению с исходным уровнем соответствовали отсутствию ухудшения симптомов, функционированию или показателям КЖСЗ согласно EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ BIL21 в группе Имфинзи + химиотерапия по сравнению с группой плацебо + химиотерапия.

### Детский и подростковый возраст

Безопасность и эффективность дурвалумаба у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлена.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетическое воздействие дурвалумаба оценивали как в качестве монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией. В качестве монотерапии воздействие дурвалумаба оценивали в дозах от 0.1 до 20 мг / кг, вводимых внутривенно один раз каждые 2, 3 или 4 недели, у пациентов со злокачественными опухолями. Фармакокинетическое воздействие увеличивалось более чем дозопропорционально при вводимых дозах <3 мг/кг (в 0.3 раза больше одобренной рекомендуемой дозы) и дозопропорционально при вводимых дозах ≥3 мг/кг каждые 2 недели. Устойчивое состояние достигается примерно на 16 неделе. Не было клинически значимого различия



между фармакокинетикой дурвалумаба в качестве монотерапии и в сочетании с химиотерапией.

#### *Распределение*

Средний геометрический показатель (% коэффициент вариации [CV%]) объема распределения в равновесном состоянии составляет 5,6 (18%) л.

#### *Экскреция*

Снижение клиренса дурвалумаба проходит равномерно до достижения равновесного состояния ( $CL_{ss}$ ) = 8.2 мл/ч на 365-ый день приема препарата; такое снижение клиренса не считается клинически значимым. Конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ), исходя из исходного значения  $CL$ , составляет 18 дней.

#### *Особые группы пациентов*

Возраст (19–96 лет), масса тела (34–149 кг), пол, положительный статус по антителам к лекарственному препарату, уровни альбумина, уровни лактатдегидрогеназы, уровни креатинина, растворимый PD-L1, тип опухоли, раса, легкая почечная недостаточность (клиренс креатинина 60 - 89 мл/мин), умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30- 59 мл/мин), легкая печеночная недостаточность (уровень билирубина ниже или равен верхнему пределу нормы (ВПН) и уровень аспаратаминотрансферазы - AST выше ВПН, либо уровень билирубина в 1.0 - 1.5 раза выше ВПН и любой уровень AST), функциональный статус ECOG не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику дурвалумаба.

Влияния тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 15-29 мл/мин), умеренной печеночной недостаточности (уровень билирубина в 1.5 - 3 раза выше ВПН и любой уровень AST) или тяжелого нарушения функции печени (уровень билирубина в 3.0 раза и более выше ВПН и любой уровень AST) на фармакокинетику дурвалумаба неизвестно.

#### *Пожилые пациенты*

Коррекция дозы для пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет) не требуется.

Из 476 пациентов с местнораспространенным неоперабельным НМРЛ (основная популяция для оценки эффективности), получавших препарат Имфинзи, 45% были в возрасте 65 лет и старше, тогда как 7.6% были в возрасте 75 лет и старше. Не было отмечено общих клинически значимых различий в безопасности между пациентами  $\geq 65$  лет и старше и более молодыми пациентами.

Из 265 пациентов с рМРЛ, получавших препарат Имфинзи в сочетании с химиотерапией, 101 пациент (38 %) был в возрасте 65 лет и старше и 19 (7.2%) пациентов были в возрасте 75 лет и старше. Никаких общих клинически значимых различий в безопасности или эффективности между пациентами  $\geq 65$  лет и более молодыми пациентами отмечено не было.

Из 338 пациентов с РЖВП, получавших препарат Имфинзи в сочетании с химиотерапией, 158 пациентов (47%) были в возрасте 65 лет и старше, а 38 пациентов (11%) были в возрасте 75 лет и старше. Никаких общих различий в безопасности или эффективности между пациентами в возрасте 65 лет и старше и пациентами молодого возраста не наблюдалось.

#### *Иммуногенность*

Как и для всех лекарственных препаратов белковой природы, существует вероятность возникновения иммуногенности. Иммуногенность препарата Имфинзи, применяемого в качестве монотерапии, основана на объединенных данных 2280 пациентов, которым проводили терапию данным препаратом в дозировке 10 мг/кг каждые 2 недели или 20 мг/кг каждые 4 недели в качестве одиночного агента и оценивали на наличие антител к препарату (ADA). 69 пациентов (3.0 %) показали положительный результат на появление ADA. Нейтрализующие антитела к дурвалумабу были обнаружены у 0.5 % пациентов (12/2280). Наличие ADA не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику, фармакодинамику или безопасность.

В исследовании CASPIAN из 201 пациента, получавшего препарат Имфинзи по 1500 мг каждые 3 недели в сочетании с химиотерапией и оцениваемых на наличие ADA, 0 пациентов (0 %) дали положительный результат на появление ADA опосредованных с указанной терапией. Влияние ADA, вызванных терапией, на фармакокинетику и клиническую безопасность дурвалумаба не поддается оценке, поскольку ни один из пациентов не дал положительного результата на появление ADA при лечении только дурвалумабом.

В исследовании TOPAZ-1 из 240 пациентов, получавших препарат Имфинзи в дозе 1500 мг каждые 3 недели в сочетании с химиотерапией до 8 циклов с последующим введением препарата Имфинзи в дозе 1500 мг каждые 4 недели, у 2 (0.8%) пациентов были выявлены ADA и нейтрализующие антитела, возникающие при лечении, соответственно. Выявлено недостаточное количество пациентов с ADA или нейтрализующими антителами (по 2 пациента), возникшими на фоне лечения, чтобы определить, влияют ли ADA на фармакокинетику, фармакодинамику, безопасность и/или эффективность препарата Имфинзи.

Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от нескольких факторов, включая чувствительность и специфичность анализа, методологию анализа, обработку образца, время сбора образца, сопутствующую лекарственную терапию и основное заболевание.

По этим причинам сравнение показателей частоты выявления антител к препарату Имфинзи с показателями частоты выявления антител к другим лекарственным препаратам может быть ложным.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

#### *Канцерогенность и мутагенность*

Канцерогенный и генотоксический потенциал дурвалумаба не оценивался.

#### *Репродуктивная токсикология*

Как сообщается в литературе, путь PD-1/PD-L1 играет центральную роль в сохранении беременности путем поддержания иммунной толерантности матери к плоду, а на моделях аллогенной беременности у мышей было показано, что нарушение передачи сигналов PD-L1 приводит к увеличению вероятности потери плода. В исследованиях влияния на репродуктивную систему обезьян циномоглус введение дурвалумаба с момента подтверждения беременности до родов при уровнях воздействия, примерно в 22 раза превышающих наблюдаемые при клинической дозе 10 мг/кг дурвалумаба (на основе AUC), не сопровождалось материнской токсичностью или влиянием на эмбриональное развитие, исход беременности или постнатальное развитие потомства.

#### *Исследование токсикологии и/или фармакологии на животных*

Токсикологические исследования с введением повторных доз дурвалумаба половозрелым обезьянам циномоглус продолжительностью до 3 месяцев не сопровождалось какими-либо побочными эффектами, которые можно считать значимыми для человека.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

$\alpha, \alpha$ -трегалозы дигидрат

полисорбат 80

вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо

### **6.3. Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

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

Не замораживать! Не встряхивать!

Хранить в недоступном для детей месте!

### **6.5. Форма выпуска и упаковка**

По 2.4 мл (для дозировки 120 мг) или по 10 мл (для дозировки 500 мг) разливают во флаконы из бесцветного стекла (тип I), укупоренные латексной эластомерной пробкой и обжаты колпачками алюминиевыми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

### **6.7. Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Великобритания

AstraZeneca UK Limited, Francis Crick Avenue, Cambridge, CB20AA

Тел.: +44 (0)20 3749 5000

Факс: +44 (0)20 3749 5000

[adverse.events.kz@astrazeneca.com](mailto:adverse.events.kz@astrazeneca.com)

### **7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Республика Казахстан*

*Представительство ЗАК “АстраЗенека Ю-Кей Лимитед”,*

*г. Алматы, 050000*

*ул. Кунаева, д. 77, офис 101*

*Телефон: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745*

[adverse.events.kz@astrazeneca.com](mailto:adverse.events.kz@astrazeneca.com), <https://contactazmedical.astrazeneca.com/>

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-БП-5№024449 (120 мг)

РК-БП-5№024448 (500 мг)

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 22 января 2020

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>